

INTERFERENCIAS BIOLOGICAS DE LA TRASMISIÓN DE SIMPLES MUTACIONES

**MSc Dra. María Teresa Lemus Valdés
Esp. I y II Grado Genética Clínica
Profesora e Investigadora Auxiliar**

OBJETIVO:

EXPLICAR los fenómenos biológicos que interfieren con la interpretación de la transmisión mendeliana de simples mutaciones.

CONTENIDOS:

Conocer los fenómenos biológicos que interfieren con la transmisión mendeliana de simples mutaciones:

- Mutaciones dinámicas y fenómeno de anticipación genética.
- Impronta genómica como mecanismo epigenético.
- Disomías uniparentales: Heterodisomías e isodisomías.
- Mosaicismo somático prenatales y postnatal.
Mosaicismo gonadal.
- Herencia mitocondrial: homoplasmia y heteroplasmia.

FENOMENOS BIOLOGICOS QUE INTERFIEREN LA TRANSMISION MENDELIANA DE SIMPLES MUTACIONES

- IMPRONTA GENOMICA**
- DISOMIAS UNIPARENTALES**
- MUTACIONES DINAMICAS**
- MOSAICISMOS GERMINALES**
- HERENCIA MITOCONDRIAL**

Una nueva categoría genética hace su aparición bajo la denominación de **IMPRONTA GENÓMICA (GENOMIC IMPRINTING)**

Se define como la huella, que deja en el genoma del nuevo individuo la contribución cromosómica haploide materna y paterna.

Se identifica como un fenómeno epigenético o sea factores adicionales que no modifican la secuencia del ADN de genes específicos pero que si modifican su expresión.

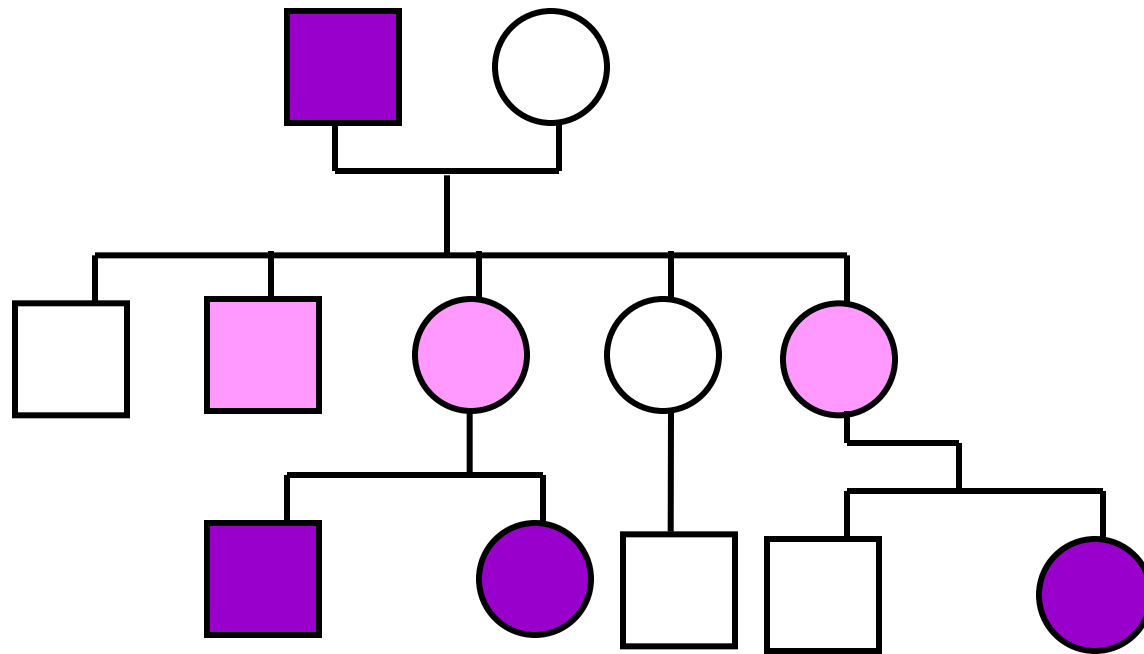
El mecanismo epigenético de impronta genómica, asegura que dentro de una célula, sólo uno de los dos alelos heredados a través de la gametogénesis materna y paterna, se exprese, aun cuando la secuencia de bases de ambos genes se encuentre intacta.

