

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Conceptos en Genética General

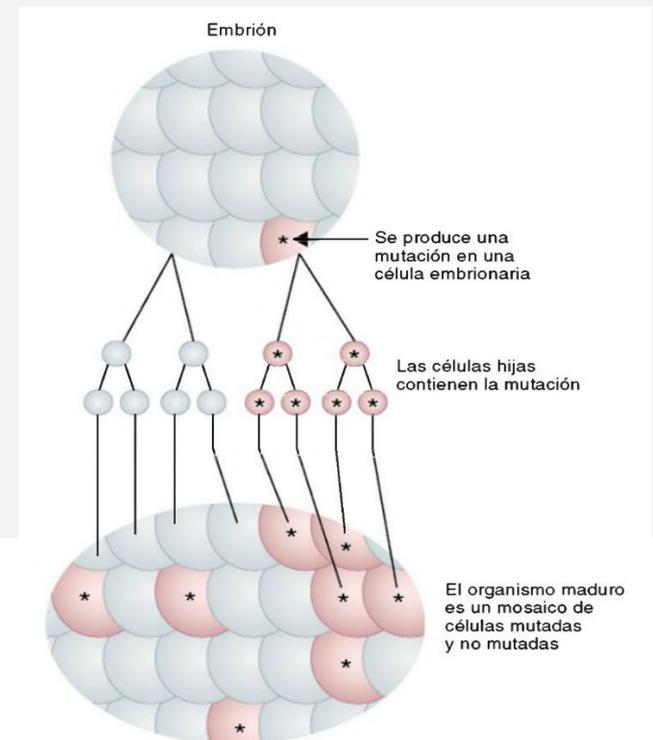
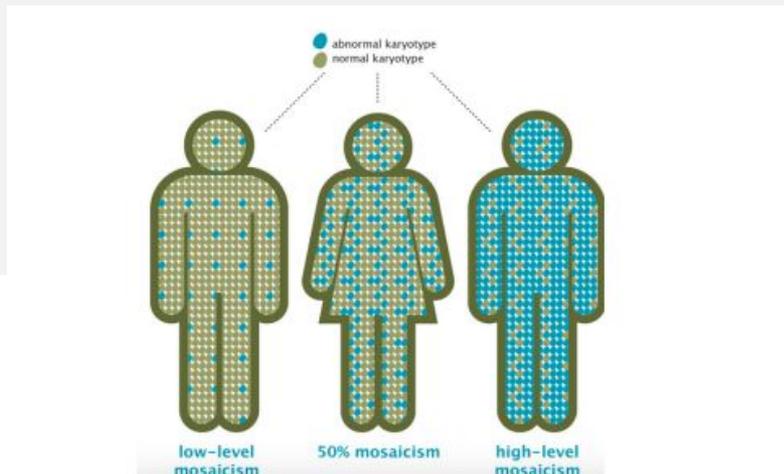
Autores: Dra Claudia Rosales Ventura
Programa Especialización Ginecología y Obstetricia
Universidad de Chile

Tutor: Dr. Daniel Martin

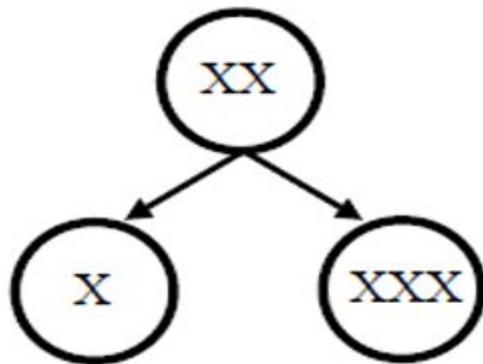
Mosaicismo

Se define como un individuo que presenta dos o más poblaciones celulares con diferente genotipo.

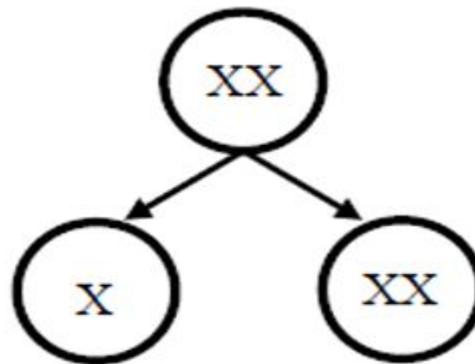
Proviene de un único cigoto



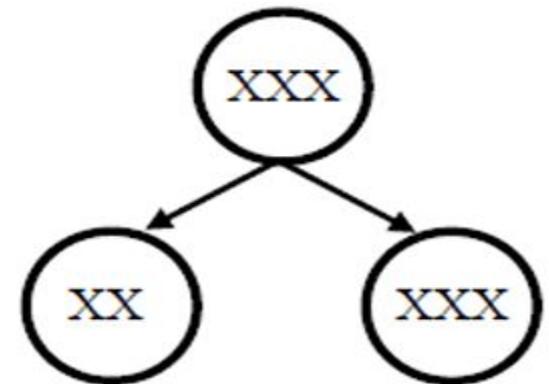
- Alteración mitótica y post –Cigótica
- Existen tres mecanismos
 - No disyunción mitótica
 - Pérdida en Anafase
 - Rescate trisómico



No disyunción



Pérdida anafásica



Rescate de la trisomía

Mosaicismo de línea germinal

- Mosaicismo que afecta a los óvulos y espermatozoides
- Eleva el riesgo de recurrencia de los hijos del progenitor mosaico.
Ej: acondroplasia, la neurofibromatosis tipo 1, la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia A

Mosaicismo somático

- Presencia de dos líneas celulares en un tejido específico no germinal.

