

Capítulo 2: Enfermedades genéticas

Shane C. Quinonez; Gregory Barsh

INTRODUCCIÓN

En las enfermedades genéticas los mecanismos de la disfunción celular y tisular son tan variados como los órganos que afectan. Hasta cierto punto, estos mecanismos son similares a los que se producen en trastornos no hereditarios. Por ejemplo, una fractura resultante de la disminución de la densidad ósea en la osteoporosis se cura de manera muy similar a la causada por un gen de colágeno defectuoso en la osteogénesis imperfecta; y en la mayoría de los individuos la respuesta a la aterosclerosis coronaria no depende de si han heredado o no un receptor defectuoso de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*). Por tanto, los principios fisiopatológicos que distinguen a las enfermedades genéticas se centran no tanto en el sistema de órganos afectado como en los mecanismos de los cambios genéticos y genómicos, la herencia y las rutas moleculares desde el genotipo hasta el fenotipo.

Este capítulo comienza con una discusión sobre la terminología utilizada para describir las condiciones hereditarias, la prevalencia de enfermedades genéticas y algunos principios y consideraciones importantes en genética médica. Los términos importantes y las palabras clave utilizadas a lo largo del capítulo se definen en el [cuadro 2–1](#).

CUADRO 2–1
Glosario de términos y palabras clave

Término	Definición
Acrocéntrico	Se refiere a la ubicación terminal del centrómero en los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22.
Acumulación de sustrato	Mecanismo patogénico en el cual la deficiencia de una enzima particular causa una enfermedad por la acumulación en el tejido o en la sangre del sustrato de esa enzima.
Amórfico	Se refiere a variantes patogénicas que causan una pérdida completa de función para el gen respectivo y, por tanto, producen el mismo fenotipo que una supresión completa del gen.
Aneuploidía	Término general que se emplea para denotar cualquier totalidad de cromosomas desequilibrado.
Antimórfico	Variantes patogénicas que, cuando están presentes en forma heterocigótica frente a un alelo no mutante, darán como resultado un fenotipo similar a la homocigosidad para los alelos de pérdida de función.
Anticipación genética	Fenómeno clínico en el que el fenotipo observado en individuos portadores de un gen perjudicial parece ser más grave en generaciones sucesivas. Las posibles explicaciones incluyen el sesgo de determinación o un mecanismo de mutación de múltiples pasos, como la expansión de las repeticiones de triplete.
Aptitud	Efecto de un alelo variante sobre la capacidad de un individuo para producir descendencia.
Células germinales primordiales	El grupo de células apartado al principio del desarrollo para generar gametos.

Compensación de la dosis	Mecanismo por el que se iguala una diferencia en la dosificación génica entre dos células. Para células XX en mamíferos, la expresión disminuida de uno de los dos cromosomas X da como resultado una concentración de producto génico similar a una célula XY.
D Autosómico	Dícese cuando está ubicado en los cromosomas 1–22, en lugar de en X o Y.
Deficiencia del producto final	Mecanismo patológico por el cual la ausencia o reducción del producto de una reacción enzimática particular conduce a una enfermedad.
Desequilibrio de enlace	Condición en la que ciertas combinaciones de alelos estrechamente vinculados, o haplotipos, están presentes en una población a frecuencias no previstas por sus frecuencias alélicas individuales.
Dictioteno	El final de la profase durante la meiosis femenina I en la que los ovocitos fetales se detienen antes de la ovulación.
Dominante	Un patrón de herencia o mecanismo de acción génica en el que los efectos de un alelo variante se pueden observar en presencia de un alelo no mutante.
Dominante negativo	Un tipo de mecanismo fisiopatológico que se produce cuando un alelo mutante interfiere con la función normal del producto génico no mutante.
Dosis génica	Principio de que la cantidad de producto expresada para un gen particulares proporcional al número de copias de genes presentes por célula.
Efecto del fundador	Una de varias explicaciones posibles para una frecuencia inesperadamente alta de un gen nocivo en una población. Si la población fue fundada por un pequeño grupo ancestral, puede haber, por casualidad, una gran cantidad de portadores del gen nocivo.
Epigenético	Efecto fenotípico que es hereditario, a través de la división celular somática y/o a través de generaciones de organismos, pero que no depende de la variación en la secuencia del ADN. En cambio, la herencia epigenética se asocia con alteraciones en la estructura de la cromatina, como la metilación del ADN o la modificación de histona que pueden transmitirse durante la división celular.
Expresividad	Grado en que un genotipo variante afecta el fenotipo, incluidos los tejidos afectados, y la gravedad de esos efectos.
Gameto	Óvulo o espermatozoide que representa una posible contribución reproductiva a la próxima generación. Los gametos se han sometido a la meiosis y, portanto, contienen la mitad del número normal de cromosomas que se encuentran en las células cigóticas.
Haplotipo	Conjunto de variantes de secuencias de ADN estrechamente relacionadas en un solo cromosoma.
Hemicigoto	Término que se refiere a la presencia de un solo alelo en un locus, ya sea porque el otro alelo está eliminado o porque no está presente normalmente; por ejemplo, genes ligados a X en varones.
Heterocigótico	Que tiene dos alelos diferentes en el mismo locus.
Heterocromatina	Una de las dos formas alternativas de material cromosómico (la otra es la eucromatina) en la cual el ADN cromosómico está altamente condensado y, por lo general, desprovisto de genes que se transcriben activamente.
Heterogeneidad alélica	Situación en la que múltiples alelos en un solo locus pueden producir uno o más fenotipos de enfermedad.
Heterogeneidad del locus	Situación en la cual variantes patogénicas de diferentes genes producen fenotipos similares o idénticos. También se conoce como heterogeneidad genética.
Heterogeneidad	Situación que ocurre cuando variantes patogénicas de un solo gen producen múltiples fenotipos diferentes.

fenotípica	
Heteroplasma	La mezcla en una sola célula de moléculas anormales y normales de ADN mitocondrial.
Hipermórfico	Variante que tiene un efecto similar al aumento del número de copias genéticas normales por célula.
Hipomórfico	Variante que reduce, pero no elimina la actividad de un producto genético particular.
Homocigótico	Que tiene dos alelos iguales en el mismo locus.
Impresión	Comúnmente, el proceso por el cual la expresión de un gen depende de si fue heredado de la madre o el padre.
Isla CpG	Segmento de ADN que contiene una densidad relativamente alta de dinucleótidos 5-CG-3. Estos segmentos a menudo no están metilados y se encuentran cerca de genes expresados de manera ubicua.
Mendeliano	Forma de herencia que obedece a las "leyes" o principios de herencia postulados por Gregor Mendel, es decir, segregación, variedad independiente y dominancia; clínicamente, estos se expresan por lo general como autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, dominantes ligados al cromosoma X o recesivos ligados al cromosoma X.
Monosomía	Reducción en las células cigóticas de dos a uno en el número de copias para un segmento cromosómico o cromosoma en particular.
Mosaicismo	Situación en la cual está presente una alteración genética en algunas, pero no en todas las células de un solo individuo. En el mosaicismo germinal o gonadal, la alteración se presenta en las células germinales, pero no en las células somáticas. En el mosaicismo somático, la alteración genética está presente en algunas, pero no en todas las células somáticas (y generalmente no está presente en las células germinales).
Neomorfo	Variante que confiere una función novedosa a su producto génico y, por consiguiente, da como resultado un fenotipo distinto de una alteración en la dosificación génica.
No disyunción	Fracaso de dos cromosomas homólogos para separarse, o disgregarse, en la metafase de la meiosis I, o la falla de dos cromátidas hermanas para disociarse en la metafase de la meiosis II o la mitosis.
Penetrancia	En un único individuo de un genotipo variante, la penetrancia se refiere a si el genotipo variante puede inferirse sobre la base de criterios fenotípicos definidos. En una población, la penetrancia reducida se refiere al ritmo al que los individuos de un genotipo variante no pueden ser reconocidos de acuerdo con criterios fenotípicos específicos.
Poscigótico	Evento mutacional que ocurre después de la fertilización y que comúnmente da lugar al mosaicismo.
Premutación	Cambio genético que no da como resultado un fenotipo en sí mismo, pero que tiene una alta probabilidad de desarrollar una segunda alteración, una variante completamente patógena/mutación completa, que causa un fenotipo.
Recesivo	Patrón de herencia o mecanismo de acción génica en el que un alelo mutante particular que alberga una variante patogénica causa un fenotipo, sólo en ausencia de un alelo normal. Por tanto, para las condiciones autosómicas, la variante o el fenotipo de la enfermedad se manifiesta cuando están presentes dos copias del alelo que alberga una variante patogénica. Para afecciones ligadas a X, la variante o el fenotipo de enfermedad se manifiesta en células, tejidos o individuos en los que el alelo normal está inactivado (una mujer heterocigótica), o no está presente (un hombre hemocigótico).
Repetición de tripletes	Secuencia de tres nucleótidos que se repite muchas veces en tándem, es decir, (XYZ) _n . Las alteraciones en la longitud de tales tipos simples de repeticiones (dinucleótido y también tetranucleótido) ocurren mucho más frecuentemente que la mayoría de otros tipos de variantes patogénicas; además, la alteración en la longitud de las repeticiones de trinucleótidos es la base molecular de varios trastornos hereditarios.

Sesgo de averiguación	Situación en la que individuos o familias, en un estudio genético, no son representativos de la población general debido a la forma en que se identifican.
SNP (<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)	Polimorfismo de nucleótido simple: uno de los tipos más comunes de variación genética. Hay aproximadamente 1 millón de SNP comunes en el genoma humano (los que existen con una frecuencia > 1%) y miles de millones de variantes únicas de un solo nucleótido (con una frecuencia > 0.001%). La mayoría no afecta la estructura de la proteína, pero los SNP comunes pueden servir como marcadores valiosos para determinar el efecto de la variación genética en enfermedades y trastornos complejos y comunes, como la diabetes, las enfermedades cardíacas, la hipertensión y la obesidad.
Translocación robertsoniana	Tipo de translocación en la cual dos cromosomas acrocéntricos se fusionan con un solo centrómero funcional. Un portador de una translocación robertsoniana con 45 cromosomas tiene una cantidad normal de material cromosómico y se dice que es euploide.
Trisomía	Situación anormal en la que hay tres, en lugar de dos, copias de un segmento cromosómico o cromosoma por célula.
Variante	Alteración de la secuencia genética. Una variante puede clasificarse mejor utilizando modificadores tales como, "patógena", "probablemente patógena", "significado incierto", "probablemente benigna" y "benigna". El uso de esta nomenclatura ha reemplazado a los términos previamente utilizados: "polimorfismo" y "mutación".
Variante estructural	Eliminación, inserción o reorganización más compleja, generalmente causada por recombinación entre elementos repetitivos. También se conoce como "variante del número de copias" (CNV, copy number variant) y el tipo más común de variación genómica. La mayoría de las variantes estructurales implican eliminaciones o inserciones que son relativamente pequeñas (< 10 kb) y no causan ningún fenotipo clínico. Las variantes estructurales más grandes (> 100 kb) son cada vez más propensas a tener efectos clínicos.
Ventaja heterocigota	Forma de explicar una frecuencia inesperadamente alta de una variante patogénica hereditaria recesiva en una población particular. Durante la evolución reciente, se presupone que los portadores (es decir, heterocigóticos) tienen una aptitud más alta que los individuos homocigóticos de tipo salvaje.

A continuación, se trata un grupo de trastornos causados por variantes patogénicas (anteriormente denominadas "mutaciones") en genes de colágeno (es decir, **osteogénesis imperfecta**). Aunque la osteogénesis imperfecta es a menudo considerada una entidad única, distintas variantes patogénicas y diferentes genes sujetos a alteración conducen a un amplio espectro de fenotipos clínicos. Los diferentes tipos de osteogénesis imperfecta muestran patrones típicos de herencia autosómica dominante o autosómica recesiva y son, por tanto, ejemplos de las llamadas **enfermedades mendelianas**. Para mostrar cómo los factores ambientales pueden influir en la relación entre el genotipo y el fenotipo, se trata otra afección mendeliana, la **fenilcetonuria**. Esto sirve como un paradigma para los programas de detección en recién nacidos y para el tratamiento de enfermedades genéticas. Se ha descubierto que varias afecciones genéticas dependen no sólo del gen que se hereda, sino también del fenotipo o del sexo del progenitor. Se trata el **síndrome de retraso mental asociado a X frágil** como ejemplo de una condición que exhibe herencia no autosómica. Este síndrome no sólo es la causa hereditaria más común de retraso mental, sino que también ilustra cómo los diferentes tipos de variantes patogénicas pueden explicar el desconcertante fenómeno de la **anticipación genética**, en el que la gravedad del síndrome mendeliano parece progresar con cada generación de herencia. Otro grupo de trastornos que dependen del fenotipo y del sexo del padre son aquellos que afectan el genoma mitocondrial. Se consideran como ejemplos la **neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, leber hereditary optic neuropathy)** y la **epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF, myoclonic epilepsy with ragged red fibers)**. Ambas ilustran los principios de la herencia mitocondrial y su fisiopatología. La **aneuploidía** se trata como una de las causas más comunes de trastornos genéticos humanos que no afecta la estructura del ADN, sino que altera el contenido cromosómico normal por célula. El ejemplo que se considera, el **síndrome de Down**, ha tenido un gran impacto en la medicina reproductiva y la toma de decisiones reproductivas y sirve para ilustrar los principios generales que se aplican a muchas afecciones aneuploides. Finalmente, en este capítulo se reflexiona acerca de cómo las secuencias del genoma y la secuenciación están mejorando nuestra comprensión de la fisiopatología de muchas enfermedades. Por haberse completado la codificación del genoma humano y por los avances tecnológicos que permiten la secuenciación rápida y económica de los genomas individuales, hoy día existen perspectivas tanto para identificar los componentes genéticos de cualquier fenotipo humano como para llegar a proporcionar una atención médica verdaderamente personalizada.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS ÚNICOS DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Aunque los fenotipos de las enfermedades genéticas son diversos, sus causas no lo son. La causa principal de cualquier enfermedad genética es un cambio en la secuencia o el contenido celular del ADN que en última instancia altera la expresión génica. La mayoría de las enfermedades genéticas son causadas por una alteración en la secuencia del ADN que altera la síntesis de un único producto génico. Sin embargo, algunas enfermedades genéticas son causadas por: 1) reordenamientos estructurales que resultan en la eliminación o duplicación de un grupo de genes estrechamente relacionados, o 2) anomalías durante la mitosis o la meiosis dan como resultado un número anormal de cromosomas por célula. En la mayoría de las enfermedades genéticas, cada célula de un individuo afectado porta el gen o los genes mutados como consecuencia de un óvulo o espermatozoide (**gameto**) mutante que constituye su herencia. Sin embargo, la mutación de la célula gamética puede haber surgido durante su desarrollo, en cuyo caso las células somáticas del progenitor no portan la variante, y se dice que el individuo afectado tiene una "variante *de novo*". Además, pueden surgir algunas variantes durante la embriogénesis temprana, en cuyo caso los tejidos del individuo afectado contienen una mezcla, o **mosaico**, compuesto por células anormales y normales. Dependiendo del momento de la embriogénesis y del tipo de célula en el que surge una nueva variante, un individuo puede portar la alteración en algunas, pero no en todas sus células germinales (**mosaicismo de línea germinal**), en algunas, pero no todas sus células somáticas (**mosaicismo somático**), o en ambas.

Es útil comenzar con una breve revisión de los términos que se usan comúnmente para hablar con los pacientes y sus familiares sobre las enfermedades genéticas. Aunque los genes fueron reconocidos y estudiados mucho antes de que se conociera la estructura del ADN, se ha vuelto común considerar un **gen** como un tramo corto de ADN, generalmente pero no siempre < 100 000 pares de bases (pb) de longitud, que codifica un producto (generalmente proteína) responsable de una función dentro de la célula. La longitud del ADN se mide típicamente en pares de bases, pares de kilobases (kb) o pares de megabases (Mb); la longitud de los cromosomas varía entre 46 Mb y 245 Mb, aproximadamente. El **locus** es la posición determinada de un gen particular en su cromosoma. La secuencia de ADN de un gen casi siempre tiene ligeras diferencias cuando se la compara con muchos individuos no relacionados de una población. Estas variantes de un gen se conocen como **alelos** diferentes de ese gen. Una variante genética surge a través de un evento bioquímico tal como un cambio de nucleótido, una eliminación o una inserción que ha producido un nuevo alelo. Pocas veces se utilizan los términos históricos "polimorfismo" y "mutación" en el discurso científico y clínico actual. Se ha definido que un "polimorfismo" es una variante benigna cuando exhibe una frecuencia de población mayor de 1% en la secuencia de ADN y no contribuye a la manifestación de una enfermedad. Y se ha definido "mutación" como un cambio patógeno en la secuencia del ADN que contribuye a la manifestación de una enfermedad.

Hoy día, el término "variante" es el recomendado para definir un cambio en la secuencia de ADN que se aparta de la norma de una población, y se utiliza, para más precisión, acompañado por alguno de los siguientes modificadores: "patógeno", "probablemente patógeno", "significado incierto", "probablemente benigno" y "benigno". Muchos cambios en la secuencia de ADN de un gen, como los que están dentro de los intrones o en la tercera posición de "bamboleante" de los codones para aminoácidos particulares, no afectan la estructura o la expresión del producto génico, por tanto, aunque todas las variantes dan como resultado un fenotipo bioquímico o biológico molecular (es decir, un cambio en el ADN), sólo algunas de ellas dan como resultado un fenotipo clínicamente anormal.

A nivel molecular, las secuencias variantes generalmente se detectan mediante una evaluación de laboratorio (secuenciación de ADN) y se conocen como una variante de nucleótido único (SNV, *single nucleotide variant*) si se ha producido un cambio en el único par de bases. A nivel clínico, los alelos variantes se reconocen por su efecto sobre un fenotipo, tal como el tipo de antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*) o el color del cabello. Dos copias o alelos de cada gen autosómico (es decir, genes en los cromosomas 1–22) están presentes en cada célula. Los individuos que portan copias idénticas son **homocigóticos**, mientras que los individuos cuyas dos copias difieren entre sí son **heterocigóticos**. Estos términos —"homocigótico" y "heterocigótico"— pueden aplicarse a la secuencia de ADN, al producto proteico o al fenotipo clínico. En otras palabras, un individuo puede ser heterocigótico para un polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) que no altera el producto proteico, heterocigótico para una eliminación que causa una enfermedad genética, o heterocigótico para una alteración de la secuencia de ADN que causa un cambio en la estructura proteica, pero no provoca una enfermedad.