LA IMPRONTA GENOMICA

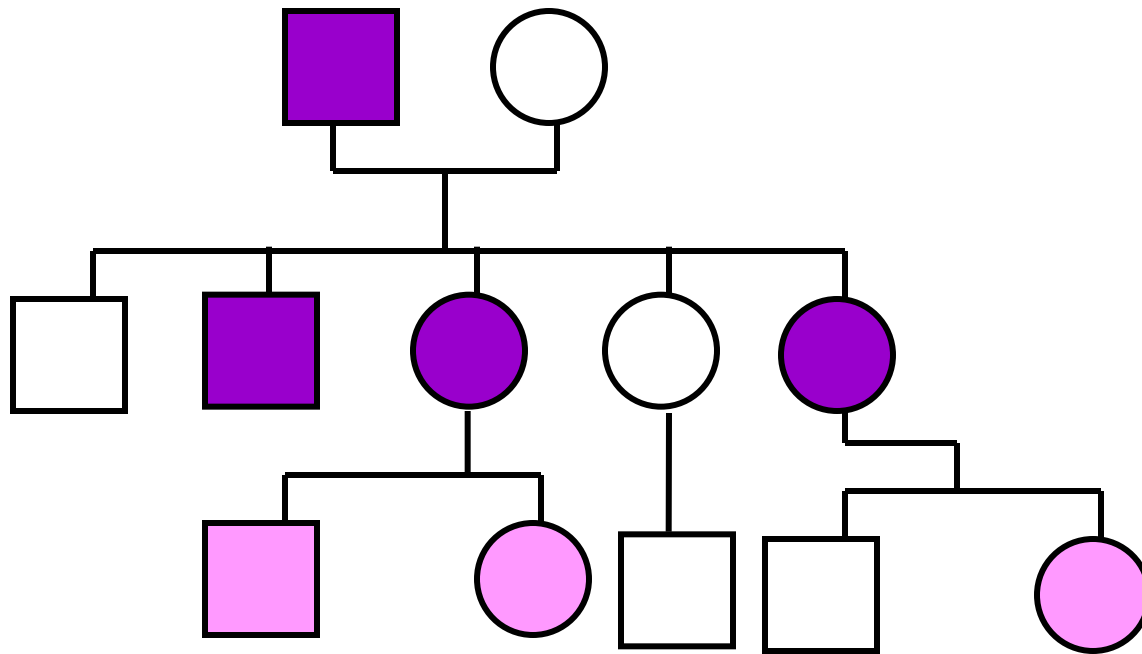
Puede explicar la competencia de regiones de ADN que actúan como potencializadores o silenciadores de genes comprometidos en el proceso de la embriogénesis.

A VECES SE SILENCIA COMPLETAMENTE LA EXPRESIÓN DEL GEN.

IMPRONTA GENOMICA Y EXPRESION DE ACUERDO CON EL ORIGEN MATERNO DE LA MUTACION



IMPRONTA GENOMICA Y EXPRESION DE ACUERDO CON EL ORIGEN PATERNO DE LA MUTACION

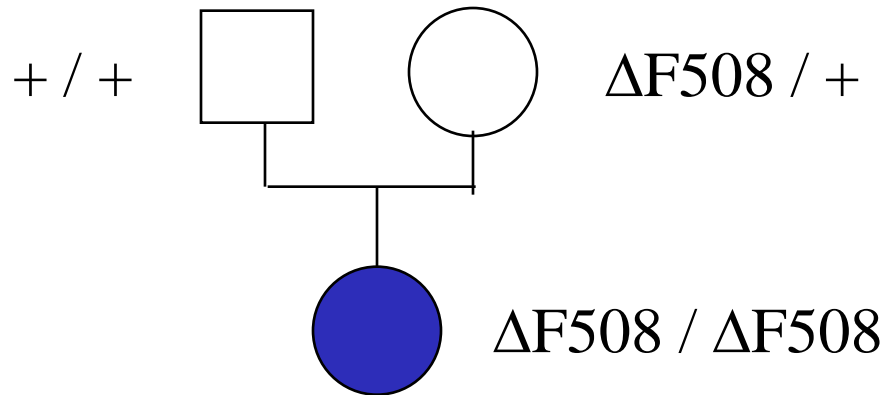


DISOMIAS UNIPARENTALES

- SE TRATA DE UN FENOMENO QUE AFECTA LA SEGREGACION DE CROMOSOMAS COMPLETOS.
- LA NO DISYUNCION ES EL MECANISMO MAS PROBABLE.
- PUEDE AFECTAR LA SEGREGACION DE SIMPLES MUTACIONES