Mosaicismo placentario

- Presencia de dos o más líneas celulares genéticamente diferentes que están circunscritas a la placenta y no están presentes en el feto.
BVC → 2-3%
- La mayoría de los mosaicismos de BVC son confinados a la placenta.

Tipos de mosaicismos



- Aneuploidías:
 - Trisomía 8 mosaico
 - Mosaico diploide/triploide
- CNV (variación del número de copias)
- Variantes de nucleótido único

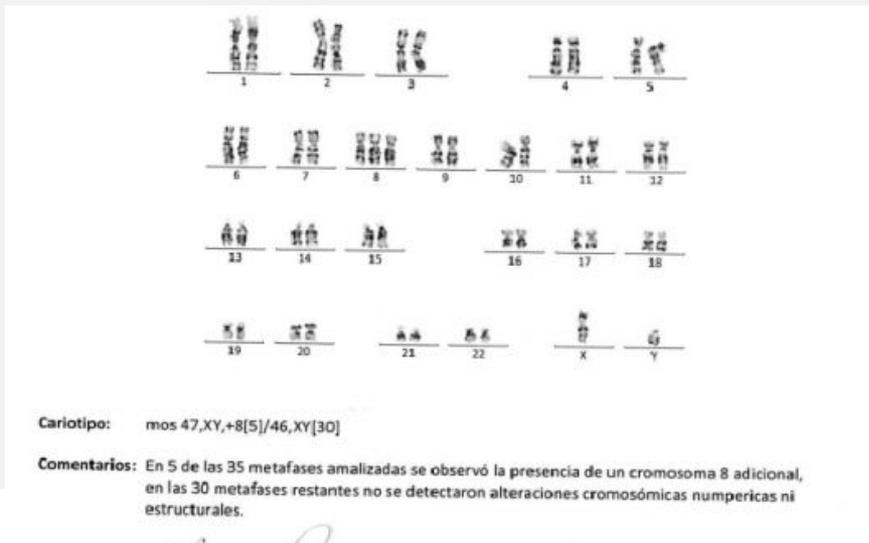
Trisomía cromosoma 8 mosaico

Error de segregación cromosómica durante la mitosis o corrección espontánea de la trisomía 8.

La trisomía 8 completa → aborto espontáneo I trimestre.

Manifestación extremadamente variable:

- Dismorfias faciales
- Agenesia del cuerpo calloso
- Paladar hendido
- Cuello corto y ancho
- Talla alta
- Anomalías urinarias
- Anomalías cardíacas



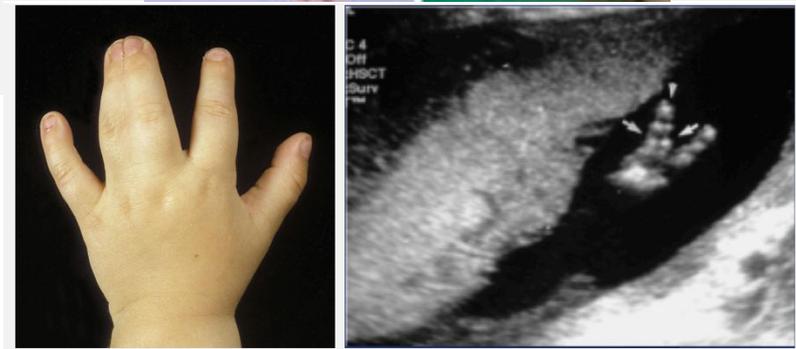
Mosaicismo diploide/triploide

Fallo en la división postcigótica durante el desarrollo embrionario.

Coexistencia de dos líneas celulares con diferente constitución cromosómica (46,XX y 69,XXX)

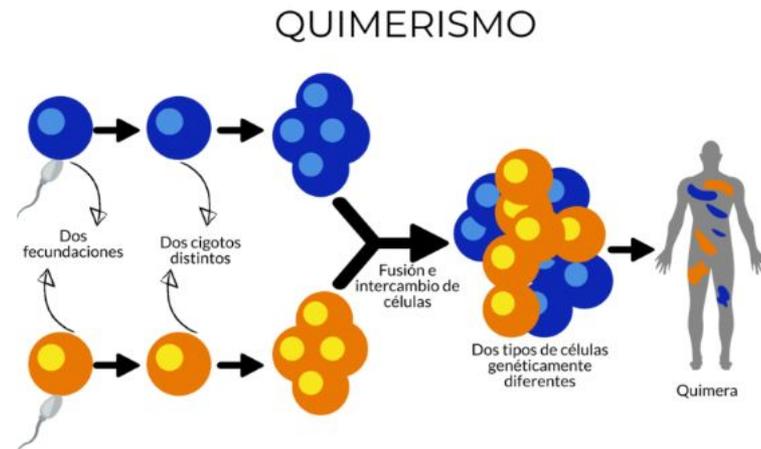
Su fenotipo clínico es característico.