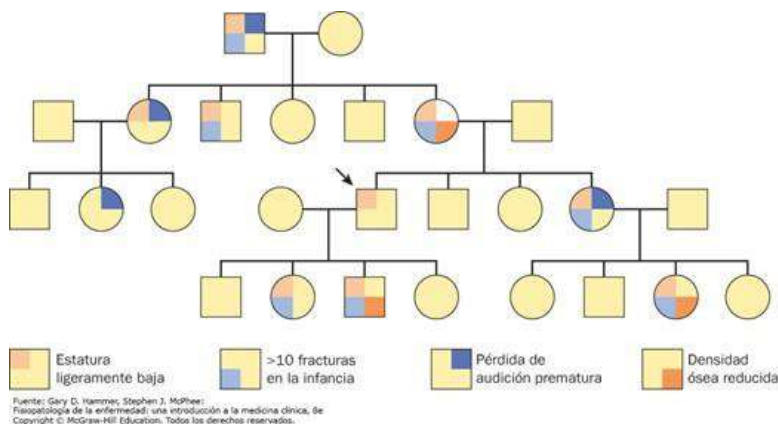
Esta explicación ayuda a ilustrar el uso de la palabra **fenotipo**, que se refiere simplemente a cualquier característica que se pueda medir, aunque el tipo de medición depende de la naturaleza característica. Para un observador casual, el color y la altura del pelo son fenotipos evidentes que obviamente no están asociados con ninguna enfermedad; sin embargo, la diabetes y la enfermedad de la arteria coronaria son fenotipos de enfermedad que requieren típicamente de una investigación clínica para ser reconocidos, al igual que los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP, *restriction fragment length polymorphisms*), los polimorfismos simples de longitud de secuencia (SSLP, *simple sequence length polymorphisms*) o los SNP, que son fenotipos biológicos moleculares que sólo pueden detectarse con una prueba de laboratorio.

PENETRANCIA Y EXPRESIVIDAD

Uno de los principios más importantes de la genética humana es que dos individuos con el mismo gen mutado pueden tener diferentes fenotipos. Por ejemplo, en la enfermedad autosómica dominante designada osteogénesis imperfecta tipo I, pueden aparecer linajes en los que hay un abuelo afectado fenotípicamente y un nieto afectado, aunque el padre portador de la misma variante genética sea asintomático (figura 2-1). Dado un conjunto de criterios definidos, la expresión fenotípica de la condición en individuos que se sabe que portan la variante patogénica de un gen se define como **penetrancia**. En otras palabras, si 7 de cada 10 individuos mayores de 40 años con la mutación de osteogénesis imperfecta de tipo I muestran una densidad ósea anormal en una exploración, se dice que, según ese criterio, la afección es 70% penetrante. La penetrancia puede variar según la edad y, en general, según el conjunto de criterios utilizados; por ejemplo, la osteogénesis imperfecta de tipo I puede ser 90% penetrante a los 40 años, si la conclusión se ha basado en una exploración que ha tenido en cuenta tanto la densidad ósea como los resultados de pruebas de laboratorio para determinar si hay o no síntesis anormal de colágeno. La **penetrancia reducida** o **penetrancia dependiente de la edad** es una característica común de las afecciones heredadas de forma dominante (véase más abajo) que tienen a menudo una **aptitud** (medida en que los individuos portadores de un alelo alterado producen descendencia, en comparación con individuos que portan un alelo normal) relativamente alta. La enfermedad de Huntington y la enfermedad renal poliquística son ejemplos de trastornos con baja **aptitud**. Y también tienen baja **aptitud** las condiciones genéticas que resultan en un alto grado de letalidad embrionaria.

FIGURA 2-1

Penetrancia y expresividad en la osteogénesis imperfecta tipo I. En este linaje esquemático de la condición autosómica dominante de la osteogénesis imperfecta tipo I, casi todos los individuos afectados exhiben diferentes características fenotípicas, que varían en severidad (expresividad variable). Como se muestra, la osteogénesis imperfecta de tipo I es totalmente penetrante y a cada individuo que transmite la variante patogénica se ve fenotípicamente afectado en algún grado. Sin embargo, si se hubiera considerado que una estatura ligeramente baja en el individuo indicado con la flecha era una variante normal, entonces la condición no habría sido penetrante en este individuo. Por tanto, en este ejemplo, los criterios sobre penetrancia o no penetrancia dependen de los criterios de estatura normal y anormal.



El mismo gen alterado que da lugar a un espectro de diferentes fenotipos se conoce como **expresividad variable**. Por ejemplo, las escleróticas azules y la baja estatura pueden ser, en un individuo en particular, las únicas manifestaciones de la osteogénesis imperfecta tipo I; mientras que un hermano del mismo individuo que porta una idéntica mutación puede estar confinado a una silla de ruedas, como resultado de múltiples fracturas y deformidades. En ambos individuos la variante patogénica es penetrante; sin embargo, su expresión es variable. Tanto la penetrancia reducida como la expresividad variable pueden ocurrir en individuos que portan el mismo alelo alterado; por tanto, las diferencias fenotípicas entre estos individuos deben deberse a los efectos de otros genes “modificadores”, a las interacciones ambientales o al azar.

MECANISMOS DE MUTACIÓN Y PATRONES DE HERENCIA

Las variantes genéticas pueden caracterizarse por su naturaleza molecular —eliminación, inserción, sustitución— y por sus efectos sobre la actividad del gen (es decir, sin efecto [neutral o silenciosa], pérdida completa de la función [variante amorfa], pérdida parcial de la función [variante hipomórfica], ganancia de función [variante hipermórfica], o adquisición de una nueva propiedad [variante neomórfica]). Los genetistas que hacen estudios experimentales con diversos organismos usan frecuentemente supresiones específicas para asegurar que un alelo alterado provoque una

pérdida de función, pero los genetistas del ser humano se basan en estudios bioquímicos o de cultivos celulares para evaluar tanto las pérdidas como las ganancias de la función. Las mutaciones amórficas e hipomórficas son probablemente los tipos de variantes patogénicas más frecuentes en enfermedades genéticas humanas, debido a que existen muchas formas de interferir la función de una proteína.

Para los genes autosómicos, la diferencia fundamental entre la herencia dominante y la recesiva es que, cuando hay una copia del alelo alterado y una copia del alelo normal, es evidente en la herencia dominante el estado de la enfermedad o el rasgo fenotípico que se está midiendo. En la herencia recesiva, en cambio, debe haber dos copias del alelo alterado para que sea visible el estado o rasgo de la enfermedad. Sin embargo, para los genes que se encuentran en el cromosoma X, la situación es ligeramente diferente, porque las mujeres tienen dos cromosomas X, pero los hombres sólo uno. La herencia dominante ligada al cromosoma X ocurre cuando una copia de un gen anormal causa el fenotipo de la enfermedad (en hombres y mujeres); sin embargo, la herencia recesiva ligada al cromosoma X ocurre cuando dos copias de un gen anormal causan el fenotipo de la enfermedad (sólo en mujeres). No obstante, debido a que la mayoría de las variantes patogénicas son amórficas o hipomórficas, en los hombres, una copia de un alelo anormal ligado a X no está “equilibrada” con un alelo normal, como lo estaría en las mujeres, por tanto, en la herencia recesiva ligada al cromosoma X, es suficiente una copia de un alelo anormal para producir en varones un fenotipo de enfermedad, una situación que se conoce como **hemicigosidad**.

HERENCIA RECESIVA Y VARIANTES PATOGENICAS DE PÉRDIDA DE FUNCIÓN

La mayoría de las variantes patogénicas recesivas se deben a la pérdida de la función del producto génico, la cual puede ocurrir por una variedad de causas, entre ellas, un fallo en la transcripción o en la traducción del gen y falta de función correcta del producto de gen traducido. Cuando se trata de variantes de pérdida de función, hay dos principios generales que hay que tener en cuenta. En primer lugar, dado que generalmente no cambia la expresión del alelo normal (es decir, que no hay **compensación de dosis**), la expresión génica en un portador heterocigótico de un alelo con pérdida de función se reduce 50% de lo normal. En segundo lugar, para la mayoría de las rutas bioquímicas, no es suficiente una reducción de 50% en la concentración de la enzima para producir un estado de enfermedad. Por tanto, la mayoría de las enfermedades que son resultado de deficiencias enzimáticas, como la fenilcetonuria ([cuadro 2-2](#)), se heredan de forma recesiva.

CUADRO 2-2

Fenotipo, herencia y prevalencia de trastornos genéticos seleccionados

Trastorno	Fenotipo	Mecanismo genético	Incidencia
Anemia falciforme	Crisis dolorosas recurrentes, mayor sensibilidad a las infecciones	Autosómico recesivo; causado por una única mutación sin sentido en la beta-globina	≈1:400 negros
Distrofia muscular de Duchenne	Debilidad muscular y degeneración	Recesivo ligado a X; causado por múltiples variantes de pérdida de función en la proteína muscular	≈1:3 000 hombres; ≈33% son nuevas mutaciones
Epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares	Ataques epilépticos periódicos incontrolados, debilidad muscular	Variante patogénica del tRNA mitocondrial en el mtADN	≈1:100 000–1: 50 000
Fenilcetonuria	Discapacidad intelectual y deficiencias de crecimiento	Autosómico recesivo; causado por múltiples variantes de pérdida de función en la fenilalanina hidroxilasa	≈1:10 000
Fibrosis quística	Infecciones pulmonares recurrentes, insuficiencia pancreática exocrina, infertilidad	Autosómico recesivo; causado por múltiples mutaciones con pérdida de función en un canal de cloro	≈1:2 000 blancos; poco común en asiáticos
Neurofibromatosis	Múltiples manchas tipo café con leche, neurofibromas, aumento de la sensibilidad tumoral	Autosómico dominante; causado por múltiples variantes de pérdida de función en una molécula de señalización	≈1:3 000; ≈50% son nuevas mutaciones
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	Ceguera aguda o subaguda, miopatía ocasional o neurodegeneración	Variante patogénica de la cadena de transporte de electrones codificada por mtADN	≈1:50 000–1:10 000
Osteogénesis imperfecta	Mayor sensibilidad a las fracturas, fragilidad del tejido conectivo, escleróticas azules	Fenotípico y genéticamente heterogéneo	≈1:10 000
Síndrome de Down	Discapacidad intelectual y deficiencias del crecimiento, características dismórficas, anomalías en órganos internos	Desequilibrio cromosómico; causado por una trisomía en 21	≈1:700, mayor riesgo con edad materna avanzada
Síndrome de retraso mental asociado a X frágil	Discapacidad intelectual, rasgos faciales característicos, testículos grandes	Ligado a X, la expansión progresiva del ADN inestable provoca la falla en la expresión del gen que codifica la proteína de unión al RNA	≈1:1 500 hombres; puede manifestarse en mujeres; mecanismo de múltiples pasos

HERENCIA DOMINANTE Y VARIANTES PATOGENICAS DE PÉRDIDA DE FUNCIÓN

Si no es suficiente el 50% de un producto en particular para que una célula o tejido funcione normalmente, entonces produce un fenotipo

dominantemente heredado. A menudo tales variantes patogénicas se dan en proteínas estructurales; un ejemplo es la osteogénesis imperfecta de tipo I, que se analiza en detalle más adelante. En realidad, la mayoría de los fenotipos heredados son **semidominantes**, lo que significa que un individuo que porta dos copias del alelo anormal se ve más severamente afectado que uno que porta una copia normal y otra anormal. A pesar de esto, en la mayoría de las enfermedades heredadas de forma dominante, pocas veces se observan individuos homocigóticos para dos variantes patogénicas. Por ejemplo, la herencia de la acondroplasia, la causa genética más común de estatura muy baja se describe generalmente como autosómica dominante. Sin embargo, las cópulas poco comunes entre dos individuos afectados tienen 25% de probabilidad de producir descendencia con dos copias del gen anormal. Esto da como resultado una acondroplasia homocigótica, una condición muy grave y generalmente fatal en el periodo perinatal; por tanto, la acondroplasia exhibe herencia semidominante. Por otra parte, la enfermedad de Huntington, una enfermedad neurológica heredada de forma dominante, es la única afección humana conocida en la que el fenotipo anormal homocigótico es idéntico al fenotipo anormal heterocigótico (nombrado a veces como “verdadero dominante”).

ACCIÓN GENÉTICA NEGATIVA DOMINANTE

En enfermedades genéticas humanas que involucran proteínas que forman complejos oligoméricos o poliméricos con frecuencia se produce un tipo especial de mecanismo fisiopatológico, denominado negativo dominante. En estos trastornos, el alelo anormal origina una proteína estructuralmente anormal que interfiere la función del alelo normal. Es importante hacer notar que si bien cualquier lesión molecular (es decir, delección, falta de sentido, sentido erróneo o empalme) puede producir un alelo con pérdida de función, sólo las lesiones moleculares que originan un producto proteico (es decir, variantes de ensamblaje, pérdida de sentido o ausencia de sentido) pueden dar como resultado un alelo negativo dominante. La osteogénesis imperfecta de tipo II, que se describe más adelante, es un ejemplo de variante patogénica negativa dominante.

Aunque ocasionalmente los términos “dominante” y “recesivo” se emplean para describir variantes patogénicas específicas, estrictamente hablando, una alteración de la secuencia de ADN no puede ser *ni* dominante *ni* recesiva. Estos términos sólo son apropiados para el efecto de una variante patogénica de un rasgo particular, por tanto, cuando se caracteriza una variante patogénica particular como “recesiva”, se está haciendo referencia al efecto de la variante sobre el rasgo que se estudia.

ÍNDICE DE MUTACIÓN Y PREVALENCIA DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

En los seres humanos las variantes de nucleótidos (por sustituciones, inserciones pequeñas o eliminaciones pequeñas), en el nivel de la secuencia de ADN, tienen una proporción aproximada de 2×10^{-8} por cada nucleótido en cada generación humana, o 150 nuevas variantes por cada genoma diploide. Sin embargo, como sólo cerca de 5% del genoma humano tiene codificación proteica, la mayoría de las nuevas variantes no tienen ningún efecto. Aun así, como existen aproximadamente 23 000 genes en el genoma humano y se estima “por locus” un nivel de mutación nociva de 10^{-5} por cada generación, la probabilidad de que aparezca en cualquier individuo una nueva variante perjudicial es de aproximadamente 20%. Además, si suponemos que ha habido 10 mil millones de nuevos nacimientos en el último milenio, probablemente cada gen del genoma humano ha mutado (de manera perjudicial) cerca de 100 000 veces de manera diferente. A pesar de lo anterior y desde una perspectiva clínica, sólo han sido reconocidos como causantes de alguna enfermedad humana alrededor de 6 000 trastornos producidos por un solo gen. Cuando se consideran posibles explicaciones para esta disparidad, resulta verosímil pensar que las variantes perjudiciales de muchos genes individuales son letales en el desarrollo más temprano, por tanto, no apreciables clínicamente, mientras que las variantes perjudiciales en otros genes no causan un fenotipo fácilmente reconocible. La frecuencia general de aparición de una enfermedad atribuible a defectos en genes individuales (es decir, a trastornos mendelianos) es para aproximadamente el 1% de la población general.

El **cuadro 2-2** enumera los principales síntomas y signos (fenotipos), así como los mecanismos genéticos y la prevalencia de las enfermedades contempladas en este capítulo y algunas otras. La mayoría de los profesionales de la salud, independientemente de su campo de interés, tratarán en algún momento las enfermedades genéticas más comunes, tales como la neurofibromatosis, la fibrosis quística y el síndrome de retraso mental asociado a X frágil. Sin embargo, es probable que otras afecciones, como la enfermedad de Huntington y la deficiencia de **adenosina** desaminasa, aunque de interés académico y fisiopatológico, no sean vistas por la mayoría de los médicos.

Sólo una minoría de enfermedades son causadas por algún trastorno de un solo gen; sin embargo, la mayoría de las afecciones comunes, como la aterosclerosis y el cáncer de mama, aunque generalmente no muestran un patrón de herencia estrictamente mendeliano, tienen algún componente genético que se ha hecho evidente a partir de estudios sobre la agregación familiar o de estudios de gemelos. Estas afecciones se describen generalmente como **multifactoriales**, lo que significa que contribuyen a la probabilidad de que un individuo determinado manifieste en el fenotipo

tanto los efectos de uno o más genes mutados como las diferencias ambientales.

ALGUNAS CUESTIONES DE GENÉTICA CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con una enfermedad genética durante la primera infancia manifiestan síntomas que dan lugar a diagnósticos como retraso mental asociado a X frágil o síndrome de Down. Los principales problemas clínicos en la presentación están dados en el diagnóstico correcto y el asesoramiento del paciente y la familia con respecto a la historia natural y al pronóstico de la enfermedad. En estos casos es tan importante evaluar la probabilidad de que vuelva a manifestarse en la familia la misma enfermedad como determinar si puede diagnosticarse prenatalmente. Estos problemas son tratados tanto por médicos genetistas como por asesores genéticos.

La comprensión de la fisiopatología de las enfermedades genéticas que interfieren las rutas metabólicas específicas, los llamados errores congénitos del metabolismo, ha conducido a tratamientos efectivos de afecciones seleccionadas como la fenilcetonuria, la enfermedad urinaria del jarabe de arce y la homocistinuria. Muchas de estas enfermedades son poco comunes, pero también se están realizando esfuerzos para desarrollar tratamientos para trastornos comunes de un solo gen como la distrofia muscular de Duchenne, la fibrosis quística y la hemofilia. Algunas formas de terapia están dirigidas a reemplazar la proteína mutante mientras que otras se enfocan en mejorar sus efectos.

PREGUNTAS DE CONTROL

1. Defina: gen, locus, alelo, mutación, heterocigosidad, hemicigosidad y fenotipo.
2. ¿Cómo es posible que dos personas con la misma variante patogénica experimenten diferencias en cuanto a la severidad de un fenotipo anormal?
3. Explique la diferencia fisiopatológica entre variantes que actúan a través de la pérdida de función y aquellas que actúan a través de la acción genética negativa dominante.

FISIOPATOLOGÍA DE ALGUNAS ENFERMEDADES GENÉTICAS SELECCIONADAS

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad heredada de manera mendeliana que ilustra muchos de los principios de la genética humana. Se trata de un grupo heterogéneo y pleiotrópico de trastornos caracterizados por una tendencia a la fragilidad ósea. Los avances de las últimas dos décadas describiendo grupos diferentes desde el punto de vista genético: un grupo "clásico", en el cual más del 90% de los casos son causados por variantes patogénicas de los genes *COL1A1* o *COL1A2*, que codifican las subunidades del colágeno tipo I, $\alpha 1(I)$ y $\alpha 2(I)$, respectivamente, y un grupo más nuevo, en el que los casos son provocados por variantes patogénicas de pérdida de función en otras proteínas requeridas para el plegado, el procesamiento y la secreción de colágeno. Se han descrito más de 100 alelos anormales diferentes para la osteogénesis imperfecta; las relaciones entre las diferentes alteraciones de la secuencia de ADN y el tipo de enfermedad (correlaciones genotipo-fenotipo) ilustran varios principios fisiopatológicos en la genética humana.

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas y genéticas de la osteogénesis imperfecta se resumen en el [cuadro 2-3](#), en la que el momento y la gravedad de las fracturas, los hallazgos radiológicos y la presencia de características clínicas adicionales ayudan a distinguir cuatro subtipos diferentes. Esta clasificación fue presentada hace más de 30 años. En la última década ha quedado claro que hay más de una docena de genes diferentes en los que las variantes patogénicas pueden causar osteogénesis imperfecta, y que la utilidad de los enfoques nosológicos alternativos o más extendidos depende de si la enfermedad se está considerando desde la perspectiva de los pacientes, de los cuidadores o de los genetistas moleculares.

CUADRO 2-3

Los subtipos de osteogénesis imperfecta dominante

Tipo	Fenotipo	Genética	Fisiopatología molecular
Tipo I	Leve: baja estatura, fracturas posnatales, deformidad escasa o nula, escleróticas azules, pérdida auditiva prematura	Autosómica dominante	Variante de pérdida de función en la cadena pro α 1(I) y eso da como resultado una cantidad reducida de mRNA; la calidad del colágeno es normal; la cantidad se reduce al doble
Tipo II	Letal perinatal: fracturas prenatales graves, formación de huesos anormal, deformidades graves, escleróticas azules, fragilidad del tejido conectivo	Esporádica (autosómica dominante)	Variante estructural en la cadena pro α 1(I) o pro α 2(I) que tiene un efecto leve sobre el ensamblaje del heterotrímero; la calidad del colágeno es gravemente anormal; la cantidad también es reducida a menudo
Tipo III	Deformación progresiva: fracturas prenatales, deformidades generalmente presentes en el nacimiento, estatura muy baja, por lo general no se puede caminar, escleróticas azules, pérdida de la audición	Autosómica dominante ¹	Variante estructural en la cadena pro α 1(I) o pro α 2(I) que tiene un efecto leve sobre el ensamblaje del heterotrímero; la calidad del colágeno es gravemente anormal; la cantidad puede ser normal
Tipo IV	Deformación con escleróticas normales: fracturas posnatales, deformidades de leves a moderadas, pérdida auditiva prematura, escleróticas normales o grises, anomalías dentales	Autosómica dominante	Variante estructural en la cadena pro α 2(I) o, con menor frecuencia la pro α 1(I) tiene poco o ningún efecto sobre el ensamblaje del heterotrímero; la calidad del colágeno suele ser anormal; la cantidad puede ser normal

¹ Autosómica recesiva en casos raros.

Todas las formas de osteogénesis imperfecta se caracterizan por una mayor sensibilidad a las fracturas ("huesos frágiles"), pero existe una considerable heterogeneidad fenotípica, incluso dentro de los subtipos individuales. Las personas con osteogénesis imperfecta tipo I o tipo IV tienen en la primera infancia una o pocas fracturas de huesos largos en respuesta a un trauma mínimo o nulo. En estos casos las radiografías pueden revelar una osteopenia leve, poca o ninguna deformidad ósea y, a menudo, evidencias de fracturas subclínicas más tempranas. Sin embargo, la mayoría de las personas con osteogénesis imperfecta tipo I o tipo IV no tienen fracturas cuando están en el útero. La osteogénesis imperfecta de tipo I y tipo IV se distingue por la gravedad (menor en el tipo I que en el tipo IV) y por el tono esclerótico, que indica el grosor de este tejido y la deposición del colágeno tipo I. Los individuos con osteogénesis imperfecta tipo I tienen típicamente escleróticas azules, mientras que las escleróticas de aquellos con el tipo IV son normales o ligeramente grises. En el tipo I, el número típico de fracturas durante la infancia es de 10 a 20. La incidencia de fracturas disminuye después de la pubertad. Las principales características en la vida adulta son estatura ligeramente baja, tendencia a la pérdida de la audición conductiva y, ocasionalmente, dentinogénesis imperfecta. Los individuos con osteogénesis imperfecta de tipo IV generalmente experimentan más fracturas que aquellos con la de tipo I y tienen una estatura baja significativa causada por una combinación de deformidades espinales y deformidades de huesos largos, pero a menudo pueden caminar de forma independiente. Aproximadamente 60% de los casos de osteogénesis imperfecta tipo I y tipo IV presentan nuevas variantes patogénicas o variantes patogénicas no previamente descritas. En el resto, la historia y el examen de otros miembros de la familia revelan hallazgos consecuentes con la herencia autosómica dominante. En la mayoría de los casos, las variantes patogénicas identificadas son únicas para un individuo o una familia.

La osteogénesis imperfecta de tipo II se presenta antes del nacimiento (diagnosticada por imaginología prenatal) o en el momento del alumbramiento con fracturas múltiples, deformidades óseas, fragilidad aumentada del tejido conectivo no óseo y escleróticas azules. Generalmente provoca la muerte en la infancia. Dos hallazgos radiológicos típicos son la presencia de "islas" apartadas de mineralización en el cráneo (huesos wormianos) y costillas con una apariencia de cuentas. Casi todos los casos de osteogénesis imperfecta tipo II representan una nueva variante patogénica dominante sin antecedentes familiares. En estos casos, por lo general, la muerte es resultado de dificultades respiratorias.

La osteogénesis imperfecta tipo III se presenta en el nacimiento o en la infancia con deformidades óseas progresivas, fracturas múltiples y escleróticas

azules. Tiene una gravedad intermedia que la sitúa entre los tipos II y IV. La mayoría de las personas afectadas requerirán múltiples cirugías correctivas y perderán la capacidad de caminar antes de llegar a la edad adulta. A diferencia de otras formas de osteogénesis imperfecta, que casi siempre se debe a variantes que actúan de forma dominante; el tipo III muy raramente es heredado de forma recesiva.

Aunque los diferentes subtipos de osteogénesis imperfecta a menudo se pueden distinguir bioquímicamente, la clasificación presentada en el [cuadro 2-3](#) es principalmente clínica y no molecular. Los fenotipos de la enfermedad para cada subtipo muestran un espectro de severidades que pueden coincidir. Por ejemplo, vivirán muchos años sólo unos pocos individuos diagnosticados con osteogénesis imperfecta de tipo II a partir de la presencia de deformidades óseas graves en el útero, por tanto, compartirán características del subtipo III. Del mismo modo, algunas personas con osteogénesis imperfecta tipo IV tienen fracturas desde que están en el útero y desarrollan deformidades que conducen a la pérdida de la capacidad de caminar. Y, por otra parte, la distinción que se ha hecho en esta presentación de la osteogénesis imperfecta de tipo III es posible sólo si otros miembros afectados de la familia muestran un curso más leve de la enfermedad.

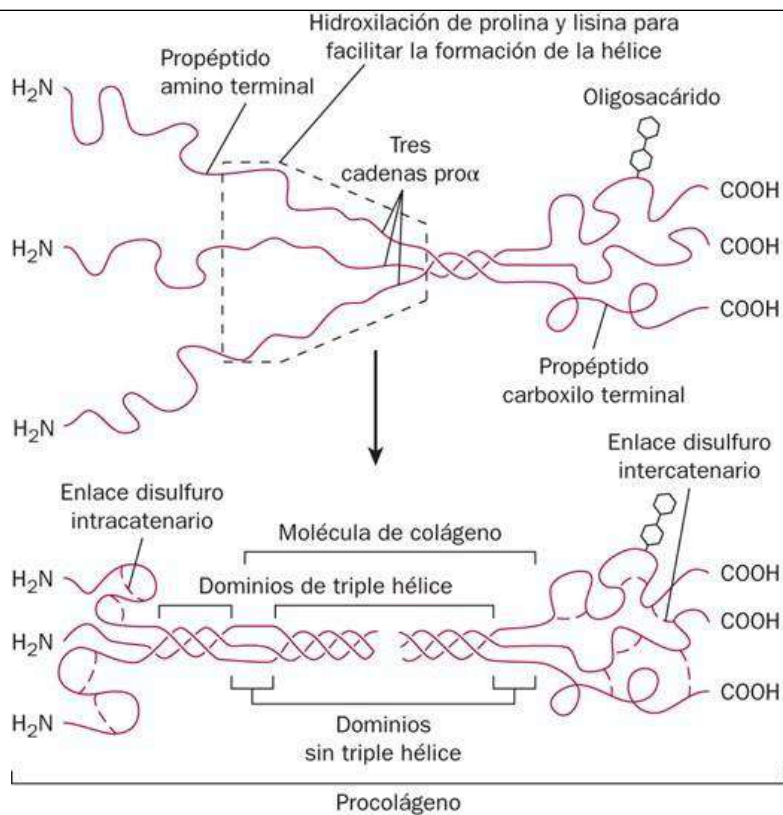
Se han sugerido subtipos adicionales de osteogénesis imperfecta para individuos que no concuerdan con los tipos I–IV, y existen trastornos adicionales asociados con fracturas congénitas que generalmente no apuntan a una osteogénesis imperfecta “clásica”. En particular, los trabajos de los últimos años han identificado 11 genes adicionales en los que las variantes patogénicas pueden causar osteogénesis autosómica recesiva imperfecta y han proporcionado información adicional sobre su fisiopatología genética. En general, la osteogénesis imperfecta hereditaria recesiva es causada por variantes de pérdida de función en genes cuyo producto proteico se requiere para un plegado adecuado de las proteínas, un procesamiento intracelular y un tráfico del colágeno de tipo I.

Fisiopatología

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad del colágeno de tipo I, la principal proteína extracelular del cuerpo. El colágeno es esencial en la dermis, en las cápsulas de tejido conectivo de la mayoría de los órganos y en la adventicia vascular y gastrointestinal (GI, *gastrointestinal*) y es el único colágeno de los huesos. Una fibrilla madura de colágeno de tipo I es una estructura rígida que contiene múltiples moléculas de colágeno tipo I acomodadas en una formación escalonada y estabilizadas mediante enlaces covalentes intermoleculares cruzados. Cada molécula madura de colágeno de tipo I contiene dos cadenas $\alpha 1$ y una cadena $\alpha 2$, codificadas por los genes *COL1A1* y *COL1A2*, respectivamente ([figura 2-2](#)). Las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ se sintetizan como precursores más grandes con extensiones de “propéptido” amino y carboxilo terminal, se ensamblan entre sí dentro de la célula y, finalmente, se secretan como una molécula de procolágeno tipo I heterotrimérica. Durante el ensamblaje intracelular, las tres cadenas se enrollan una alrededor de la otra en una triple hélice que se estabiliza mediante interacciones intercatenarias entre la prolina hidroxilada y los restos adyacentes de carbonilo. Existe una relación dinámica entre la acción de postraduccion de la prolil hidroxilasa y el ensamblaje de la triple hélice, que comienza en el extremo carboxilo terminal de la molécula. El aumento de los niveles de hidroxilación da como resultado una hélice más estable, pero la formación de la hélice evita otra hidroxilación de prolil. La naturaleza de la triple hélice hace que la cadena lateral de cada tercer aminoácido apunte hacia adentro, y las restricciones estéricas sólo permiten un protón en esta posición. Por tanto, la secuencia de aminoácidos de prácticamente todas las cadenas de colágeno en la porción de la triple hélice es $(\text{Gly-X-Y})_n$, donde Y es prolina aproximadamente un tercio del tiempo.

FIGURA 2-2

Ensamblaje molecular del procolágeno tipo I. El procolágeno tipo I se ensambla en el retículo endoplasmático a partir de tres cadenas pro que se asocian entre sí a partir de sus terminales carboxilo. Un requisito importante para el ensamblaje apropiado de la triple hélice es la presencia de un residuo de glicina en todas las terceras posiciones de cada una de las cadenas pro. Después de la secreción, los propéptidos amino y carboxilo terminales se escinden proteolíticamente y dejan en ambos extremos una molécula rígida de colágeno de triple hélice con dominios muy cortos no helicoidales.



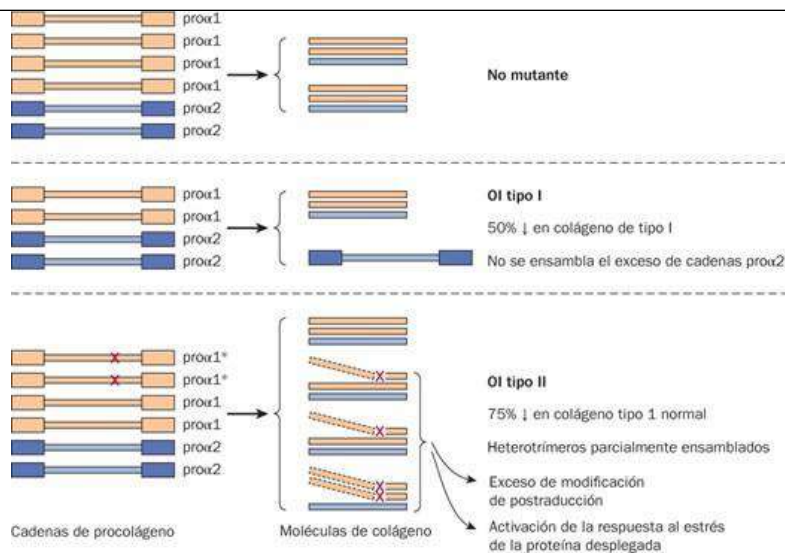
Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhail.
Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e.
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

(Modificado y reproducido con permiso de Alberts BA. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. Garland Science; 2002. [Fig. 19–47].)

En la mayoría de los individuos con osteogénesis imperfecta de tipo I el defecto fundamental es la síntesis reducida de colágeno de tipo I como resultado de las variantes de pérdida de función en *COL1A1*. En la mayoría de los casos, el alelo anormal *COL1A1* da lugar a un mRNA muy reducido (pérdida parcial de la función) o no reducido (pérdida completa de la función). Debido a que el alelo normal *COL1A1* continúa produciendo mRNA a un ritmo normal (es decir, no hay compensación de la dosis), la heterocigosis para una variante de pérdida de función completa da como resultado una reducción de 50% en el ritmo de la síntesis total de pro α 1(I) mRNA, mientras que la heterocigosis para una variante de pérdida parcial de función da como resultado una reducción menos grave. Una concentración reducida de las cadenas pro α 1(I) limita la producción del procolágeno tipo I, lo que conduce a 1) una cantidad reducida de colágeno tipo I estructuralmente normal y 2) un exceso de cadenas pro α 2(I) sin ensamblar, que se degradan dentro de la célula (figura 2–3).

FIGURA 2-3

Patogénesis molecular de la osteogénesis imperfecta de tipo I y tipo II (OI, *osteogenesis imperfecta*). El gen *COL1A1* normalmente produce el doble de cadenas pro α que el gen *COL1A2*. Por tanto, en las células normales, la relación entre las cadenas pro α 1 a pro α 2 es de 2:1, y se corresponde con la relación de las cadenas α 1 y α 2 de las moléculas de colágeno intactas. En la osteogénesis imperfecta de tipo I, una variante (X) en uno de los alelos *COL1A1* (*) produce un fallo en la producción de cadenas pro α 1, lo que lleva a una reducción del 50% del número total de cadenas pro α 1, a una reducción del 50% en la producción de moléculas de colágeno tipo I intactas, y a un exceso de cadenas pro α 2 sin ensamblar que se degradan dentro de la célula. En la osteogénesis imperfecta de tipo II, una variante patogénica en uno de los alelos *COL1A1* da como resultado una alteración estructural que bloquea la formación de la triple hélice y la secreción de las moléculas de colágeno parcialmente ensambladas que contienen la cadena anormal.



Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhail: Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

(Adaptado de Nussbaum RL, et al. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 7th ed. Saunders Elsevier; 2007.)

Existen varios potenciales defectos moleculares responsables de las variantes patológicas de *COL1A1* en la osteogénesis imperfecta de tipo I, e incluyen alteraciones en una región reguladora que conducen a una transcripción reducida, anomalías en el ensamblaje que conllevan niveles reducidos de RNA en estado estacionario, y la eliminación completa del gen *COL1A1*. Sin embargo, en muchos casos, el defecto subyacente es un cambio de un solo par de bases que crea un codón de parada prematuro (también conocido como “**mutación sin sentido**”) en un exón interno. En un proceso denominado descomposición mediada por un sin sentido, los precursores de mRNA parcialmente sintetizados que portan el codón sin sentido son reconocidos y degradados por la célula. Con el colágeno y muchos otros genes sucede que la producción de la proteína truncada (como podría predecirse a partir de una mutación sin sentido) resulta mucho más dañina para la célula que no producir en absoluto ninguna proteína. Por tanto, la desintegración mediada por el sin sentido que ha sido observada en las mutaciones de muchos genes multiexónicos diferentes, resulta un fenómeno protector y un importante componente de la fisiopatología genética.

Un ejemplo evidente de estos principios se encuentra al considerar la osteogénesis imperfecta de tipo II, que es causada por formas estructuralmente anormales de colágeno tipo I, y es más severa que la osteogénesis imperfecta tipo I. Las variantes patológicas en la osteogénesis imperfecta tipo II pueden ser causadas por defectos en *COL1A1* o *COL1A2* y generalmente resultan de alteraciones sin sentido de un residuo de glicina que permite que la cadena peptídica anormal se una a las cadenas normales en los pasos iniciales del ensamblaje del trímero (véase la [figura 2-3](#)). A pesar de esto, la formación de la triple hélice es a menudo ineficaz, porque los aminoácidos con grandes cadenas laterales son sustituidos por glicina. La formación ineficaz de la triple hélice conduce a una mayor modificación de la postraducción que hace la prolil hidroxilasa, a un ritmo de secreción reducido y a la activación de la respuesta al estrés de la proteína desplegada. Estos eventos parecen ser críticos en la patogénesis celular de la osteogénesis imperfecta de tipo II, porque son generalmente más severas las sustituciones de glicina hacia el extremo carboxilo terminal de la molécula que las del extremo amino terminal de la misma.

Estas consideraciones ayudan a explicar por qué la osteogénesis imperfecta de tipo II es más severa que la de tipo I y ejemplifican el principio de la acción genética negativa dominante. Los efectos de una sustitución de aminoácidos en una cadena peptídica proα1(I) se amplifican a los niveles del ensamblaje de triple hélice y de la formación de las fibrillas. Como cada molécula de procolágeno tipo I tiene dos cadenas proα1(I), sólo 25% de las moléculas de procolágeno tipo I contendrán dos cadenas proα1(I) normales, aunque sólo esté mutado uno de los dos alelos *COL1A1*. Además, la activación de la respuesta al estrés de la proteína desplegada parece ser un evento clave en la fisiopatología de la enfermedad, como se discute más abajo. Finalmente, debido a que cada molécula de una fibrilla interactúa con algunas otras, la incorporación de una molécula anormal puede tener efectos desproporcionadamente grandes en la estructura e integridad de la fibrilla.

Las variantes patológicas de colágeno que causan la osteogénesis imperfecta de tipo III y de tipo IV son diversas e incluyen sustituciones de glicina en la porción aminoterminal de la triple hélice de colágeno, algunas eliminaciones internas de *COL1A1* y *COL1A2* que no alteran significativamente la formación de la triple hélice y algunas alteraciones inusuales en las extensiones sin triple hélice en los terminales amino y carboxilo de las cadenas proα.