- Alteraciones cutáneas
- Discapacidad intelectual
- Obesidad troncular
- Talla baja
- Hemihipertrofia
- Manos pequeñas
- Clino y camptodactilia



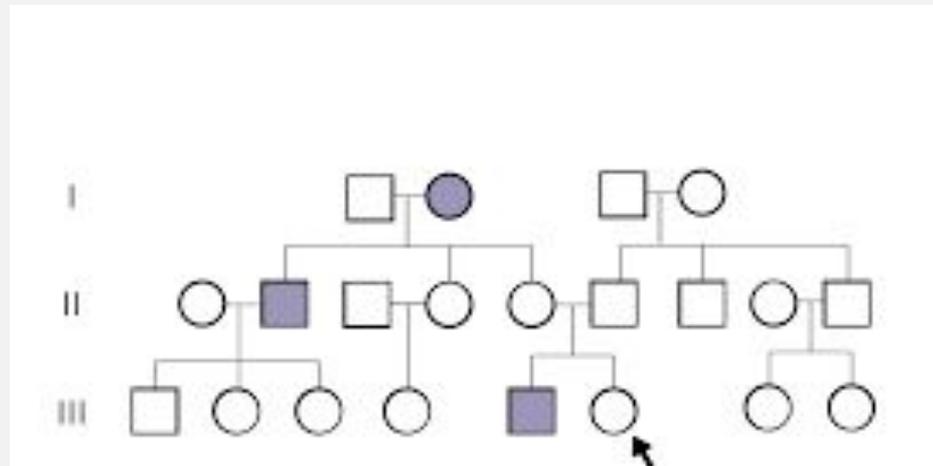
Quimerismo

- Células con diferente composición genética debido a una fusión de dos embriones diferentes en las primeras etapas de gestación.



Penetrancia

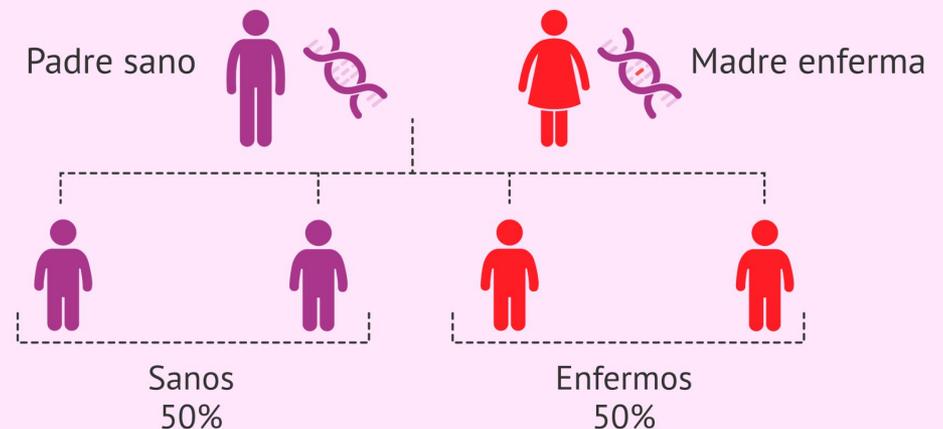
- Penetrancia incompleta: personas que tienen un genotipo causante de enfermedad no desarrollan el fenotipo de la enfermedad.



Penetrancia dependiente de la edad

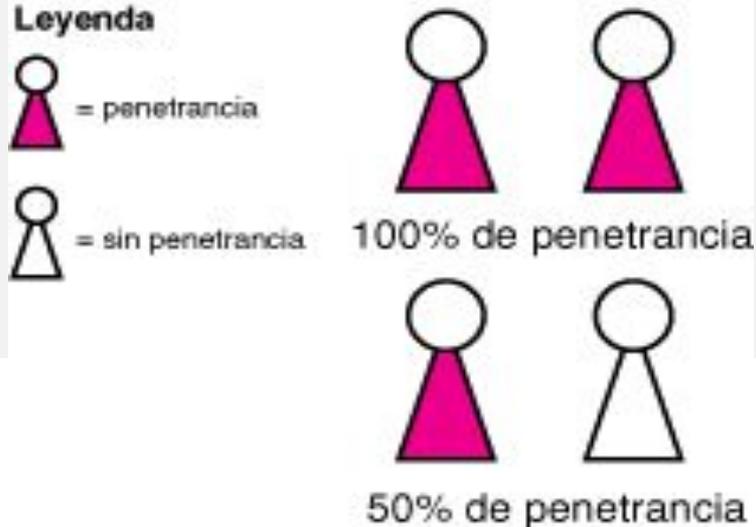
- Corresponde al retraso en la edad de inicio de una enfermedad genética.
- Complica la interpretación de los patrones de herencia

Ej: Enf de Huntington, Hemocromatosis, Alzheimer familiar.

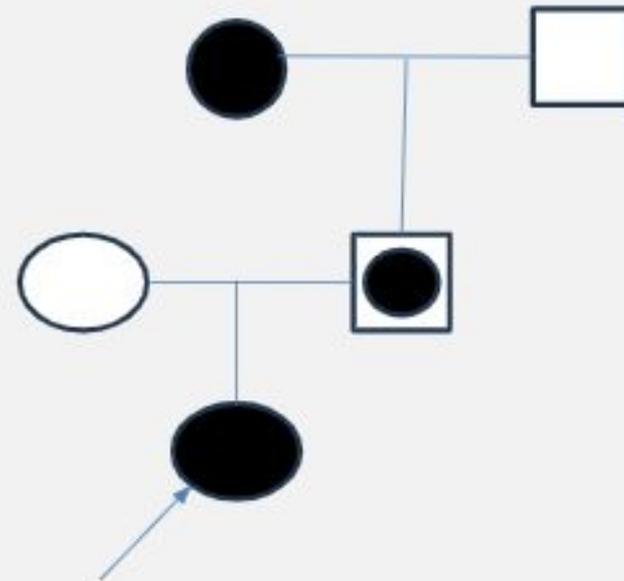


- Penetrancia 100% : Si o si tienen la enfermedad
- Penetrancia 50%: Pueden o no tener la enfermedad

Leyenda



PENETRANCIA 50



Expresividad Variable



Def: se refiere al grado de gravedad del fenotipo de la enfermedad. Puede variar enormemente.

Progenitor con expresión leve → hijo con una expresión grave.

Ej: Esclerosis tuberosa

Esclerosis tuberosa



- Trastorno genético que afecta a múltiples sistemas.
- Mutaciones en los genes TSC1 (9q34) y TSC2 (16p13.3)
- Herencia autosómica dominante.
- Hamartomas → cerebro, ojos, corazón, pulmones, hígado y riñones.
- La presentación clínica es extremadamente variable.



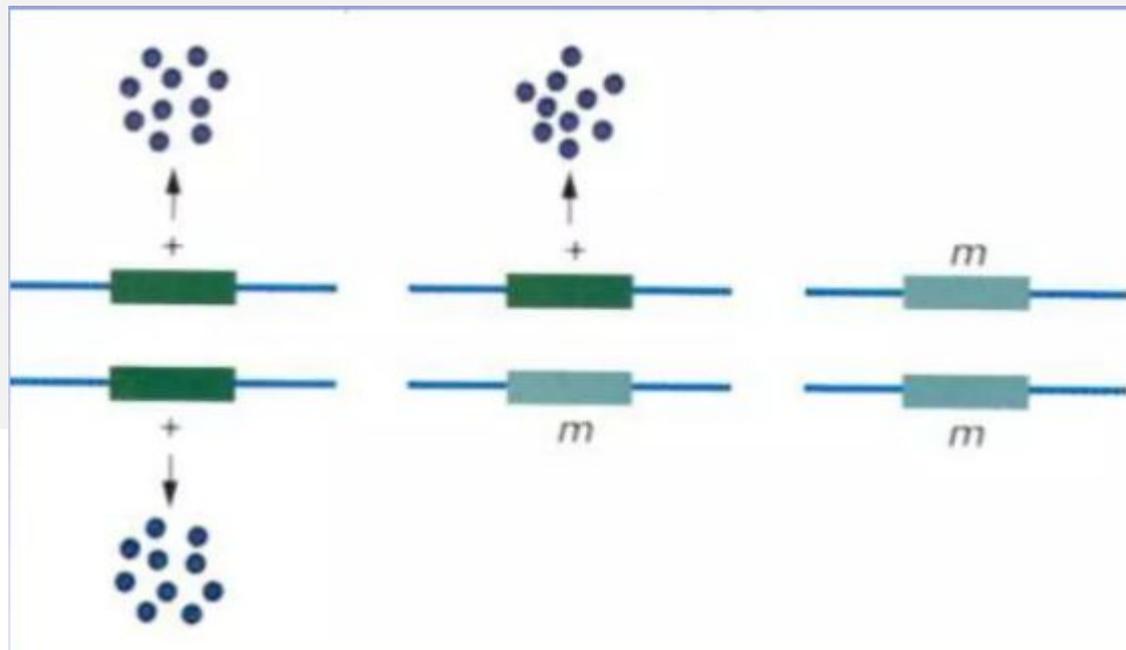
Factores que pueden afectar a la expresión de una enfermedad genética.