Por su parte, la osteogénesis imperfecta recesivamente heredada puede ser causada por la pérdida de la función de una prolil hidroxilasa clave que es codificada por el gen *PLOD2*, uno de los tres genes —*CRTAP*, *LEPRE1* y *PP1B*— que codifican a los miembros de un complejo proteico que reside dentro del retículo endoplasmático rugoso y facilita el plegado y el procesamiento del colágeno tipo I, así como varios genes adicionales cuyos productos de proteínas son necesarios para el tráfico intracelular y la secreción de colágeno tipo I. Una ruta común para todos los tipos de osteogénesis imperfecta implica una combinación de una producción reducida de colágeno tipo I en la matriz extracelular y/o el procesamiento y la maduración disfuncionales del colágeno intracelular.

Principios genéticos

Como ya se ha descrito, la mayoría de los casos de osteogénesis imperfecta de tipo I son causados por variantes de pérdida de función parcial o completa en *COL1A1*. Por otra parte, en aproximadamente el 60% de los individuos afectados, la enfermedad es causada por una variante patogénica no identificada previamente. Además, hay muchas formas en que las alteraciones de la secuencia de ADN pueden reducir la expresión génica. Por consiguiente, existe una amplia gama de alelos anormales (es decir, **heterogeneidad alélica**), lo que representa un desafío para el desarrollo de las pruebas de diagnóstico molecular. Utilizando las estrategias actuales de secuenciación, la variante patogénica se puede identificar en casi todos los pacientes afectados con los tipos de I a IV de la osteogénesis imperfecta. La identificación de la variante o las variantes patogénicas en un paciente y su familia permite cálculos precisos del riesgo de recurrencia y la realización de pruebas prenatales, si así se desea.

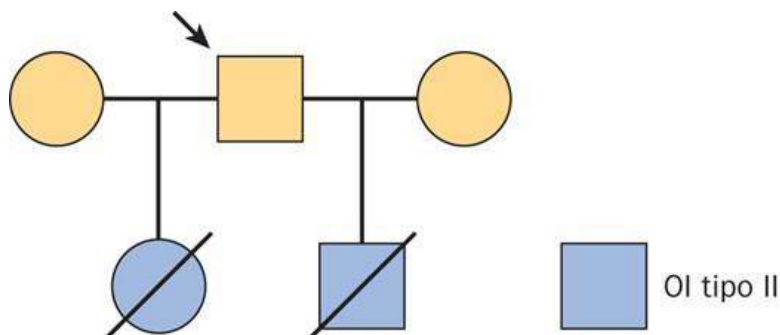
Para la osteogénesis imperfecta de los tipos III y IV, pueden aparecer variantes patogénicas en *COL1A1* o *COL1A2* (es decir, hay **heterogeneidad del locus**); en esta situación el análisis de enlace es más difícil, porque no se puede estar seguro de cuál es el locus anómalo.

Para la osteogénesis imperfecta de tipo I y de tipo IV, la pregunta más importante en el entorno clínico a menudo se relaciona con la historia natural de la enfermedad. Por ejemplo, la toma de decisiones reproductivas en familias con riesgo de osteogénesis imperfecta está muy influenciada por la probabilidad relativa de engendrar un niño que nunca caminará y requerirá múltiples operaciones ortopédicas en comparación con un niño cuyos principales problemas serán unas pocas fracturas en los huesos largos y un aumento del riesgo de hipoacusia conductiva y sensorineural mixta en la infancia y la edad adulta. Como se desprende de la explicación anterior, diferentes genes anómalos y diferentes alelos anómalos, así como otros genes que modifican el fenotipo de la osteogénesis imperfecta, pueden contribuir a esta **heterogeneidad fenotípica**.

En la osteogénesis imperfecta de tipo II, una única copia del alelo anormal causa el fenotipo anormal, portanto, tiene un mecanismo de acción dominante. Aunque el fenotipo de tipo II nunca se hereda en sí mismo, existen situaciones raras en las que un individuo fenotípicamente normal alberga una variante patogénica de alelo *COL1A1* entre sus células germinales. Estos individuos con **mosaicismo gonadal** pueden engendrar descendientes con osteogénesis imperfecta de tipo II (figura 2-4), cuyo patrón de segregación puede confundirse con la herencia recesiva. De hecho, muchas otras variantes patogénicas, entre ellas la distrofia muscular de Duchenne, que está ligada a X, y la neurofibromatosis tipo 1, que es autosómica dominante, también muestran ocasionalmente patrones de herencia inusuales que son explicados por el mosaicismo gonadal.

FIGURA 2-4

Mosaicismo gonadal para la osteogénesis imperfecta de tipo II. En este linaje ideal, el padre fenotípicamente normal (indicado con la flecha) ha tenido dos hijos con diferentes parejas, cada uno de los cuales se ve afectado por la osteogénesis imperfecta (OI) de tipo II autosómica dominante. El análisis del padre mostró que algunos de sus espermatozoides portaban una variante patogénica *COL1A1*, lo que indica que la explicación de este linaje inusual es el mosaicismo de línea germinal.



Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee.
Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8a
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

(Adaptado de Cohn DH, *et al.* Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene [COL1A1]. *Am J Hum Genet* 1990;46:591.)

PREGUNTAS DE CONTROL

4. ¿Cuándo y cómo se presenta la osteogénesis imperfecta tipo II? ¿Debido a qué perecen estos pacientes?
5. ¿Cuáles son los dos hallazgos radiológicos típicos en la osteogénesis imperfecta tipo II?
6. Explique cómo la descomposición mediada por los sin sentido puede ayudar a proteger a las personas afectadas por una enfermedad genética.

FENILCETONURIA

La fenilcetonuria representa uno de los ejemplos más notables de cómo la relación entre el genotipo y el fenotipo puede depender de variables ambientales. La fenilcetonuria fue reconocida por primera vez como una causa hereditaria de discapacidad intelectual en 1934, y los intentos sistemáticos de tratar la enfermedad se iniciaron en la década de 1950. El término “fenilcetonuria” denota niveles elevados de fenilpiruvato urinario y fenilacetato, que se producen cuando los niveles circulantes de fenilalanina, normalmente entre 0.06 y 0.1 mmol/L, aumentan por encima de 1.2 mmol/L. Por tanto, el defecto primario en la fenilcetonuria es la **hiperfenilalaninemia**, que a su vez tiene varias causas genéticas distintas.

La fisiopatología de la fenilcetonuria ilustra varios principios importantes de la genética humana. La hiperfenilalaninemia es causada por la **acumulación de sustrato** que ocurre cuando un metabolito intermediario normal no puede eliminarse adecuadamente y se elevan sus concentraciones a niveles tóxicos. La causa más común de hiperfenilalaninemia es una deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, que cataboliza la conversión de fenilalanina en tirosina. Los individuos con variantes patogénicas en la fenilalanina hidroxilasa generalmente no sufren la ausencia de tirosina debido a que este aminoácido puede ser suministrado al cuerpo por mecanismos independientes de la fenilalanina hidroxilasa. En otras formas de fenilcetonuria, sin embargo, se producen manifestaciones adicionales de la enfermedad como resultado de la **deficiencia del producto final**, que ocurre cuando se requiere para un proceso fisiológico clave el producto corriente abajo de una enzima particular.

Explicar la fenilcetonuria ayuda también a ilustrar los fundamentos y la aplicación de los programas de diagnóstico para las enfermedades genéticas basados en poblaciones. Cada año son sometidos a pruebas de fenilcetonuria más de 10 millones de recién nacidos. El enfoque actual en el tratamiento ha cambiado en varios aspectos. En primer lugar, el tratamiento “exitoso” de la fenilcetonuria por la restricción dietética de la fenilalanina está, en general, acompañado de leves defectos neuropsicológicos que sólo han sido reconocidos en la última década. Por tanto, las investigaciones actuales se centran en estrategias de tratamiento alternativas, como la terapia génica somática, así como en los factores sociales y psicológicos que afectan el cumplimiento del manejo dietético. En segundo lugar, el que una generación de mujeres tratadas por fenilcetonuria esté teniendo hijos actualmente, ha permitido el reconocimiento del fenómeno de la **fenilcetonuria materna**, en el que la exposición intrauterina a la hiperfenilalaninemia materna da como resultado anomalías congénitas que son independientes del genotipo fetal. El número de embarazos con riesgo ha aumentado en la misma proporción que el tratamiento exitoso de la fenilcetonuria, lo que representa un desafío tanto para los funcionarios de salud pública, como para los médicos, dietistas y genetistas del futuro.

Manifestaciones clínicas

Entre las poblaciones varía la incidencia de hiperfenilalaninemia. En afroamericanos es aproximadamente 1:50 000; en judíos yemenitas, aproximadamente 1:5 000; y en la mayoría de las poblaciones del norte de Europa, es de alrededor de 1:10 000. La restricción del crecimiento posnatal, la discapacidad intelectual de moderada a grave, las convulsiones recurrentes, la hipopigmentación y las erupciones cutáneas eczematosas constituyen las principales características fenotípicas de la fenilcetonuria no tratada. Sin embargo, con el advenimiento de programas generalizados de detección de hiperfenilalaninemia en los recién nacidos, las principales manifestaciones fenotípicas de la fenilcetonuria se producen hoy día cuando el tratamiento es parcial o cuando finaliza prematuramente durante la última infancia o la adolescencia. En estos casos, hay una variedad de déficits neurocognitivos y problemas psiquiátricos que se pueden desarrollar, entre ellos déficits en el funcionamiento ejecutivo, y ansiedad, depresión y fobias.

En los recién nacidos la detección de fenilcetonuria se realiza a partir de una pequeña cantidad de sangre seca obtenida a las 24–72 horas posteriores

al nacimiento. Desde el análisis inicial, existe una incidencia aproximada del 1% para resultados de diagnóstico positivos o indeterminados; en tales casos se realiza una medición más cuantitativa de la fenilalanina plasmática, de manera ideal antes de las 2 semanas de vida. En los neonatos que son sometidos a esta prueba confirmatoria, el diagnóstico de fenilcetonuria finalmente se valida en el 1% aproximadamente, lo que da una prevalencia de fenilcetonuria estimada en 1 : 10 000, aunque ya se mostró que hay una gran variación geográfica y étnica (véase el análisis previo).

Los bebés con diagnóstico confirmado de fenilcetonuria por lo general son tratados con un régimen dietético en el que una fórmula semisintética baja en fenilalanina se puede combinar con la lactancia materna regular. Este régimen se ajusta empíricamente para mantener una concentración plasmática de fenilalanina igual o inferior a 1 mmol/L, que todavía es varias veces mayor de lo normal, pero similar a los niveles observados en la llamada **hiperfenilalaninemia benigna** (véase el análisis posterior), un diagnóstico bioquímico que no está asociado con la fenilcetonuria y que no tiene consecuencias clínicas. La fenilalanina es un aminoácido esencial por eso, incluso las personas con fenilcetonuria deben consumirlo en pequeñas cantidades para evitar la falta de proteínas y un estado catabólico. La mayoría de los niños requieren entre 25–50 mg/kg/d de fenilalanina, y estos requisitos se cumplen cuando se combinan alimentos naturales con productos comerciales diseñados para el tratamiento de la fenilcetonuria. Cuando los programas de tratamiento dietético se implementaron por primera vez, se esperaba que el riesgo de daño neurológico por la hiperfenilalaninemia de la fenilcetonuria se limitara a un periodo de la vida y que el tratamiento pudiera detenerse transcurrida la infancia. Sin embargo, ahora parece que incluso la hiperfenilalaninemia leve en los adultos (>1.2 mmol/L) se asocia con déficits neuropsicológicos y cognitivos; por tanto, parece que el tratamiento dietético de la fenilcetonuria debe continuarse indefinidamente.

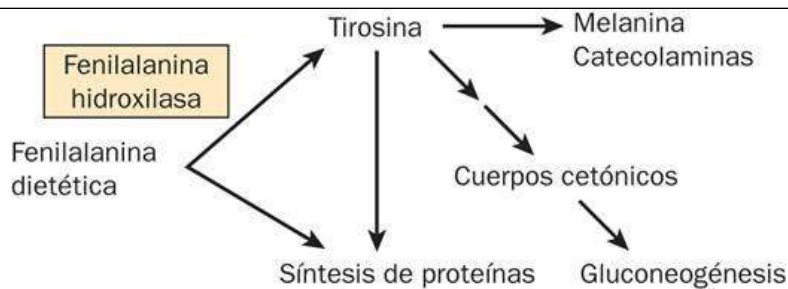
A medida que un número creciente de mujeres tratadas por fenilcetonuria ha alcanzado la edad fértil, ha empezado a notarse un nuevo problema, la hiperfenilalaninemia fetal por medio de la exposición intrauterina. En tales casos, los recién nacidos presentan microcefalia y restricción del crecimiento con inicio prenatal, cardiopatía congénita y retraso grave del desarrollo, independientemente del genotipo fetal. El control riguroso de las concentraciones de fenilalanina materna desde antes de la concepción hasta el nacimiento reduce la incidencia de anomalías fetales debidas a la fenilcetonuria materna, pero el nivel de fenilalanina plasmática que es “seguro” para un feto en desarrollo es de 0.12–0.36 mmol/L, y es significativamente menor que el que se considera aceptable para niños o adultos afectados por fenilcetonuria con dietas con restricción de fenilalanina.

Fisiopatología

El destino metabólico normal de la fenilalanina libre es la incorporación a la proteína o la hidroxilación por la fenilalanina hidroxilasa para formar tirosina (figura 2–5). Debido a que la tirosina, pero no la fenilalanina, puede metabolizarse para producir fumarato y acetoacetato, la hidroxilación de la fenilalanina puede verse como un medio para hacer que la tirosina sea un aminoácido no esencial y como un mecanismo para proporcionar energía a través de la gluconeogénesis durante estados de falta de proteínas. En personas con variantes patogénicas en la fenilalanina hidroxilasa, la tirosina se convierte en un aminoácido esencial. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad no son causadas por la ausencia de tirosina (la mayoría de las personas consume suficiente tirosina a través de la dieta) sino por la acumulación de fenilalanina. La transaminación de fenilalanina para formar fenilpiruvato no ocurre normalmente a menos que las concentraciones circulantes excedan 1.2 mmol/L, pero la patogénesis de las anomalías del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*) en la fenilcetonuria, aunque todavía se están esclareciendo, se considera actualmente más relacionada con la fenilalanina que con sus metabolitos. Además del efecto directo de los niveles elevados de fenilalanina en la producción de energía, la síntesis de proteínas y la homeostasis neurotransmisora en el cerebro en desarrollo, la fenilalanina también puede inhibir el transporte de aminoácidos neutros a través de la barrera hematoencefálica, lo que conduce a la deficiencia en el líquido cefalorraquídeo de un aminoácido selectivo. Por tanto, se considera que las manifestaciones neurológicas de la fenilcetonuria se deben al efecto general de la acumulación de sustrato sobre el metabolismo cerebral. Aún no se comprende bien la fisiopatología del eccema que se observa en la fenilcetonuria no tratada o parcialmente tratada, pero el eccema es una característica común de otros errores innatos del metabolismo en los que son elevadas las concentraciones plasmáticas de aminoácidos de cadena ramificada. La hipopigmentación en la fenilcetonuria es probablemente causada por un efecto inhibitorio, por exceso de fenilalanina, sobre la producción de dopaquinona en los melanocitos, que es el paso limitante del ritmo en la síntesis de la melanina.

FIGURA 2-5

Destinos metabólicos de la fenilalanina. Debido a que el catabolismo de la fenilalanina debe ocurrir a través de la tirosina, la ausencia de fenilalanina hidroxilasa conduce a la acumulación de fenilalanina. La tirosina es también un precursor biosintético de la melanina y de ciertos neurotransmisores. La ausencia de fenilalanina hidroxilasa hace que la tirosina se convierta en un aminoácido esencial.

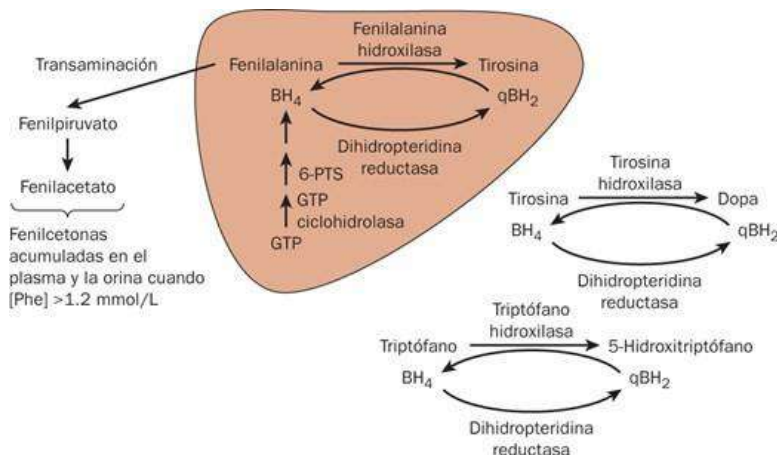


Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPherson.
Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e.
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Aproximadamente el 90% de los lactantes con hiperfenilalaninemia persistente detectada a través del examen neonatal tienen fenilcetonuria típica causada por un defecto en la fenilalanina hidroxilasa (véase la explicación posterior). La mayor parte del 10% restante tiene hiperfenilalaninemia benigna, en la cual los niveles circulantes de fenilalanina oscilan entre 0.1 mmol/L y 1 mmol/L. Aun así, alrededor del 1% de los niños con hiperfenilalaninemia persistente tienen defectos en el metabolismo de la tetrahidrobiopterina (BH₄), que es un cofactor estequiométrico para la reacción de hidroxilación (figura 2-6). Es importante destacar que la BH₄ se requiere no sólo para la fenilalanina hidroxilasa sino también para la tirosina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa. Los productos de estas dos últimas enzimas son neurotransmisores catecolaminérgicos y serotoninérgicos, por tanto, los individuos con defectos en el metabolismo de la BH₄ no sólo sufren de fenilcetonuria (acumulación de sustrato) sino también de ausencia de neurotransmisores importantes (deficiencia del producto final). Las personas afectadas desarrollan en la infancia temprana un trastorno neurológico severo caracterizado por la hipotonía, la inactividad y una regresión del desarrollo. Estos se tratan no sólo con la restricción dietética de fenilalanina sino también incorporando como suplementos dietéticos BH₄, dopa y 5-hidroxitriptófano.

FIGURA 2-6

Metabolismo de fenilalanina normal y de fenilalanina anormal. La tetrahidrobiopterina (BH₄) es un cofactor de la fenilalanina hidroxilasa, la tirosina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa. Por consiguiente, los defectos en la biosíntesis de BH₄ o su metabolismo dan como resultado un fallo en estas tres reacciones de hidroxilación. La ausencia de hidroxilación de fenilalanina tiene efectos fenotípicos debido a la acumulación de sustrato, pero la ausencia de hidroxilación de tirosina o triptófano tiene efectos fenotípicos como resultado de la deficiencia del producto final. (6-PTS: 6-piruvoyltetrahidrobiopterina sintetasa; qBH₂: dihidrobiopterina quinonoide.)



Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPherson.
Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e.
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Principios genéticos

La fenilcetonuria es una de varias afecciones mendelianas que tienen una incidencia relativamente alta, otras son la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne, la neurofibromatosis tipo I y la anemia drepanocítica (consúltese el cuadro 2-2). Estas enfermedades no comparten ninguna característica: algunas son recesivas; otras, dominantes, o autosómicas, o están vinculadas a X; algunas son letales en la infancia temprana, pero otras tienen muy poco efecto sobre la reproducción (y, por ende, no se transmiten a las generaciones posteriores). De hecho, la incidencia de una

enfermedad mendeliana está determinada por un equilibrio de factores, entre ellos el ritmo al que se producen nuevas variantes y la probabilidad de que un individuo portador de una variante patogénica la transmita a su descendencia. Como se mencionó anteriormente, se llama **aptitud** a la última característica, a la probabilidad de transmitir genes propios a la siguiente generación, en comparación con una población general. La aptitud reducida que exhiben muchas afecciones genéticas como la distrofia muscular de Duchenne o la neurofibromatosis tipo 1 se equilibra con un **índice de mutaciones nuevas** apreciable, de modo que la probabilidad de incidencia de la afección permanece constante en las generaciones sucesivas.

Otro factor puede influir en la incidencia de afecciones recesivas como la fenilcetonuria o la anemia drepanocítica (o afecciones recesivas ligadas a X, tales como la distrofia muscular de Duchenne): la experimentación por parte de los portadores heterocigóticos da una ventaja o una desventaja selectiva para la supervivencia a la edad reproductiva, si se les compara con individuos homocigóticos normales. Por ejemplo, la incidencia relativamente alta de anemia de células falciformes en individuos de ascendencia africana occidental se debe, en parte, a la **ventaja heterocigótica** que confiere resistencia a la malaria. Como los efectos perjudiciales de la homocigosis para el alelo de la hemoglobina B falciforme (*HBB^S*, *homozygosity for the hemoglobin B sickle allele*) son equilibrados por los efectos beneficiosos de la heterocigosis, en las poblaciones en las que la malaria es endémica ha aumentado con el tiempo la frecuencia global del alelo *HBB^S*.

Un último factor que puede contribuir a la alta incidencia de una enfermedad mendeliana es la **deriva genética** o fluctuación de las frecuencias génicas debido a un muestreo aleatorio producido a lo largo de muchas generaciones. En poblaciones muy pequeñas es mayor el alcance de esta fluctuación. Un fenómeno relacionado es el denominado **efecto de fundador**, que ocurre cuando una población fundada por un pequeño número de antepasados tiene, por casualidad, una alta frecuencia de un gen perjudicial. Un efecto fundador y la deriva genética pueden operar en conjunto y producir grandes cambios en la incidencia de enfermedades mendelianas, especialmente si pequeñas poblaciones fueron fundadas por un reducido número de antepasados. En el caso de la fenilcetonuria, hasta hace poco ha sido muy baja la aptitud de los individuos afectados y, por tanto, las variaciones por primera vez son extremadamente raras; sin embargo, los estudios genéticos poblacionales han proporcionado evidencias del vínculo de esta enfermedad con el efecto fundador y la ventaja heterocigótica.

La fenilcetonuria, como también la hemofilia y la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, es representativa de la clase de afecciones mendelianas para las que se están realizando esfuerzos con el objeto de desarrollar terapias génicas. Una comprensión profunda de la fisiopatología de estas afecciones es un prerrequisito importante para desarrollar tratamientos. Cada una es causada por la pérdida de función de una enzima expresada específicamente en el hígado, por tanto, los intentos de suministrar un gen normal a los individuos afectados se han centrado en estrategias para expresar este gen en hepatocitos. Sin embargo, como en el caso de la hiperfenilalaninemia benigna los individuos con niveles muy bajos de actividad enzimática son relativamente normales, podría lograrse una terapia génica exitosa, por tanto, expresando el gen blanco sólo en una pequeña proporción de células hepáticas.

PREGUNTAS DE CONTROL

7. En la fenilcetonuria, ¿cuáles son los principales defectos
8. ¿Por qué la modificación de la dieta es un tratamiento poco satisfactorio para esta condición?
9. Explique cómo las estrategias de tratamiento dietético para los errores congénitos del metabolismo dependen de si la fisiopatología es causada por la acumulación de sustrato o por la deficiencia de producto final.
10. Explique el fenómeno de la fenilcetonuria materna.

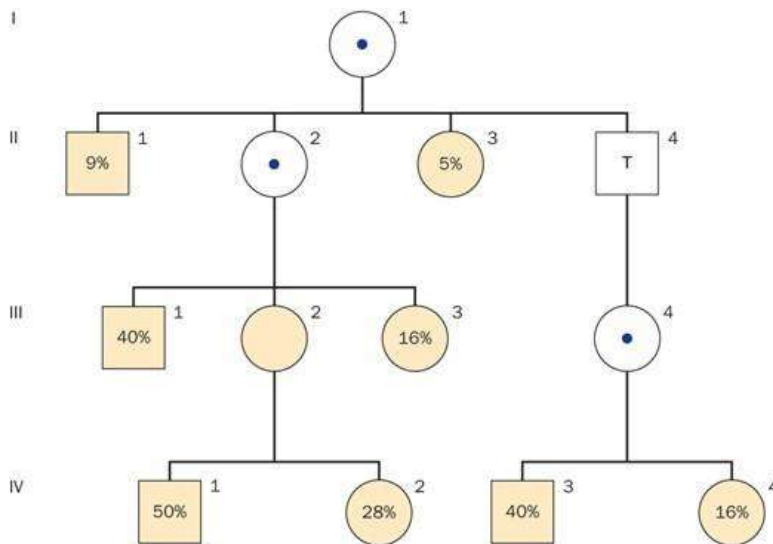
SÍNDROME DE RETRASO MENTAL ASOCIADO A X FRÁGIL

El síndrome de retraso mental asociado a X frágil produce una combinación de características fenotípicas que afectan el CNS, los testículos y el esqueleto craneal. Estas características fueron reconocidas como una entidad clínica diferenciada hace más de 50 años. Una prueba de laboratorio para este síndrome se desarrolló durante la década de 1970, cuando se reconoció que la mayoría de los individuos afectados presentaba una anomalía citogenética del cromosoma X: un fallo de la región entre las bandas Xq27 y Xq28 para condensarse en la metafase. En cambio, esto aparece en el microscopio como una constricción fina que está sujeta a rotura durante la preparación, lo que explica la designación de "X frágil". Los avances en la última década han ayudado a explicar tanto la presencia del sitio frágil como la existencia del patrón de herencia único exhibido por el síndrome.

En algunos aspectos, el síndrome de retraso mental asociado a X frágil es similar a otras afecciones genéticas causadas por variantes patogénicas ligadas al cromosoma X: los hombres afectados se ven más severamente perjudicados que las mujeres afectadas, y la enfermedad nunca se transmite de padres a hijos. Sin embargo, este síndrome parece romper las reglas de la transmisión mendeliana en el sentido de que al menos el 20% de los hombres portadores no manifiestan signos cuando se analizan los linajes familiares. Las hijas de estos hombres no penetrantes, pero "transmisores" tampoco son penetrantes, pero producen descendientes afectados, tanto hombres como mujeres, con frecuencias cercanas a las expectativas mendelianas (figura 2-7). Aproximadamente la mitad de las mujeres portadoras (aquellas con un cromosoma X normal y uno anormal) exhiben un grado significativo de discapacidad intelectual. Estas características inusuales del síndrome fueron explicadas cuando se aisló la región subcromosómica que abarcaba el sitio frágil y se demostró que contiene un segmento en el que la secuencia del triplete CGG se repitió muchas veces: (CGG)_n. El número de repeticiones del triplete es muy polimórfico, pero normalmente inferior a 60. Entre 60 y 200 repeticiones no causan un fenotipo clínico o un sitio frágil citogenético, pero un segmento así es inestable y está sujeto a una amplificación adicional, que sí conduce a las características típicas del síndrome (figuras 2-8 y 2-9).

FIGURA 2-7

Probabilidad de aparición del síndrome de retraso mental asociado a X frágil en un linaje artificial. Los porcentajes que se muestran indican la probabilidad de manifestación clínica según la posición en el linaje. Debido a que las personas que portan el cromosoma X anormal tienen un 50% de probabilidad de transmitirlo a sus descendientes, la penetrancia es dos veces mayor que los valores representados. La penetrancia aumenta con cada generación sucesiva debido a la expansión progresiva de un elemento de repetición de triplete (véase el texto). La expansión depende de la herencia materna del alelo anormal; por tanto, las hijas de los hombres transmisores normales (indicadas con una T en II-4) no son penetrantes. Las mujeres que son portadores obligatorios se indican con un punto central.

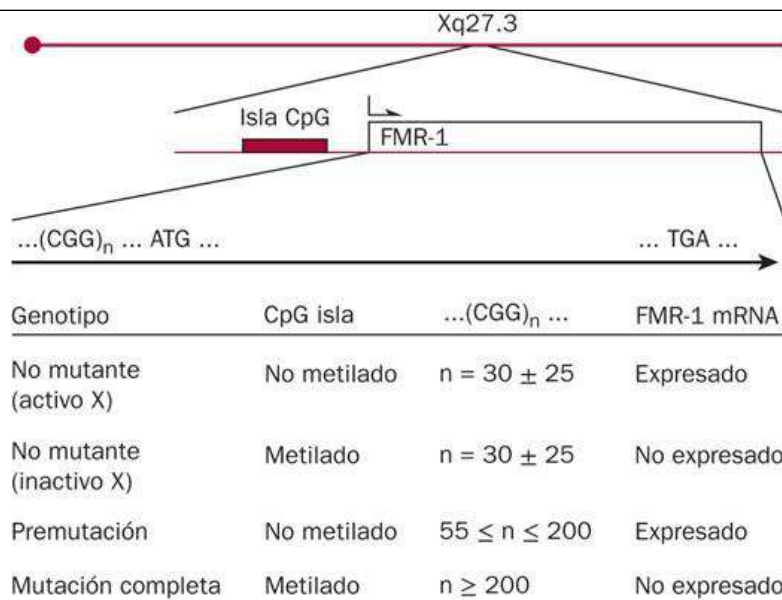


Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPherson. *Fisopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica*, 8a. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

(Reproducido con permiso de Nussbaum RL, Ledbetter DH. Fragile X syndrome: a unique mutation in man. *Annu Rev Genet* 1986;20:109. Permission conveyed through Copyright Clearance Center.)

FIGURA 2-8

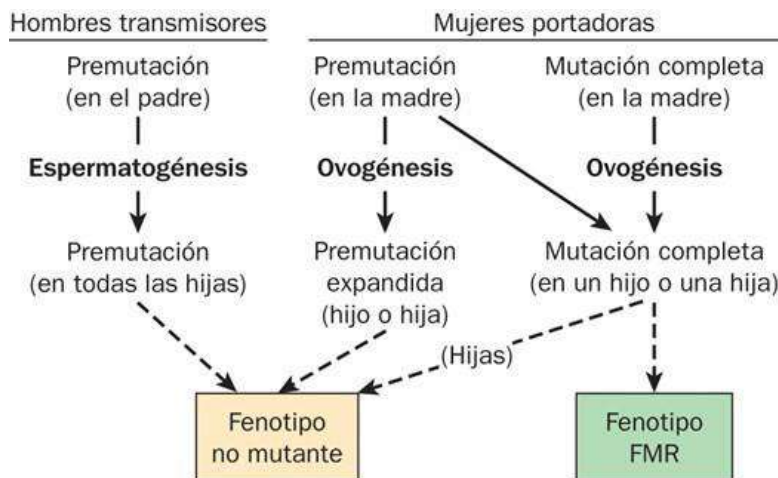
Genética molecular del síndrome de retraso mental asociado a X frágil. El sitio frágil citogenético en Xq27.3 se encuentra cerca de una pequeña región del ADN que contiene una isla CpG (véase el texto) y el gen *FMR1*. Dentro de la región 5' no traducida del gen *FMR1* se encuentra un segmento inestable de ADN 5'-(CGG)_n-3' repetitivo. La tabla muestra el estado de la metilación de la isla CpG, el tamaño de la repetición del triplete y el mRNA que codifica para *FMR1* se expresa dependiendo del genotipo del cromosoma X. Téngase en cuenta que el cromosoma X inactivo en mujeres normales tiene una isla CpG metilada y no expresa el mRNA de *FMR1*. El estado de metilación y de expresión de *FMR1* en los alelos de premutación y de mutación completa se aplica a los hombres y al cromosoma X activo de las mujeres; los alelos de premutación y de mutación completa en el cromosoma X inactivo de las mujeres presentan metilación de la isla CpG y no expresan el mRNA de *FMR1*.



Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee: Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

FIGURA 2-9

Transmisión y amplificación de la repetición del triplete del síndrome de retraso mental asociado a X frágil. Las flechas gruesas muestran la expansión de la repetición del triplete, que se cree que ocurre poscigóticamente después de que la premutación o la mutación completa se transmite a través de la línea germinal femenina. Las flechas discontinuas representan posibles consecuencias fenotípicas. Las hijas con la mutación completa puede que no expresen el fenotipo de retraso mental asociado a X frágil, en dependencia de la proporción de células en las que el alelo mutante se encuentra en el cromosoma X inactivo.



Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee: Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

(Adaptado de Tarleton JC, et al. Molecular genetic advances in fragile X syndrome. *J Pediatr* 1993;122:169.)

Manifestaciones clínicas

El síndrome de retraso mental asociado a X frágil suele reconocerse en los niños afectados debido a un retraso evidente del desarrollo a los 1–2 años de edad, hiperextensibilidad de las articulaciones pequeñas, hipotonía leve y antecedentes familiares de discapacidad intelectual en los hombres emparentados por la línea materna. Generalmente las mujeres afectadas exhiben una discapacidad intelectual más leve (que los hombres afectados) o sólo deficiencias menores relacionadas con la capacidad visoespacial. En estos casos la afección puede no resultar evidente o no diagnosticarse hasta que se sospeche por la identificación de un pariente masculino afectado. En la infancia tardía o en la adolescencia temprana, los hombres afectados

comienzan a exhibir testículos grandes y rasgos faciales característicos, que incluyen engrosamiento moderado, orejas grandes, frente y mandíbula prominentes, cara larga y una relativa macrocefalia (que es considerada en relación con la altura). El síndrome es extremadamente común y afecta a aproximadamente 1:1 500–1:1 000 hombres. Virtualmente todos los hombres afectados nacen de mujeres que son afectadas o portan la premutación, y existen casos bien reconocidos de nuevas premutaciones en hombres o en mujeres.

La herencia del síndrome de retraso mental asociado a X frágil exhibe varias características inusuales y, a menudo, se describe en términos de cifras de riesgo empírico (véase la [figura 2–7](#)). En particular, la probabilidad de que un individuo portador de un cromosoma anormal manifieste características clínicas depende del número de generaciones a través de las cuales se ha transmitido el cromosoma anormal y del sexo del progenitor que transmite la enfermedad. Por ejemplo, los hombres transmisores no penetrantes tienden a encontrarse en la misma hermandad y con las mujeres portadoras no penetrantes. Esto se refleja en las cifras de bajo riesgo para los hermanos y hermanas de los hombres transmisores: 9% y 5%, respectivamente, en comparación con 40% y 16% para sus nietos y nietas por línea materna. Esta última observación, en la que la penetrancia o la expresividad (o ambas) de una enfermedad genética parece aumentar en generaciones sucesivas, a veces se denomina más genéricamente **anticipación genética**.

La anticipación genética en el síndrome de retraso mental asociado a X frágil es causada por la expansión progresiva de la repetición del triplete. Un fenómeno similar ocurre en varios trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Huntington y la ataxia espinocerebelosa (es decir, los nietos se ven afectados más severamente que los abuelos). Los trastornos neurodegenerativos son causados por la producción de proteínas anormales; el retraso mental asociado a X frágil es causado por el fallo en la producción de una proteína normal. Aunque los mecanismos bioquímicos son diferentes, las causas moleculares subyacentes de la anticipación genética son idénticas e implican la expansión progresiva de una repetición inestable del triplete.

Además de la expansión repetida del triplete, la anticipación genética puede ser causada por un **sesgo de averiguación**, que ocurre cuando una condición leve o expresada de forma variable en los nietos de un linaje de tres generaciones se reconoce fácilmente en los hermanos de cada uno de los nietos que están disponibles para el examen y la prueba. En contraste con la anticipación genética causada por la expansión de una repetición de triplete, la anticipación causada por el sesgo de determinación afecta la penetrancia *aparente*, en lugar de la real.

Fisiopatología

La amplificación de la repetición (CGG)_n en el sitio fraXq27.3 afecta tanto a la metilación como a la expresión del gen *FMR1*. Este gen y el ADN inestable que es responsable de la expansión se aislaron sobre la base de su proximidad al sitio frágil citogenético en Xq27.3. El *FMR1* codifica una proteína de unión al RNA que regula la traducción de moléculas de mRNA que portan una secuencia bactericida en la que cuatro residuos de guanina pueden formar enlaces intramoleculares, una estructura llamada cuarteto G.

La repetición (CGG)_n se ubica en la región 5' no traducida del gen *FMR1* (véase la [figura 2–8](#)). Este segmento es muy variado en longitud; el número de repeticiones, *n*, es igual a aproximadamente 30±25 en individuos que no están afectados ni son portadores del síndrome de retraso mental asociado a X frágil. En los hombres transmisores y en las hembras portadoras no afectadas, el número de repeticiones suele estar entre 70 y 100. Sorprendentemente, los alelos con menos de 50 repeticiones son muy estables y casi siempre se transmiten sin un cambio en el número de repeticiones. Sin embargo, los alelos con 55 o más repeticiones son inestables y a menudo muestran una expansión después de la transmisión materna; por eso se dice que estos individuos portan una **premutación**. Aunque los portadores de la premutación no desarrollan un síndrome de retraso mental típico asociado a X frágil, los estudios indican que los portadores femeninos de la premutación muestran una incidencia de entre 20% y 15% de fallo ovárico prematuro y síndrome de temblor/ataxia asociado a X frágil (FXTAS, *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*), respectivamente. Los portadores masculinos de premutación tienen un mayor riesgo de FXTAS en comparación con los portadores femeninos, con una incidencia global del 45% en individuos mayores de 50 años. En ambos casos, es probable que el mecanismo se pueda explicar por expansión somática de la premutación (ver análisis posterior). El grado de expansión está relacionado con el número de repeticiones; los alelos de premutación con un número de repeticiones menor que 60 rara vez se amplifican a una mutación completa, pero los alelos de premutación con un número de repeticiones mayor de 90 generalmente se amplifican a una mutación completa. Siempre es superior a 200 el número de repeticiones en la mutación completa observada tanto en los hombres como en las mujeres afectadas, pero a la vez es generalmente heterogéneo, lo que sugiere que una vez que se alcanza este umbral, con frecuencia se produce en las células somáticas una amplificación adicional.