- Influencias ambientales
- Interacción con otros genes loci modificadores



Expresividad variable \neq Haploinsuficiencia

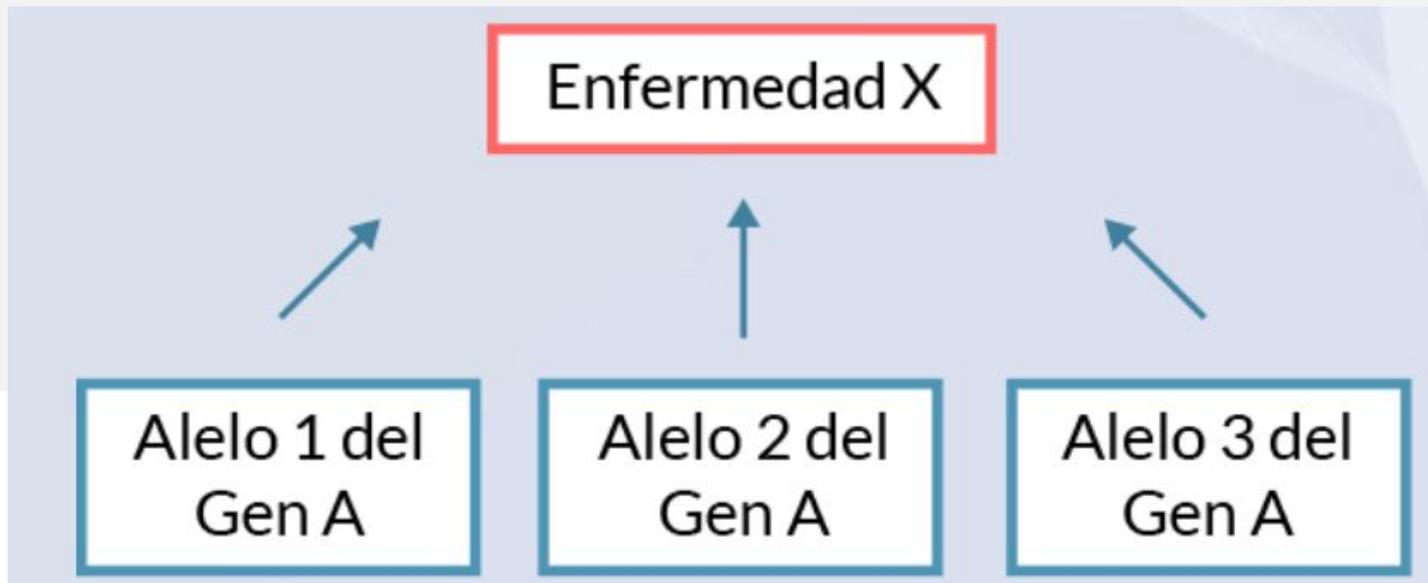
- Una copia de un gen se inactiva o se elimina
- La copia funcional que queda no es suficiente para conservar el funcionamiento normal.



Heterogeneidad alélica

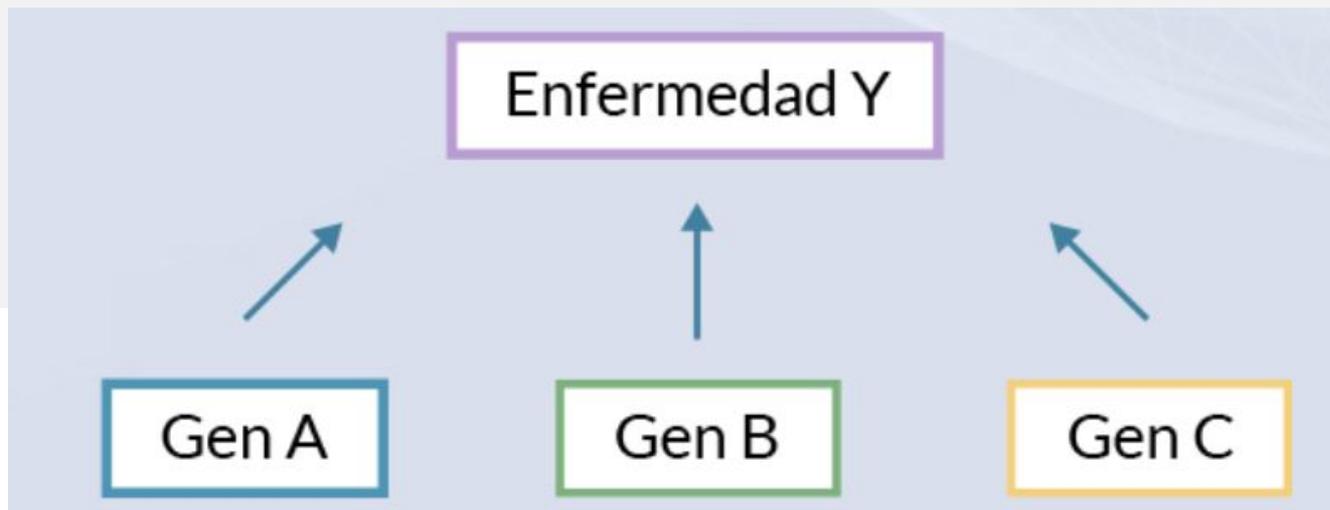
- Un solo fenotipo originado por diferentes mutaciones en el mismo locus cromosómico.