La expansión de una premutación a una mutación completa tiene dos efectos importantes: se interrumpe la transcripción del gen *FMR1* y se metila el ADN que rodea el sitio de inicio de la transcripción del gen *FMR1*. El fenotipo clínico es causado por el fallo en la producción de *FMR1*; además, la metilación del ADN circundante tiene implicaciones importantes para el diagnóstico molecular. La metilación ocurre en la llamada **isla CpG**, un

segmento de varios cientos de pares de bases justo corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción de *FMR1* que contiene una alta frecuencia de dinucleótidos 5'-CG-3' en comparación con el resto del genoma. La metilación de la isla CpG y la expansión de la repetición de triplete pueden ser fácilmente detectados a través de técnicas de la biología molecular que son la base de las pruebas de diagnóstico comunes para los individuos en riesgo.

Principios genéticos

Además de la tendencia de los alelos de premutación (CGG)_n a someterse a ampliaciones de longitud adicionales, la genética molecular del síndrome de retraso mental asociado a X frágil exhibe varias características inusuales. Como se describió anteriormente, cada individuo afectado lleva fenotípicamente una mutación completa definida por un número de repetición mayor que 200, pero el número de repetición exacto exhibe una heterogeneidad considerable en diferentes células y tejidos.

Las pruebas de diagnóstico para el número de repeticiones de CGG se realizan usualmente en linfocitos tomados de una pequeña cantidad de sangre periférica. En individuos que tienen un número de repeticiones menor que 50, cada célula tiene el mismo número de repeticiones. Sin embargo, en hombres o mujeres afectados fenotípicamente (es decir, aquellos con un número de repeticiones mayor que 200), muchas de las células pueden tener un número diferente de repeticiones. Esta situación, a menudo denominada **mosaicismo somático**, indica que al menos parte de la amplificación es **poscigótica**, lo que significa que ocurre en las células del embrión en desarrollo después de la fecundación. Además de la metilación del ADN asociada con un gen *FMR1* anormal, la metilación de muchos genes es un proceso normal que ayuda a regular la expresión génica durante el desarrollo y la diferenciación. Las células en las que un gen particular no debe expresarse con frecuencia interrumpen la expresión de ese gen mediante alteraciones en la estructura de la cromatina que incluyen la modificación del ADN por metilación y la modificación de histonas por metilación y/o acetilación. Por ejemplo, la globina debe expresarse sólo en reticulocitos; la **albúmina**, sólo en hepatocitos; y la insulina, sólo a través de células β pancreáticas. Durante la gametogénesis e inmediatamente después de la fertilización, son borrados los patrones específicos de modificación de la cromatina característicos de las células diferenciadas, sólo para ser reestablecidos en el desarrollo fetal. De esta forma, la metilación del ADN y otras modificaciones de la cromatina proporcionan un cambio reversible en la estructura del gen que puede heredarse durante la mitosis de las células diferenciadas, pero que se borra durante la meiosis y el desarrollo temprano. Este tipo de alteración, un cambio fenotípico hereditario que no está determinado por la secuencia de ADN, se denomina en general **epigenético**.

El análisis de linajes del síndrome de retraso mental asociado a X frágil revela que uno de los factores más importantes que influye en que un alelo de premutación esté sujeto a expansión poscigótica es el sexo del progenitor que transmite el alelo de premutación (véanse las [figuras 2-7](#) y [2-9](#)). Como ya se explicó, un alelo de premutación transmitido por una mujer se expande a una mutación completa con una probabilidad que es proporcional a la duración de la premutación. Los alelos de premutación con un número de repeticiones entre 52 y 60 pocas veces se expanden a una mutación completa, sin embargo, aquellos con un número de repeticiones mayor que 90, se expanden casi siempre. Por el contrario, un alelo de premutación transmitido por un hombre, raramente o nunca se expande a una mutación completa, independientemente de la longitud del número de repeticiones.

La noción de que los alelos de la misma secuencia de ADN pueden comportarse de manera muy diferente según el sexo del progenitor que los transmitió está estrechamente relacionada con el concepto de **impresión gamética**, un concepto que describe lo que ocurre cuando la expresión de un gen particular depende del sexo del padre que lo transmitió. La impresión gamética afecta a un puñado de genes implicados en el crecimiento fetal o placentario, entre ellos al factor de crecimiento que es similar a la insulina 2 (*IGF2*) y al receptor de IGF tipo 2 (*IGF2R*); por ejemplo, el gen *IGF2* se expresa sólo en el cromosoma proveniente del padre, mientras que, en algunos individuos, el gen *IGF2R* se expresa sólo en el cromosoma proveniente de la madre. Los mecanismos responsables de la impresión gamética dependen de las modificaciones bioquímicas del cromosoma que se producen durante la gametogénesis; estas modificaciones no afectan a la secuencia real de ADN, pero se transmiten de manera estable para un cierto número de divisiones celulares (es decir, son epigenéticas y contribuyen a la patogénesis de ciertos tipos de cáncer).

PREGUNTAS DE CONTROL

11. Explique por qué el síndrome de retraso mental asociado a X frágil exhibe un patrón de herencia inusual.
12. ¿Qué es la anticipación genética? ¿Cuáles son sus dos explicaciones?
13. ¿En qué consiste un cambio epigenético?

NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER, EPILEPSIA MIOCLÓNICA CON FIBRAS ROJAS IRREGULARES Y OTRAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

En casi todas las células del cuerpo, el trabajo indispensable de convertir los nutrientes en energía tiene lugar en las mitocondrias, orgánulos subcelulares ubicuos con genomas y reglas de expresión génica propios. Durante la última década, los avances en el estudio de enfermedades poco frecuentes han llevado a una comprensión más profunda de los mecanismos fisiopatológicos de afecciones comunes como la diabetes y la sordera y al reconocimiento cada vez mayor de la relación causal entre los defectos en la función mitocondrial y enfermedades recurrentes en los seres humanos. En este nivel, son predecibles e inespecíficas las consecuencias de la función mitocondrial defectuosa. La incapacidad para generar suficiente trifosfato de **adenosina** (ATP) conduce a la acumulación de ácido láctico, a la debilidad y, finalmente, a la muerte celular. Sin embargo, cada mitocondria contiene múltiples genomas mitocondriales; cada célula contiene múltiples mitocondrias; los requisitos para la producción de energía varían de un tejido a otro; y, lo más importante, las variantes patogénicas en el ADN mitocondrial afectan sólo a una fracción de los genomas mitocondriales dentro de un individuo dado. Debido a estas características, los defectos en la función mitocondrial se presentan clínicamente con síntomas y signos que son tanto específicos como proteicos. Además, como el ADN mitocondrial se transmite por los óvulos, pero no por los espermatozoides, tiene un patrón de herencia único y característico.

Manifestaciones clínicas

Descrita por primera vez por un médico alemán en 1871, la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, *Leber hereditary optic neuropathy*) se presenta como una pérdida de visión bilateral indolora que ocurre en adultos jóvenes, más comúnmente en hombres. La pérdida de la visión puede ser repentina y completa, o subaguda y progresiva, comienza en los escotomas centrales, generalmente se extiende a ambos ojos en 1–2 meses y causa ceguera total en 1–2 años. Ocasionalmente la afección se asocia con hallazgos neurológicos entre los que se incluyen la ataxia, la disartria o los síntomas de enfermedad desmielinizante. Puede estar asociada también con anomalías en la conducción cardíaca. El examen oftalmológico muestra telangiectasia peripapilar, microangiopatía y tortuosidad vascular; en pacientes con hallazgos neurológicos (y en algunos sin estos), los estudios de imagenología del CNS pueden revelar anomalías de los ganglios basales y del cuerpo estriado.

En contraste con la LHON, la epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF, *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) fue reconocida como una entidad clínica diferenciada hace relativamente poco tiempo. Sus síntomas habituales de presentación son epilepsia episódica, sacudidas musculares periódicas (mioclono) y debilidad esquelética progresiva; pero son variables tanto el inicio como la gravedad de los síntomas. El término “fibras rojas irregulares” se refiere a la apariencia histológica del músculo de los individuos afectados, en el que las mitocondrias anormales se acumulan y se agregan en las fibras musculares individuales. Otros síntomas pueden ser pérdida auditiva neurosensorial, ataxia, miocardiopatía y demencia.

Fisiopatología

La maquinaria central de producción de energía de la mitocondria, los complejos I–V de la cadena de transporte de electrones, contiene aproximadamente 90 proteínas. La mayoría está codificada por el genoma nuclear y, como se requiere de proteínas para la replicación, la transcripción y la traducción del genoma mitocondrial, estas son importadas al interior de la mitocondria después de la traducción. El propio genoma mitocondrial (mtADN) tiene una longitud de 16 569 pb y codifica 13 proteínas que se transcriben y traducen en mitocondrias; el mtADN también codifica el RNA ribosómico mitocondrial y 22 especies de tRNA mitocondrial. Los complejos I, III, IV y V de la cadena de transporte de electrones contienen subunidades codificadas por el ADN mitocondrial y el genoma nuclear, mientras que las proteínas que forman el complejo II están por completo codificadas en el genoma nuclear.

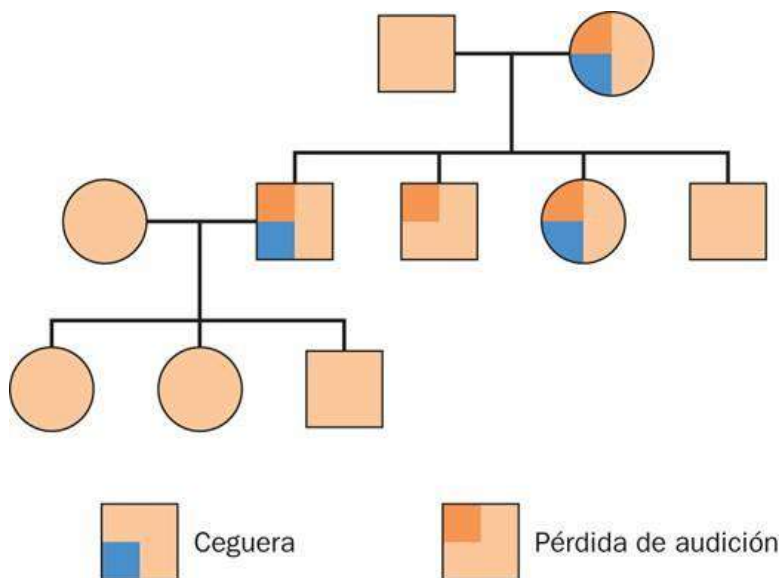
La LHON y la MERRF son causadas por variantes patogénicas en el mtADN; la LHON es específicamente causada por variantes patogénicas en un componente de la cadena de transporte de electrones, mientras que la MERRF lo es por variantes patogénicas del tRNA mitocondrial, generalmente tRNA^{Lys}. Por tanto, desde una perspectiva bioquímica, la LHON es provocada por una incapacidad específica para generar ATP, mientras que la MERRF es provocada por un defecto general en la síntesis de proteínas mitocondriales. Apesar de esto, aún no se conocen por completo los mecanismos fisiopatológicos que conducen desde la función mitocondrial defectuosa a anomalías específicas del órgano. En general, los sistemas de órganos afectados por enfermedades mitocondriales son aquellos en los que la producción de ATP juega un papel crucial, como el músculo esquelético y el CNS. Además, los defectos en el transporte de electrones pueden provocar una producción excesiva de radicales libres tóxicos, lo que conduce a daño oxidativo y muerte celular, y puede contribuir a la demencia relacionada con la edad. Finalmente, desempeñan un papel clave en el control de la apoptosis varias de las proteínas que normalmente residen en las mitocondrias, por tanto, las anomalías primarias en la integridad mitocondrial pueden contribuir a la enfermedad tanto al disminuir la producción de energía como al aumentar la muerte celular programada.

Principios genéticos

Se heredan de una manera típicamente mendeliana los defectos de las proteínas mitocondriales codificadas por el genoma nuclear e importadas a las mitocondrias después de la traducción, que causan enfermedad. El mtADN, sin embargo, se transmite por el óvulo y no por los espermatozoides, en parte porque un óvulo contiene una cantidad de moléculas de ADN mitocondrial más de 1 000 veces mayor que un espermatozoide. Por tanto, para enfermedades como la LHON y la MERRF, causadas por defectos en el mtADN, las afecciones muestran un patrón de herencia materna característico (figura 2-10) en el que todos los hijos de una mujer afectada están en riesgo, pero ninguno de los hombres afectados transmite la enfermedad.

FIGURA 2-10

Herencia materna. Se presenta un linaje ideal que ilustra la herencia materna que se produce en la enfermedad causada por variantes patogénicas en el ADN mitocondrial. Las madres transmiten la variante del ADN mitocondrial a todos sus descendientes, pero los padres no. La expresividad variable y la penetrancia reducida son consecuencia de los diferentes niveles de heteroplasmia.

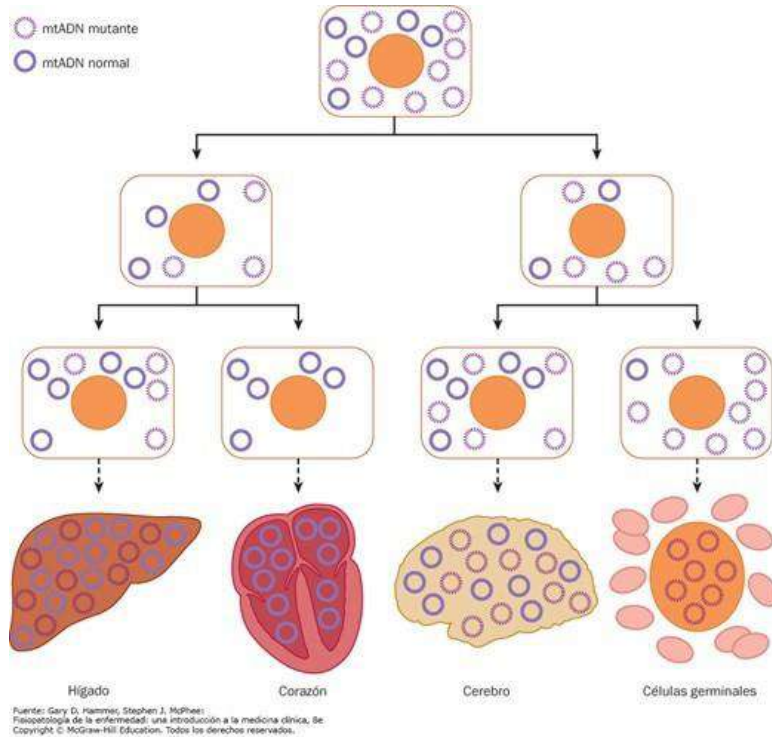


Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPherson.
Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e.
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Una segunda característica única de las enfermedades causadas por mutaciones en el mtADN es la naturaleza de mosaico de las variantes patogénicas dentro de las células individuales. Típicamente, una sola célula contiene 10–100 moléculas de mtADN separadas; normalmente, en el caso de una variante patogénica de mtADN, sólo una fracción de las moléculas porta la variante, una situación denominada **heteroplasmia**. Los niveles de heteroplasmia pueden variar considerablemente de individuo a individuo y entre diferentes tejidos; además, una célula germinal primordial femenina con una mezcla de moléculas de mtADN normal y anormal puede transmitir proporciones diferentes a los óvulos de la hija (figura 2-11). Se dice que una variante patogénica de mtADN presente en todas las moléculas es homoplásmica. Tanto para la LHON como para la MERRF, los niveles de mtADN anormal pueden variar de aproximadamente 50 a 90%; en general, la gravedad de la afección se encuentra en correlación con el grado de la heteroplasmia.

FIGURA 2-11

Heteroplasmia y expresividad variable. La fracción de moléculas variantes de mtADN dentro de una célula se determina durante el desarrollo embrionario mediante una combinación a nivel celular de posibilidad y selección aleatorias. Los tejidos adultos son mosaicos para células con diferentes fracciones de moléculas de mtADN variante, lo que ayuda a explicar por qué la disfunción mitocondrial puede producir diferentes fenotipos y diferentes niveles de gravedad.



Un principio definitivo que se desprende de la fisiopatología de las enfermedades mitocondriales es la interacción genética entre los genomas nucleares y mitocondriales. Uno de los mejores ejemplos es la diferencia de sexo en la LHON, pues afecta cuatro o cinco veces más a hombres que mujeres. Esta observación sugiere que puede haber un gen en el cromosoma X que modifique la gravedad de una variante patogénica mitocondrial de tRNA^{Lys} y recalca la observación de que, aunque el mtADN codifica un conjunto de componentes mitocondriales clave, la mayoría de las proteínas mitocondriales están codificadas por el genoma nuclear.