Ej: Fibrosis quística



Heterogeneidad de Locus

- Variantes en diferentes locus causan la misma expresión fenotípica de una enfermedad o afección
- Ej: Osteogenesis imperfecta : *COL1A1* (17q21.33) y *COL1A2* (7q21.3)

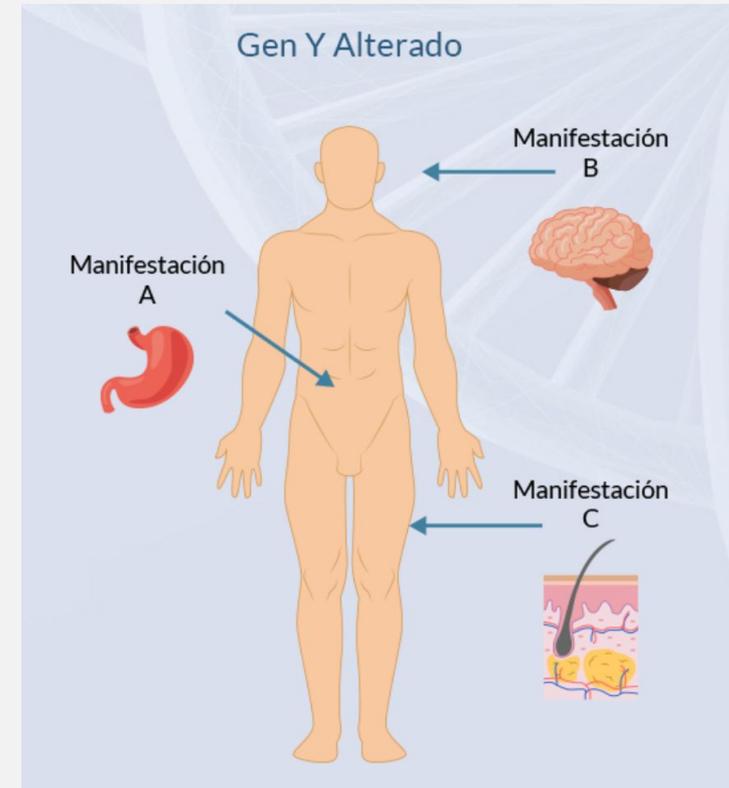


Ejemplos de enfermedades en las que hay heterogeneidad de locus

Enfermedad	Descripción	Cromosomas en los que hay situados loci conocidos
Retinitis pigmentosa	Retinopatía y pérdida de visión progresivas (v. cap. 8)	Más de 20 regiones cromosómicas identificadas
Osteogénesis imperfecta	Enfermedad de los niños de cristal	7, 17
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	Neuropatía periférica	1, 5, 8, 10, 11, 17, 19, X
Enfermedad de Alzheimer familiar	Demencia progresiva	1, 10, 12, 14, 19, 21
Melanoma familiar	Melanoma autosómico dominante (cáncer de piel)	1, 9
Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis	Cáncer colorrectal autosómico dominante	2p, 2q, 3, 7
Cáncer de mama autosómico dominante	Predisposición al cáncer de mama y de ovarios de inicio temprano	13, 17
Esclerosis tuberosa	Convulsiones, angiofibromas faciales, máculas hipopigmentadas, retraso mental, múltiples hamartomas	9, 16
Poliquistosis renal adulta	Acumulación de quistes renales que provocan insuficiencia renal	4, 16

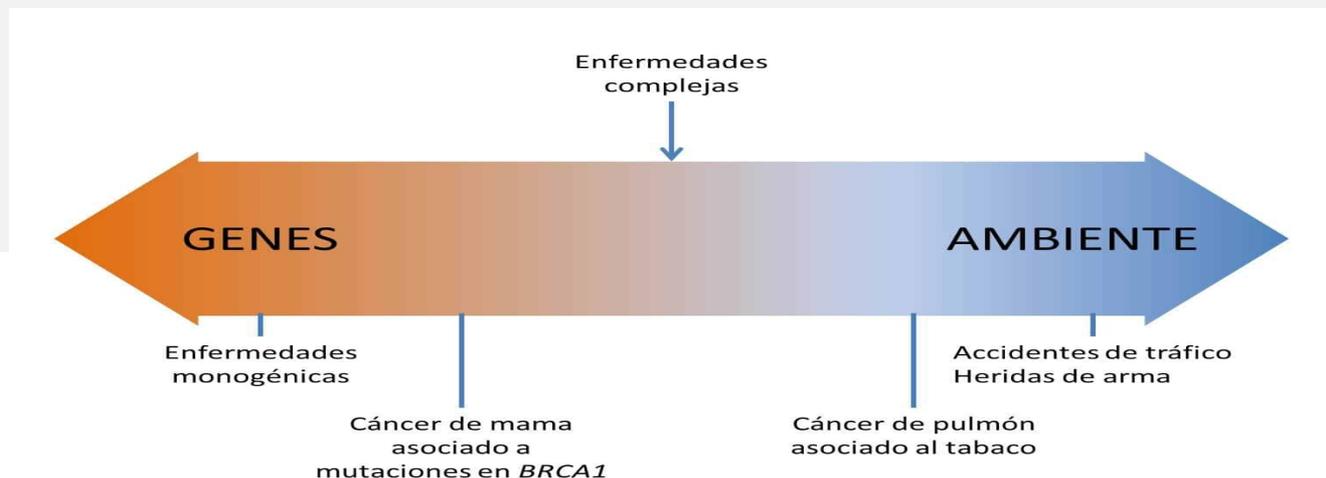
Pleiotropía

- Los genes que ejercen sus efectos en múltiples aspectos de la fisiología o anatomía son pleiotrópicos.
- La pleiotropía es un rasgo habitual de los genes humanos.
- Ej: Sd Marfan, Trisomía 21.