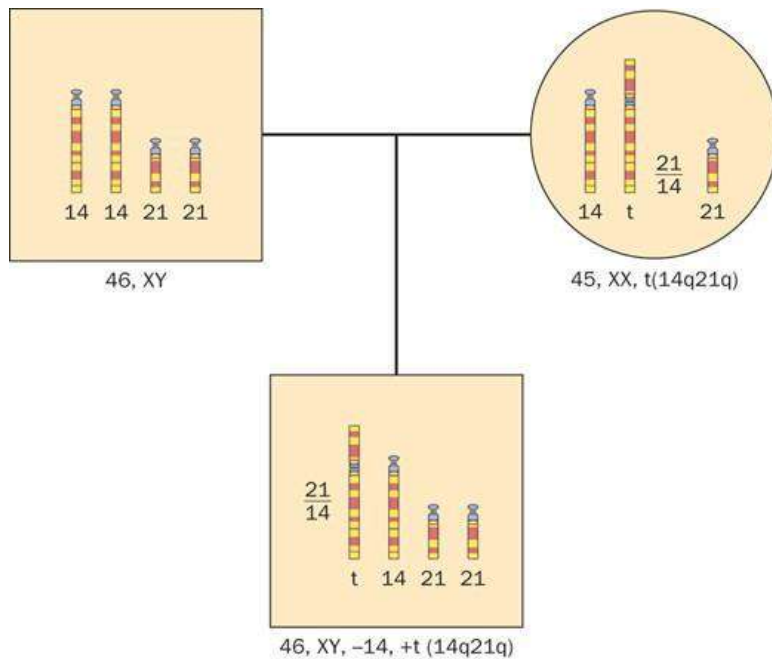
SÍNDROME DE DOWN

Ya hace más de un siglo que se describieron las características clínicas del síndrome de Down. Aunque la causa subyacente, una copia adicional del cromosoma 21, se conoce desde hace más de cuatro décadas, la secuencia de ADN casi completa del cromosoma 21 —de unos 33 546 361 pares de bases— sólo fue recientemente determinada, y la relación entre genotipo y fenotipo apenas se está comenzando a comprender. El síndrome de Down es ampliamente representativo de las enfermedades **aneuploides**, aquellas causadas por una desviación del complemento cromosómico normal (**euploidía**). El cromosoma 21, que contiene un poco menos de 2% del genoma total, es uno de los autosomas **acrocentricos** (los otros son el 13, el 14, el 15 y el 22), es decir, uno en el que casi todo el ADN se encuentra sólo en un lado del centrómero. En general, la aneuploidía puede involucrar a una parte o a la totalidad de un autosoma o cromosoma sexual. La mayoría de las personas con síndrome de Down tienen 47 cromosomas (es decir, un cromosoma 21 adicional o **trisomía 21**) y nacen de padres con cariotipos normales. Este tipo de aneuploidía generalmente es causada por un **anodisyunción** durante la segregación meiótica: el fallo de dos cromosomas homólogos para separarse uno del otro en la anafase (desunión). Por el contrario, las afecciones aneuploides que afectan una parte de un autosoma o cromosoma sexual deben en algún momento implicar la ruptura y la reunión del ADN. Los reordenamientos del ADN son una causa infrecuente pero importante del síndrome de Down y generalmente son evidentes como un cariotipo con 46 cromosomas en el que un cromosoma 21 se fusiona a través de su centrómero con otro cromosoma acrocentrico. Este cromosoma anormal se describe como una **translocación robertsoniana** y algunas veces se puede heredar de un padre portador (figura 2-12). Por

tanto, el síndrome de Down puede ser causado por una variedad de anomalías cariotípicas diferentes, que tienen en común un aumento en un 50% de la **dosis génica** para casi todos los genes en el cromosoma 21.

FIGURA 2-12

Mecanismos que conducen al síndrome de Down: un linaje en el que la madre es fenotípicamente normal, pero es una portadora equilibrada para una translocación robertsoniana 14;21. Ella transmite tanto el cromosoma de translocación como un cromosoma 21 normal a su hijo, que también hereda un cromosoma 21 normal de su padre. Tres copias del cromosoma 21 en el hijo causan el síndrome de Down.



Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee.
Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 6e
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

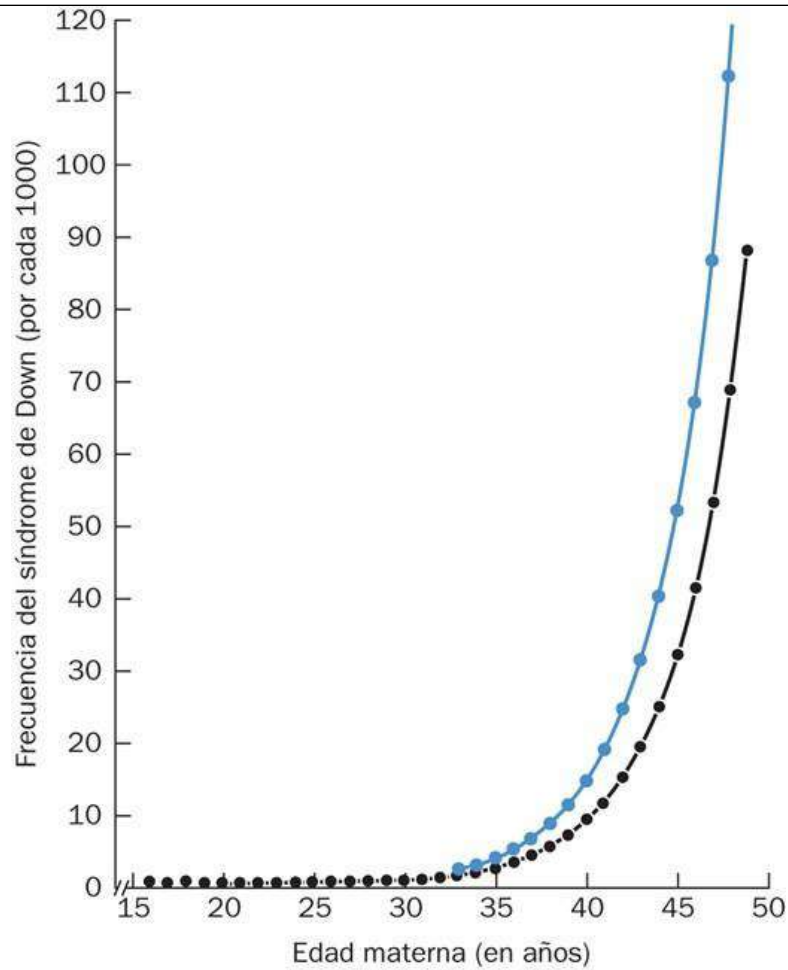
(Adaptado de Nussbaum RL, et al. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 7th ed. Saunders Elsevier; 2007.)

Manifestaciones clínicas

El síndrome de Down es la causa identificable más común de discapacidad intelectual, ocurre aproximadamente en uno de cada 700 nacidos vivos y representa 15–20% de la población con discapacidad intelectual. La probabilidad de concebir un niño con síndrome de Down se relaciona exponencialmente con el aumento de la edad materna. Históricamente, debido a que los programas de diagnóstico se ofrecieron a mujeres embarazadas mayores de 35 años (figura 2-13), la mayoría de los niños con síndrome de Down nacieron de mujeres menores de 35 años. Sin embargo, las recomendaciones actualizadas aconsejan que se ofrezca el diagnóstico a todas las mujeres embarazadas, independientemente de su edad. Cuando no se identifica de forma prenatal, generalmente aparece sospecha de síndrome de Down poco después del nacimiento debido a la presencia de rasgos faciales y dismórficos características como braquicefalia, pliegues epicánticos, orejas pequeñas, pliegues transversales en las palmas de las manos e hipotonía (cuadro 2-4). Aproximadamente 50% de los niños afectados tienen defectos cardíacos congénitos, por lo que son tratados en el periodo perinatal inmediato debido a problemas cardiorrespiratorios. La fuerte sospecha de la enfermedad en el área clínica suele confirmarse mediante pruebas moleculares en 2–3 días.

FIGURA 2-13

La relación entre síndrome de Down y edad materna. La frecuencia del síndrome de Down aumenta exponencialmente con el aumento de la edad materna. La frecuencia en la amniocentesis (símbolos azules) es ligeramente más alta que en los bebés nacidos vivos (símbolos negros) porque los abortos espontáneos son más probables en los fetos con síndrome de Down.



Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee:
Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e.
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

(Datos de Scriver CR, et al (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. McGraw-Hill; 2001.)

CUADRO 2-4

Características fenotípicas de la trisomía 21

Característica	Frecuencia
Articulaciones hiperextensibles	75%
Braquicefalia	75%
Espacio amplio entre el primer y el segundo dedo del pie	68%
Exceso de piel en la parte trasera del cuello	81%
Fisuras palpebrales al descubierto	82%
Lengua sobresaliente	47%
Manchas de Brushfield (hipoplasia del iris)	56%
Manos cortas y anchas	64%
Oreja plegada o displásica	50%
Pliegue palmar transversal	53%
Pliegues epicánticos	59%
Puente nasal plano	68%
Quinto dedo corto	58%
Quinto dedo invertido	57%

Datos de Scriver CR *et al.* (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. McGraw-Hill; 1995.

Una gran cantidad de anomalías menores y mayores ocurren con mayor frecuencia en el síndrome de Down; sin embargo, pocas veces tienen el mismo conjunto de anomalías dos individuos afectados, y muchas anomalías individuales se pueden ver en individuos no afectados. Por ejemplo, la incidencia de un pliegue palmar transversal en el síndrome de Down es de aproximadamente 50%, es diez veces mayor que en la población general; sin embargo, no tienen síndrome de Down o cualquier otra enfermedad genética la mayoría de los individuos en quienes los pliegues palmares transversales son la única característica inusual.

En la infancia la historia natural del síndrome de Down principalmente se caracteriza por retraso en el desarrollo, restricción del crecimiento e inmunodeficiencia. El retraso en el desarrollo suele aparecer entre los 3 y 6 meses de edad, ya que no se alcanzan los elementos fundamentales del desarrollo apropiados para la edad y se afectan todos los aspectos de las funciones motora y cognitiva. El IQ medio oscila entre 30 y 70 y disminuye con el aumento de la edad. Sin embargo, existe una diferencia considerable en el grado de discapacidad intelectual en adultos con síndrome de Down, y muchas personas afectadas pueden llegar a vivir de forma semiindependiente. En general, las habilidades cognitivas son más limitadas que el rendimiento afectivo, y sólo una minoría de las personas afectadas están severamente discapacitadas. La restricción del crecimiento lineal es moderada, y la mayoría de los adultos con síndrome de Down tienen desviaciones de la estatura que resultan 2–3 veces por debajo del estándar de la población general. Por el contrario, la relación entre crecimiento y aumento de peso en el síndrome de Down es proporcional, pero ligeramente mayor, si se le compara con el de la población general, por lo que la mayoría de los adultos con síndrome de Down tienden al sobrepeso. Aunque el

aumento de la sensibilidad a las infecciones es una característica clínica frecuente en todas las edades de síndrome de Down, la naturaleza de la anomalía subyacente no se comprende bien, y en pruebas de laboratorio las anomalías se pueden detectar tanto en la inmunidad humoral como en la celular.

Una de las características clínicas más frecuentes y notables del síndrome de Down, la aparición prematura de la enfermedad de Alzheimer, no es evidente hasta la edad adulta. Aunque la demencia manifiesta no es clínicamente detectable en todos los adultos con síndrome de Down, la incidencia de cambios neuropatológicos típicos, placas seniles y ovillos neurofibrilares, es casi de 100% a los 35 años. Las principales causas de morbilidad en el síndrome de Down son la cardiopatía congénita, las infecciones y la leucemia. La esperanza de vida depende en gran medida de la presencia de una cardiopatía congénita; la supervivencia a las edades de 10 y 30 años de aproximadamente 60% y 50%, respectivamente, para individuos con cardiopatía congénita; y de aproximadamente 85% y 80%, respectivamente, para individuos sin cardiopatía congénita.

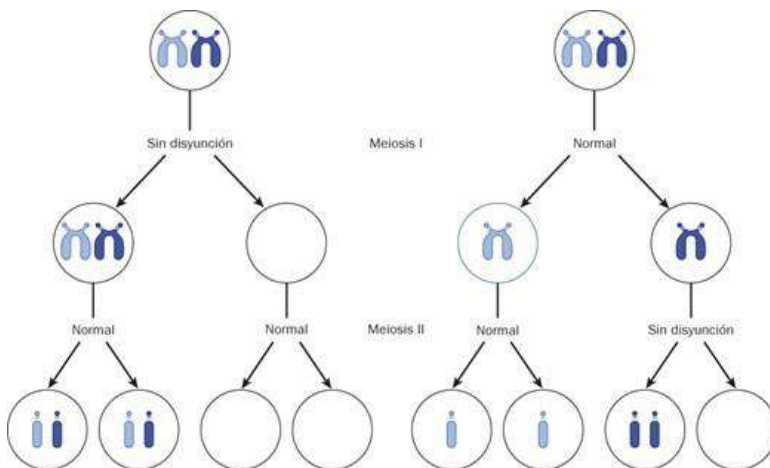
Fisiopatología

El advenimiento de marcadores moleculares para diferentes porciones del cromosoma 21 ha proporcionado información considerable sobre cuándo y cómo surge el material cromosómico extra en el síndrome de Down, y el Proyecto del Genoma Humano ha proporcionado una lista de los aproximadamente 230 genes encontrados en el cromosoma 21. Por el contrario, se sabe mucho menos acerca de por qué una mayor dosificación génica para el cromosoma 21 debería producir las características clínicas del síndrome de Down.

Para la trisomía 21 (47,XX+21 o 47,XY+21), se pueden usar marcadores citogenéticos o moleculares que distinguen entre las copias materna y paterna del cromosoma 21 para determinar si fue el óvulo o el espermatozoide el que aportó la copia adicional del cromosoma 21. No hay diferencias clínicas obvias entre estos dos tipos de individuos con trisomía 21, lo que sugiere que la impresión gamética no juega un papel significativo en la patogénesis del síndrome de Down. Si se pueden distinguir ambas copias del cromosoma 21 portado por cada progenitor, generalmente es posible determinar si el evento de no disyunción que conduce a un gameto anormal ocurrió durante la fase de meiosis I o de meiosis II (figura 2-14). Estudios como estos muestran que aproximadamente 75% de los casos de trisomía 21 son causados por un cromosoma materno extra; que alrededor de 75% de los eventos de no disyunción (tanto maternos como paternos) ocurren en la meiosis I, y que tanto los eventos de no disyunción maternos como paternos aumentan entre más avanzada es la edad materna.

FIGURA 2-14

La no disyunción tiene diferentes consecuencias en dependencia de si ocurre en la meiosis I o en la meiosis II. El gameto anormal tiene dos copias de un cromosoma en particular. Cuando la no disyunción se produce en la meiosis I, cada una de las copias se origina en un cromosoma diferente; sin embargo, cuando la no disyunción ocurre en la meiosis II, cada una de las copias se origina en el mismo cromosoma. Tanto los polimorfismos citogenéticos como los moleculares se pueden usar para determinar la etapa y el padre en los que se produjo la no disyunción.



Fuente: Gary D. Hammer, Stephen J. McPhee: Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

(Adaptado con permiso de Thompson MW, *et al. Genetics in Medicine*. 5th ed. Saunders; 1991. Copyright © Elsevier.)

Se han propuesto varias teorías para explicar por qué la incidencia del síndrome de Down aumenta ante edades maternas más avanzadas (véase la figura 2-13). En las mujeres la mayor parte del desarrollo de las células germinales se completa antes del nacimiento; los ovocitos se detienen en la

profase de la meiosis I (la etapa del **dictioteno**) durante el segundo trimestre de gestación. Una propuesta sugiere que las anomalías bioquímicas que afectan la capacidad de los cromosomas pareados de separarse normalmente se acumulan en estas células con el tiempo y que, sin una fuente renovable de óvulos nuevos, la proporción de **óvulos** que no se separan aumenta con la edad materna. Sin embargo, esta hipótesis no explica por qué la relación entre la incidencia de la trisomía 21 y la edad materna avanzada es válida para los eventos de no disyunción materna y paterna.

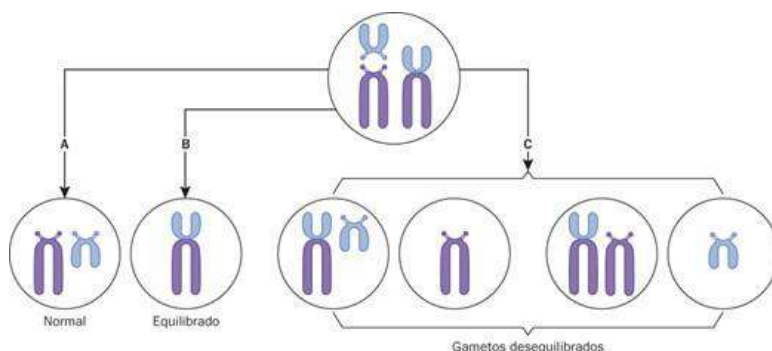
Otra hipótesis propone que los cambios estructurales, hormonales e inmunológicos que ocurren en el útero con la edad avanzada producen un ambiente menos capaz de rechazar un embrión con desarrollo mental anormal. Por tanto, un útero de una mujer mayor sería más propenso a tolerar un embrión con trisomía 21, independientemente de cuál de los padres contribuyó con el cromosoma adicional. Esta hipótesis puede explicar por qué los errores paternossin disyunción aumentan con la edad materna avanzada. Sin embargo, no explica por qué la incidencia del síndrome de Down que resulta de reordenamientos cromosómicos (véase la explicación posterior) no aumenta con la edad materna.

Estas y otras hipótesis no son mutuamente excluyentes. También es posible que una combinación de factores sea responsable de la relación entre la incidencia de la trisomía 21 y la edad materna avanzada. Se han considerado como posibles causas del síndrome de Down varios factores ambientales y genéticos, entre ellos la exposición a la **cafeína**, al alcohol, al tabaco o a la radiación, y la probabilidad de portar uno o más genes que predisponen a la no disyunción. Aunque es difícil excluir todas estas posibilidades como factores menores, no hay evidencia de que ninguno de ellos influya de algún modo en la aparición de síndrome de Down.

El riesgo de recurrencia para la trisomía 21 no se altera significativamente por haber tenido previamente un niño afectado. Sin embargo, aproximadamente un 5% de los cariotipos de síndrome de Down tienen 46 en lugar de 47 cromosomas como resultado de translocaciones robertsonianas que generalmente involucran a los cromosomas 14 o 22. Como se describió, este tipo de anomalía no se asocia con el aumento de la edad materna; sin embargo, en alrededor de 30% de tales individuos, la evaluación citogenética de los padres revela una llamada reordenación equilibrada como 45,XX,+t(14q;21q). Debido a que el cromosoma de translocación robertsoniano puede emparejarse con sus dos cromosomas componentes acrocéntricos e individuales en la meiosis, la probabilidad de segregación que conduce a gametos desequilibrados es significativa (**figura 2-15**), y el riesgo de recurrencia para el padre con el cariotipo anormal es mucho mayor que para la trisomía 21 (**cuadro 2-5**). Cerca del 1% de los cariotipos de síndrome de Down muestran un mosaicismo en el que algunas células son normales y otras anormales. El mosaicismo somático para la trisomía 21 u otras afecciones aneuploides puede inicialmente surgir de forma precigótica o poscigótica, lo que corresponde a la no disyunción en la meiosis o la mitosis, respectivamente. En el primer caso (en el que un cigoto se concibe a partir de un gameto aneuploide), se supone que el cromosoma extra se pierde mitóticamente en un clon de células durante la embriogénesis temprana. El rango de fenotipos que se observan en la trisomía 21 de mosaico es notable, desde una discapacidad intelectual leve con sutiles características dismórficas hasta un síndrome de Down "típico", y no se correlaciona con la proporción de células anormales detectadas en linfocitos o fibroblastos. No obstante, en general, la discapacidad intelectual en la trisomía 21 de mosaico es generalmente más leve que en la trisomía 21 sin mosaico.

FIGURA 2-15

Tipos de gametos producidos en la meiosis por un portador de una translocación robertsoniana. En una portadora equilibrada para una translocación robertsoniana, los diferentes tipos de segregación en la meiosis conducen a diferentes tipos de gametos, entre ellos los que son completamente normales (A) y darían lugar a otros portadores de translocación equilibrados (B), y los que darían lugar a una progenie aneuploide (C).



Fuente: Gary D. Hammes; Stephen J. McPhee.
Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica, 8e.
Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

CUADRO 2-5

Riesgo de síndrome de Down según el sexo parental y el cariotipo

Cariotipo de los padres	Riesgo de progenie anormal de nacidos vivos	
	Mujer portadora	Padre portador
46,XX o 46,XY	De 0.5% (a los 20 años) a 30% (a los 30 años)	<0.5%
Rb(Dq;21q) (principalmente 14)	10%	<2%
Rb(21q;22q)	14%	<2%
Rb(21q;21q)	100%	100%

Datos de Scriver CR *et al* (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. McGraw-Hill; 1995.

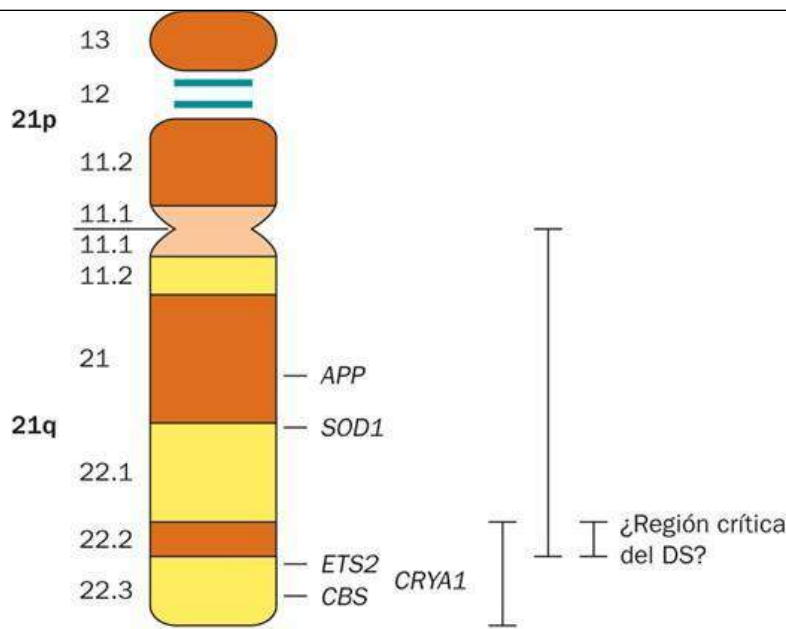
Principios genéticos

Una pregunta fundamental para entender la relación entre un cromosoma 21 adicional y las características clínicas del síndrome de Down es si el fenotipo es causado por una expresión génica anormal o por una constitución cromosómica anormal. Un principio importante derivado de los estudios dirigidos a esta cuestión es el de la **dosis génica**, que establece que la cantidad de un producto genético producido por cada célula es proporcional al número de copias del gen presente. En otras palabras, la cantidad de proteína producida por todos o casi todos los genes que se encuentran en el cromosoma 21 es 150% por encima de la normal en células con trisomía 21 y 50% por debajo de la cantidad normal en la monosomía 21. Portanto, a diferencia del cromosoma X, no existe un mecanismo para la compensación de la dosis que opere en los genes autosómicos.

Generalmente la evidencia experimental apoya la opinión de que el fenotipo del síndrome de Down es causado por una mayor expresión de genes específicos y no por un efecto perjudicial no específico de la aneuploidía celular. En raras ocasiones, el análisis cariotípico de un individuo con síndrome de Down revela una reordenación cromosómica (generalmente una translocación recíproca desequilibrada) en la que sólo una porción muy pequeña del cromosoma 21 se presenta en tres copias por célula (*figura 2-16*). Estas observaciones sugieren que puede haber una región fundamental del cromosoma 21 que cuando está presente por triplicado, es suficiente y necesaria para producir el síndrome de Down.

FIGURA 2-16

Región crítica del síndrome de Down (DS, *Down syndrome*). En raras ocasiones, las personas con síndrome de Down tienen un reordenamiento cromosómico que causan trisomía sólo en una porción del cromosoma 21. Los genes *APP*, *SOD1*, *ETS2*, *CRYA1* y *CBS* codifican proteínas (precursor amiloide, superóxido dismutasa, factor de transcripción Ets2, cristalino y cistationina beta-sintasa, respectivamente) que pueden jugar un papel en la patogénesis del síndrome de Down. El análisis de dos grupos de individuos (indicado por las dos líneas verticales) sugiere que los genes responsables del síndrome de Down se encuentran en la región de superposición.



Fuente: Gary D. Hammond, Stephen J. McPherson: *Fisiopatología de la enfermedad: una introducción a la medicina clínica*, 8a edición. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

(Reproducido con permiso de Thompson MW, et al. *Genetics in Medicine*. 5th ed. Saunders; 1991.)

La hipótesis de que la dosificación génica alterada de un grupo de genes estrechamente unidos puede producir un fenotipo clínico distinto también se ve respaldada por la observación de que se ha descubierto que un número creciente de síndromes de anomalías congénitas es causado por el llamado **número de copias o variantes estructurales**, a menudo mediado por segmentos homólogos de ADN que se encuentran en los finales de eliminación y/o puntos de ruptura de inserción. Dichas variantes estructurales, que pueden detectarse fácilmente con técnicas de genética molecular, dan como resultado un aumento y/o una disminución en el número de copias génicas para uno o más genes. Los síndromes genéticos contiguos, descritos en el [cuadro 2-6](#), son generalmente poco comunes; pero han desempeñado un papel importante en la expansión de nuestra comprensión de la fisiopatología de las enfermedades aneuploides.

CUADRO 2-6

Fenotipo y cariotipo de algunos síndromes genéticos contiguos

Síndrome	Fenotipo	Eliminación
Langer-Gideon	Discapacidad intelectual, microcefalia, exostosis ósea, piel redundante	8q24.11-q24.3
Miller-Dieker	Discapacidad intelectual severa, ausencia de circunvoluciones corticales (liscencefalia) y cuerpo calloso	17p13.3
Prader-Willi	Discapacidad intelectual, deficiencias de crecimiento, hipotonía, obesidad, hipopigmentación	15q11-q13
WAGR	Tumor de Wilms, aniridia, gonadoblastoma, discapacidad intelectual	11p13

Los portadores de translocaciones robertsonianas que involucran al cromosoma 21 pueden producir varios tipos de gametos desequilibrados diferentes (consulte la [figura 2-15](#)). Sin embargo, el riesgo empírico para un portador de este tipo que tenga un bebé con síndrome de Down es mayor que para otras afecciones aneuploides, en parte debido a que los embriones con otros tipos de aneuploidías pueden dar como resultado abortos espontáneos al inicio del desarrollo. Por tanto, las consecuencias de la trisomía para el desarrollo embrionario y fetal son proporcionales al número de genes expresados en 150% de sus niveles normales. Debido a que la monosomía para el cromosoma 21 (y otros autosomas) no es vista prácticamente nunca en bebés nacidos vivos, una línea similar de razonamiento sugiere que es más grave una reducción de 50% en la expresión génica que un aumento de 50%. Finalmente, las mujeres portadoras de la translocación robertsoniana exhiben mucho más elevados riesgos de recurrencia empírica que los portadores masculinos, lo que sugiere que 1) las respuestas selectivas contra la aneuploidía pueden operar tanto en

células gaméticas como en células somáticas y 2) que la espermatogénesis es más sensible que la ovogénesis a la aneuploidía.

PREGUNTAS DE CONTROL

14. ¿Cuáles son las características comunes de la variedad de anomalías cariotípicas diferentes que dan como resultado el síndrome de Down?
15. ¿Cuáles son las principales categorías de anomalías en el síndrome de Down y cuál es su historia natural?
16. Explique por qué la trisomía 21 se asocia con una amplia gama de fenotipos desde la discapacidad intelectual leve hasta la del síndrome de Down “típico”.

IMPACTO DEL PROYECTO GENOMA HUMANO Y LA SECUENCIACIÓN DEL GENOMA EN FISIOPATOLOGÍA

El objetivo principal del Proyecto Genoma Humano ha sido determinar la identidad de todos los genes de los seres humanos, así como obtener una comprensión que permita aplicar esta información al diagnóstico y tratamiento de enfermedades de los seres humanos. Una colaboración internacional, en la que los esfuerzos de Estados Unidos de América fueron coordinados por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, alcanzó un hito primario en 2003, cuando se determinó la secuencia de ADN del genoma humano de aproximadamente 3 000 millones de nucleótidos.

La comprensión de la función de todos los genes humanos se ha facilitado mediante la determinación de las secuencias del genoma para otros organismos vivos. Algunos están estrechamente relacionados con los humanos en la escala de tiempo evolutiva, como el chimpancé, cuyo genoma es en cerca de 98% parecido al de los humanos y cuyo último ancestro común vivió hace aproximadamente 6 millones de años. Otros se relacionan muy vagamente, como el ratón de laboratorio, la mosca de la fruta o la levadura de panadería; pero sirven como valiosos organismos modelo para los biólogos experimentales. Incluso el ratón de laboratorio, cuyo último ancestro común con los humanos vivió hace aproximadamente 100 millones de años, comparte más de 95% de sus genes con el genoma humano. Estas consideraciones subrayan el importante principio genético de que los procesos de la evolución han dejado huellas moleculares valiosas que pueden utilizarse para aprender más sobre la biología humana.

En la última década ha sido un avance importante del Proyecto Genoma Humano el catálogo de variación genética humana común, generalmente conocido como HapMap (por “Haplotype Map”), en el cual millones de SNP han sido genotipificados entre individuos de ascendencia genética diversa, entre ellas poblaciones de Asia, África, América y Europa. Debido a que las diferencias genéticas comunes son un determinante principal de la sensibilidad a condiciones tales como la diabetes mellitus, la hipertensión, la obesidad y la esquizofrenia, un objetivo principal de HapMap es desarrollar una comprensión molecular de esos determinantes. Es importante destacar que el catálogo HapMap de la variación genética humana común permite predecir la variación de la secuencia de ADN para segmentos específicos del genoma, incluso cuando esa secuencia no se ha medido directamente. La razón subyacente es que, en la mayoría de los casos, los SNP estrechamente vinculados no se distribuyen de forma independiente entre los humanos, sino que están asociados de forma no aleatoria en grupos conocidos como bloques de haplotipos. Por ejemplo, si dos SNP estrechamente vinculados se encuentran cada uno a una frecuencia de 30%, los cromosomas que portan ambos SNP pueden existir en una frecuencia considerablemente diferente de 9%, que predeciría si los dos SNP fueran completamente independientes. Este fenómeno, denominado **asociación alélica o desequilibrio de vinculación**, es el resultado de la evolución humana y de la historia de cada población; la medida en que los nuevos SNP (que surgen por mutación) se separan de SNP estrechamente adyacentes (por recombinación) depende de la distancia entre los SNP adyacentes y los efectos de la historia de cada población sobre las posibilidades de recombinación.

La idea de que la medición de la variación genética humana en una escala genómica podría proporcionar información sobre enfermedades comunes como la hipertensión, la esquizofrenia y el cáncer subraya la perspectiva de que existe un espectro de enfermedades genéticas, desde las afecciones poco comunes heredadas en forma mendeliana (que ha sido el tema principal de este capítulo), hasta las llamadas enfermedades complejas genéticas o multifactoriales, para las cuales la incidencia de la enfermedad está influenciada por una combinación de los genes, el ambiente y el azar. La identificación de los componentes genéticos de afecciones multifactoriales es un objetivo importante en el campo de la epidemiología genética, en el cual los diseños de estudios basados en epidemiología se aplican a poblaciones cuya estructura familiar es incierta o desconocida. En estos casos las mediciones de SNP en genes candidatos son tratados como factores de riesgo hipotéticos. Por ejemplo, el alelo épsilon 4 del gen de la apolipoproteína E (*APOE4*) se encuentra en aproximadamente 15% de la población y aumenta el riesgo tanto de aterosclerosis como de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. Sin embargo, el *APOE4* es sólo uno de los muchos genes que influyen en la sensibilidad a estas afecciones importantes,

por eso un objetivo principal de HapMap es identificar y caracterizar esos genes, para desarrollar nuevos tratamientos y proporcionar tanta información como sea posible a los médicos y a sus pacientes respecto de la susceptibilidad a ciertas enfermedades en función de aspectos genéticos

De hecho, en la actualidad hay mucho entusiasmo por el potencial de la medicina genética personalizada, debido en parte a recientes avances en áreas del saber diferentes. Primero, los avances tecnológicos permiten hoy día medir de manera eficiente la variación en millones de SNP en muestras de pacientes individuales, como se hace en una prueba de laboratorio de rutina. Este tipo de exámenes se han aplicado a miles de personas en los llamados estudios de casos y en los controles para identificar SNP particulares que ocurren con mayor o menor frecuencia en casos que si contaran con los controles. En segundo lugar, los avances en el diseño y análisis de este tipo de enfoque, conocidos como **estudios de asociación del genoma completo (GWAS, genome-wide association study)**, han sido muy exitosos en la identificación de nuevos determinantes genéticos para la obesidad, la diabetes, la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de la arteria coronaria, y otros males comunes.

Un segundo avance importante en el Proyecto Genoma Humano ha sido el impulso para desarrollar nuevos enfoques tecnológicos para la secuenciación eficiente y económica de ADN. Los denominados instrumentos de **secuenciación de próxima generación** utilizan una combinación innovadora de principios moleculares, biológicos, computacionales y ópticos, y han revolucionado nuestro enfoque sobre la investigación biomédica y la atención médica. La escala de la avance tecnológico es asombrosa: la secuenciación del primer genoma humano costó varios miles de millones de dólares y requirió del esfuerzo de varios miles de científicos durante más de una década; hoy, un solo técnico de laboratorio puede secuenciar un genoma en un instrumento de sobremesa por unos mil dólares. Esta avanzada tecnología de secuenciación ha tenido como resultado la generación de grandes cantidades de secuencias de datos, lo que a su vez requiere para su análisis e interpretación de tecnologías bioinformáticas igualmente avanzadas.

La disponibilidad y el bajo costo de la secuenciación del genoma están teniendo un enorme impacto en nuestro enfoque para el diagnóstico y la comprensión fisiopatológica de las enfermedades genéticas. Por ejemplo, la capacidad de comparar secuencias completas del genoma (o secuencias parciales de las regiones codificantes de proteínas, o **exomas**) de individuos afectados con síndromes poco comunes, está rápidamente conduciendo a la identificación de variantes patogénicas que causan miles de afecciones diferentes, entre ellas las formas heredadas recesivamente de la osteogénesis imperfecta, muchos síndromes inexplicables que involucran discapacidad intelectual y afecciones neuropsiquiátricas como el autismo. Además, la capacidad de comparar secuencias genómicas de diferentes tejidos o muestras de biopsia del mismo individuo permite una visión sin precedentes de la fisiopatología de muchos cánceres, por haberse identificado, por ejemplo, un catálogo de las alteraciones que se han producido en la secuenciación del ADN y que, en algunos casos, han ayudado a frenar la progresión de leucemias, tumores cerebrales, cáncer de mama, cáncer de próstata y melanoma.

En el futuro la medicina genética se verá ampliamente beneficiada por estos avances; muchos científicos prevén que pruebas de laboratorio potentes, que miden la variación genética en todo el genoma y son de bajo costo pronto serán utilizadas de modo rutinario para predecir la sensibilidad individual a enfermedades comunes y poco comunes, y tomar las medidas apropiadas para intervenir y/o modificar el curso de esas enfermedades. Por ejemplo, las personas con alto riesgo de ciertos tipos de cáncer podrán beneficiarse con los programas intensivos de diagnóstico.

Las diferencias genéticas también pueden ayudar a identificar subgrupos de pacientes cuyo curso de enfermedad es más o menos grave y que podrían responder a un tratamiento en particular. Este último enfoque es parte del campo más amplio de la farmacogenómica, un campo en el que la variación de la secuencia en los cientos de genes que influyen en la absorción, el metabolismo y la excreción del fármaco es un determinante principal del equilibrio entre la eficacia farmacológica y la toxicidad. Se puede imaginar, por ejemplo, que las pruebas para determinar diferencias específicas en los nucleótidos de un conjunto de genes únicos para una situación particular podrían ser empleados en la predicción de la respuesta fisiopatológica al daño hepático por alcohol, el tipo de régimen a utilizar para tratar la leucemia o el curso de enfermedades infecciosas como la tuberculosis o la infección por VIH.

REFERENCIAS

Osteogénesis imperfecta

Forlino A et al. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2016 Apr 16;387(10028):1657–71.

[PubMed: 26542481]

Marom R et al. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016

Dec;172(4):367–83.
[PubMed: 27813341]

Van Dijk FS et al. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014 Jun;164A(6):1470–81.
[PubMed: 24715559]

Fenilcetonuria

Blau N. Genetics of phenylketonuria: then and now. *Hum Mutat*. 2016 Jun;37(6):508–15.
[PubMed: 26919687]

Hood A et al. Variability in phenylalanine control predicts IQ and executive abilities in children with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. 2014 Apr;111(4):445–51.
[PubMed: 24568837]

Thomas J et al; PRISM investigators. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab*. 2018 May;124(1):27–38.
[PubMed: 29653686]

Singh RH et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2014 Feb;16(2):121–31.
[PubMed: 24385075]

Vockley J et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014 Feb;16(2):188–200.
[PubMed: 24385074]

Síndrome de retraso mental asociado a X frágil

Grigsby J. The fragile X mental retardation 1 gene (FMR1): historical perspective, phenotypes, mechanism, pathology, and epidemiology. *Clin Neuropsychol*. 2016 Aug;30(6):815–33.
[PubMed: 27356167]

Kidd SA et al. Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):995–1005.
[PubMed: 25287458]

Tassone F. Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(11):1465–73.
[PubMed: 26489042]

LHON, MERFF Y Otras Enfermedades Mitocondriales

Gorman GS et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 20;2:16080.
[PubMed: 27775730]

Meyerson C et al. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015 Jun 26;9:1165–76.
[PubMed: 26170609]

Parikh S et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*.

2015 Sep;17(9):689–701.

[PubMed: 25503498]

Síndrome de Down

Grieco J et al. Down syndrome: cognitive and behavioral functioning across the lifespan. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015 Jun;169(2):135–49.

[PubMed: 25989505]

Taylor-Phillips S et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016 Jan 18;6(1):e010002.

[PubMed: 26781507]

Vermeesch JR et al. Prenatal and pre-implantation genetic diagnosis. Nat Rev Genet. 2016;17(10):643–56.

[PubMed: 27629932]

El proyecto genoma humano y la variación genética humana

Ashley EA. Towards precision medicine. Nat Rev Genet. 2016 Aug 16;17(9):507–22.

[PubMed: 27528417]

den Dunnen JT et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. Hum Mutat. 2016 Jun;37(6):564–9.

[PubMed: 26931183]

Goodwin S et al. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. Nat Rev Genet. 2016 May 17;17(6):333–51.

[PubMed: 27184599]

Richards S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405–24.

[PubMed: 25741868]

Vissers LE et al. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. Nat Rev Genet. 2016 Jan;17(1):9–18.

[PubMed: 26503795]