Herencia Multifactorial

- Rasgos están influidos por múltiples genes y factores ambientales.
- Ej: Presión arterial □ Correlación entre las presiones arteriales de los progenitores y las de sus hijos. Esta correlación se debe en parte a los genes. Pero también está influida por factores ambientales, como la dieta y el estrés.



CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Conceptos en Genética General

Autores: Dra Claudia Rosales Ventura
Programa Especialización Ginecología y Obstetricia
Universidad de Chile

Tutor: Dr. Daniel Martin

El síndrome de Pallister-Killian es producido por una tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12 en algunas células del cuerpo, debido a la presencia de un isocromosoma (12p), mientras que el resto de las células tienen un complemento cromosómico normal.

El siguiente enunciado se refiere al siguiente concepto:

- A. Expresividad variable
- B. Mosaicismo
- C. Heterogeneidad alélica
- D. Heterogeneidad de locus

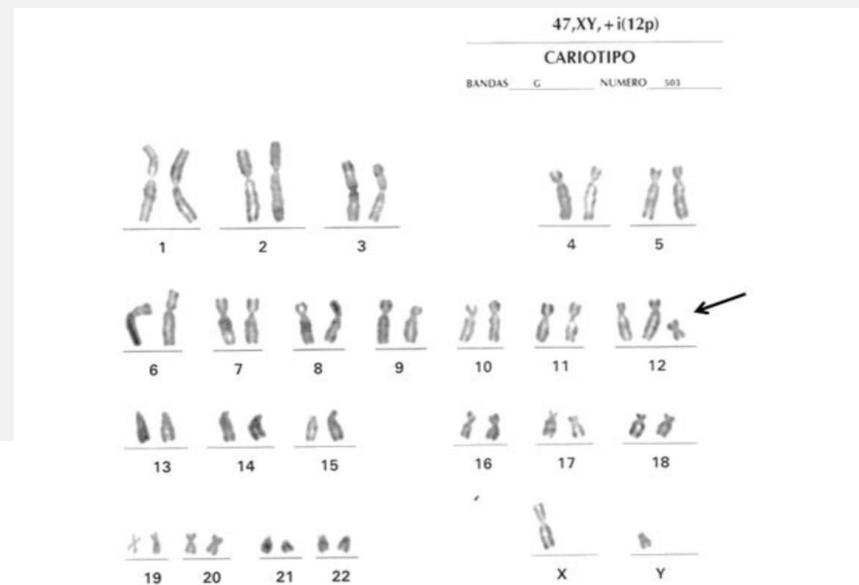


Fig. 4. Cariotipo que evidencia la presencia de un isocromosoma 12p.

El síndrome de Pallister-Killian es producido por una tetrasomía del brazo corto del cromosoma 12 en algunas células del cuerpo, debido a la presencia de un isocromosoma (12p), mientras que el resto de las células tienen un complemento cromosómico normal.

El siguiente enunciado se refiere al siguiente concepto:

- A. Expresividad variable
- B. **Mosaicismo**
- C. Heterogeneidad alélica
- D. Heterogeneidad de locus

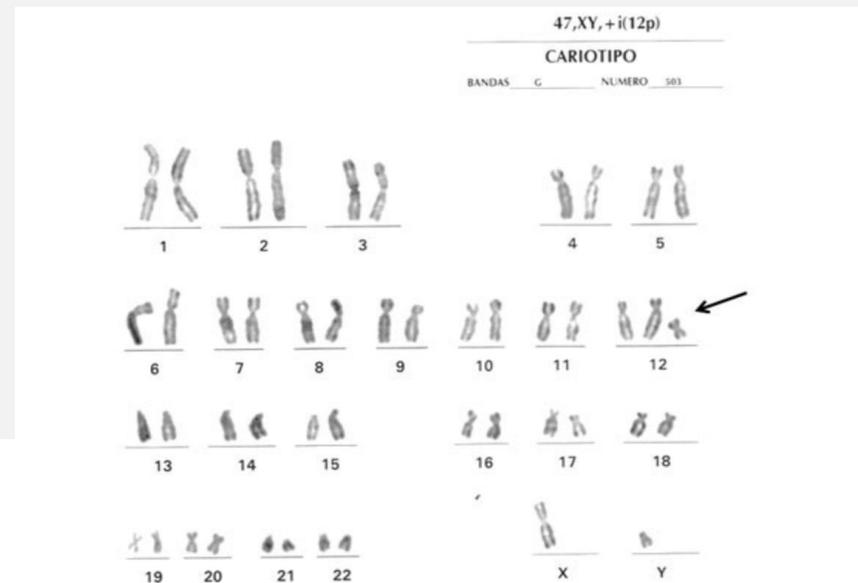


Fig. 4. Cariotipo que evidencia la presencia de un isocromosoma 12p.

El síndrome de Noonan corresponde a un trastorno monogénico. Se han descrito mutaciones en más de 20 genes distintos que pueden provocar el mismo cuadro.

El siguiente enunciado se refiere al siguiente concepto:

- A. Expresividad variable
- B. Mosaicismo
- C. Heterogeneidad alélica
- D. Heterogeneidad de locus

Síndrome	Manifestaciones	Gen	%	ClinGen	Locus
Noonan MIM #163950 1:1000/2500	Anomalías craneofaciales	PTPN*11	50	Definitiva	12q24.1
	Cardiopatía congénita (70-80%):	SO*S1	11	Definitiva	2p22.1
	Estenosis pulmonar valvular 50-60%	RAF*1	5	Definitiva	3p25.1
	Miocardiopatía hipertrófica 20-25%	BRA*F	< 2	Moderada	7q34
	Defectos septales 10-20%	MAP*2K1	< 2	Limitada	15q22.31
	Talla baja (70%, habitualmente leve)	KRA*S	1,5	Definitiva	12p12.1
	Manifestaciones onco-hematológicas	NRA*S	0,2	Definitiva	1p15.2
	Tendencia al sangrado.	RIT*1	5	Definitiva	1q22
	Trastorno mieloproliferativo transitorio en neonatos	SHO*C2	2	Cuestionada	10q25
	Leucemia mielomonocítica juvenil	PPP*1CB		Sin pruebas	2p23
	Discapacidad intelectual (10-30%)	SO*S2		Moderada	14q21.3
	Habitualmente leve	RR*AS		Limitada	19q13.33
	Anomalías del SNC	RAS*A2		Limitada	3q23
	Crisis (5-15%), malformación Chiari I (infrecuente)	SP*RY1		No evaluada	4q28.1
	Anomalías musculoesqueléticas	LZT*R1		Fuerte (AR limitada)	22q11.21
	Deformidad torácica, laxitud articular, escoliosis, hipotonía	MA*P3K8		No evaluada	10p11.23
	Vista y audición	MY*ST4		No evaluada	10q22.2
	Defectos refractivos, estrabismo, hipoacusia (infrecuente)	A2*ML1		Cuestionada	12p13.21
	Trastornos genitourinarios	RA*SA1		Cuestionada	5q14.3
	Criptorquidia.				
Disfunción de células de Sertoli e infertilidad en varones.	M*RAS		Limitada	3q22.3	
	CB*L		No evaluada	11Q23.3	

El síndrome de Noonan corresponde a un trastorno monogénico. Se han descrito mutaciones en más de 20 genes distintos que pueden provocar el mismo cuadro.

El siguiente enunciado se refiere al siguiente concepto:

- A. Expresividad variable
- B. Mosaicismo
- C. Heterogeneidad alélica
- D. **Heterogeneidad de locus**

Síndrome	Manifestaciones	Gen	%	ClinGen	Locus
Noonan MIM #163950 1:1000/2500	Anomalías craneofaciales	PTPN*11	50	Definitiva	12q24.1
	Cardiopatía congénita (70-80%):	SO*S1	11	Definitiva	2p22.1
	Estenosis pulmonar valvular 50-60%	RAF*1	5	Definitiva	3p25.1
	Miocardopatía hipertrófica 20-25%	BRA*F	< 2	Moderada	7q34
	Defectos septales 10-20%	MAP*2K1	< 2	Limitada	15q22.31
	Talla baja (70%, habitualmente leve)	KRA*S	1,5	Definitiva	12p12.1
	Manifestaciones onco-hematológicas	NRA*S	0,2	Definitiva	1p15.2
	Tendencia al sangrado.	RIT*1	5	Definitiva	1q22
	Trastorno mieloproliferativo transitorio en neonatos	SHO*C2	2	Cuestionada	10q25
	Leucemia mielomonocítica juvenil	PPP*1CB		Sin pruebas	2p23
	Discapacidad intelectual (10-30%)	SO*S2		Moderada	14q21.3
	Habitualmente leve	RR*AS		Limitada	19q13.33
	Anomalías del SNC	RAS*A2		Limitada	3q23
	Crisis (5-15%), malformación Chiari I (infrecuente)	SP*RY1		No evaluada	4q28.1
	Anomalías musculoesqueléticas	LZT*R1		Fuerte (AR limitada)	22q11.21
	Deformidad torácica, laxitud articular, escoliosis, hipotonía	MA*P3K8		No evaluada	10p11.23
	Vista y audición	MY*ST4		No evaluada	10q22.2
	Defectos refractivos, estrabismo, hipoacusia (infrecuente)	A2*ML1		Cuestionada	12p13.21
	Trastornos genitourinarios	RA*SA1		Cuestionada	5q14.3
	Criptorquidia.				
Disfunción de células de Sertoli e infertilidad en varones.	M*RAS		Limitada	3q22.3	
	CB*L		No evaluada	11Q23.3	

Bibliografía



1. *Leslie et al . A genomic view of mosaicism and human disease. Nature Reviews*2013, 14: 307
2. *Álvaro Gragera Martínez, Pilar Carrasco Salas, Ana Cía González, Rosario Mateos Checa, Raquel Tena, Antonio León Justel,*
3. *Hallazgo casual mediante array de polimorfismo de nucleótido simple. Síndrome de Warkany,*
4. *Revista del Laboratorio Clínico, Volume 12, Issue 4,*
5. *2019, Pages e75-e80*
6. *Rodríguez-Porras Luis, Raventós-Vorst Henriette. Identificación de genes causales y de susceptibilidad para enfermedades de herencia Mendeliana y compleja. Acta méd. costarric [Internet]. 2009 Mar [cited 2024 Jan 10] ; 51(1): 10-15*