DESCUBRIMIENTO DE LAS DISOMIAS UNIPARENTALES

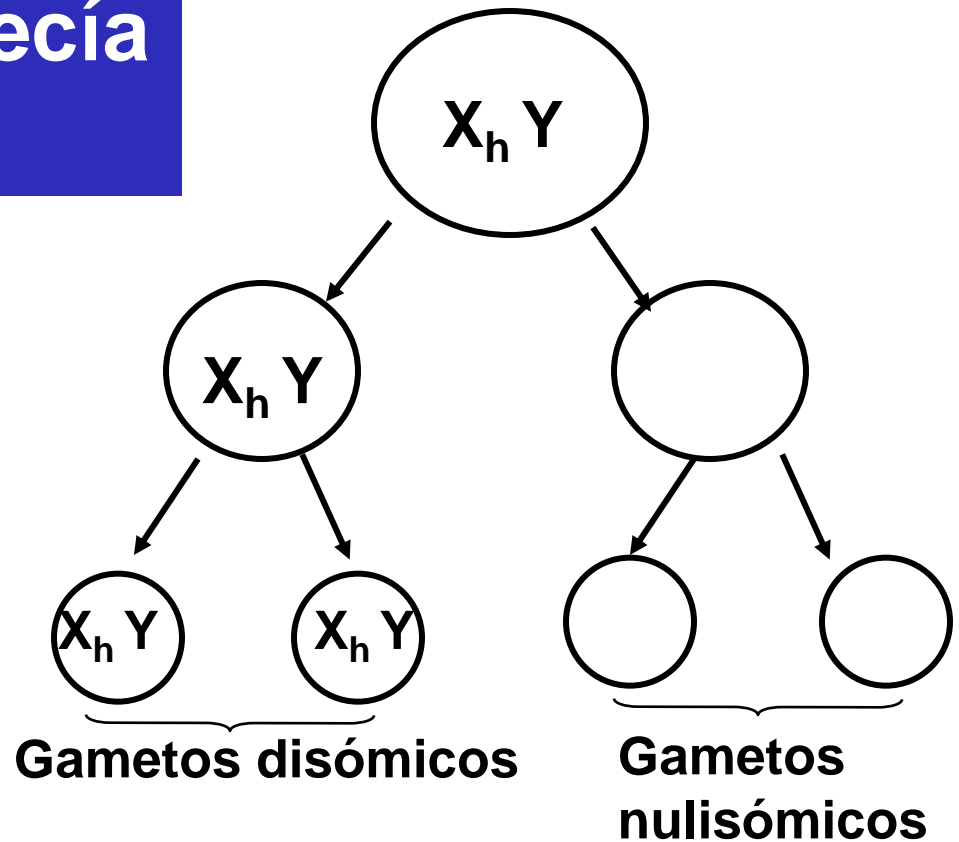
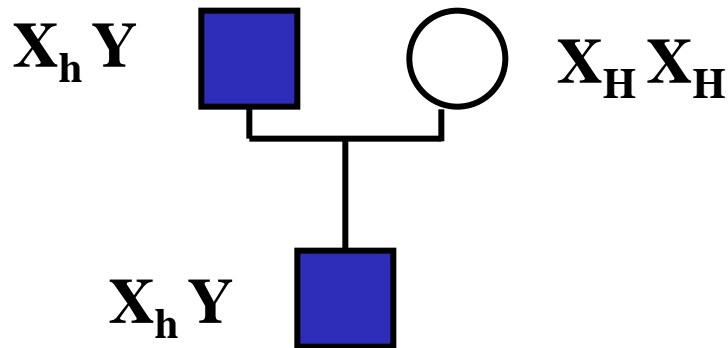
OCURRIO EN 1988 POR EL ANALISIS MOLECULAR DE UNA NIÑA CON FIBROSIS QUISTICA.



LOS DOS CROMOSOMAS 7 DE ORIGEN MATERNO

LAS DISOMIAS UNIPARENTALES TAMBIEN INVOLUCRAN A LOS CROMOSOMAS SEXUALES

En 1989 Vidaud et al describieron el caso de un hombre que padecía de Hemofilia A.



MUTACIONES DINAMICAS

EJEMPLO EL SINDROME FRAGIL X O DEL X FRAGIL

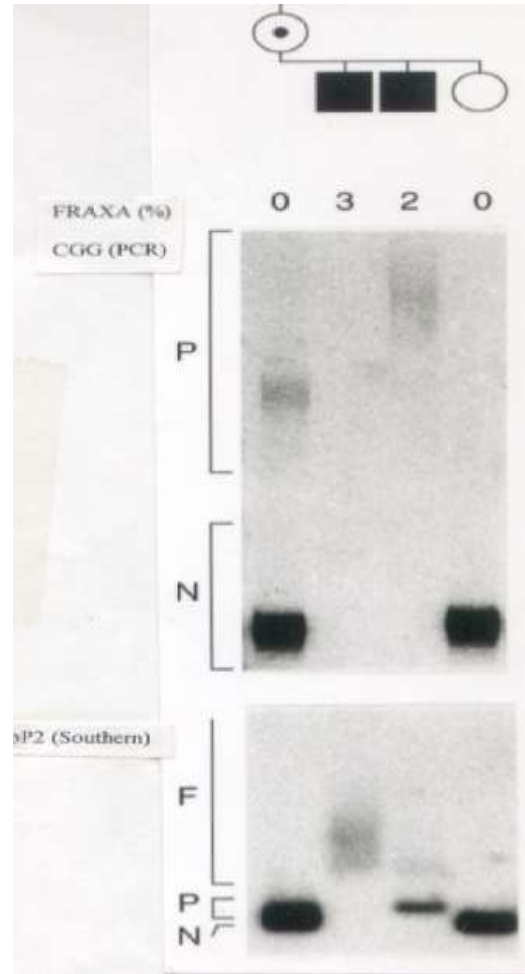
(PRIMERA CAUSA GENETICA HEREDITARIA DE RETRASO MENTAL)

✓ Caracterización de las mutaciones FMR1

Mutación dinámica

- Alelo normal: $(CGG)_n = 6 - 52$
- Premutación: $(CGG)_n = 43 - 200$ (NO RM)
- Mutación completa $n > 200 - 1000$ o más. (RM DE DIFERENTES GRADACIONES)

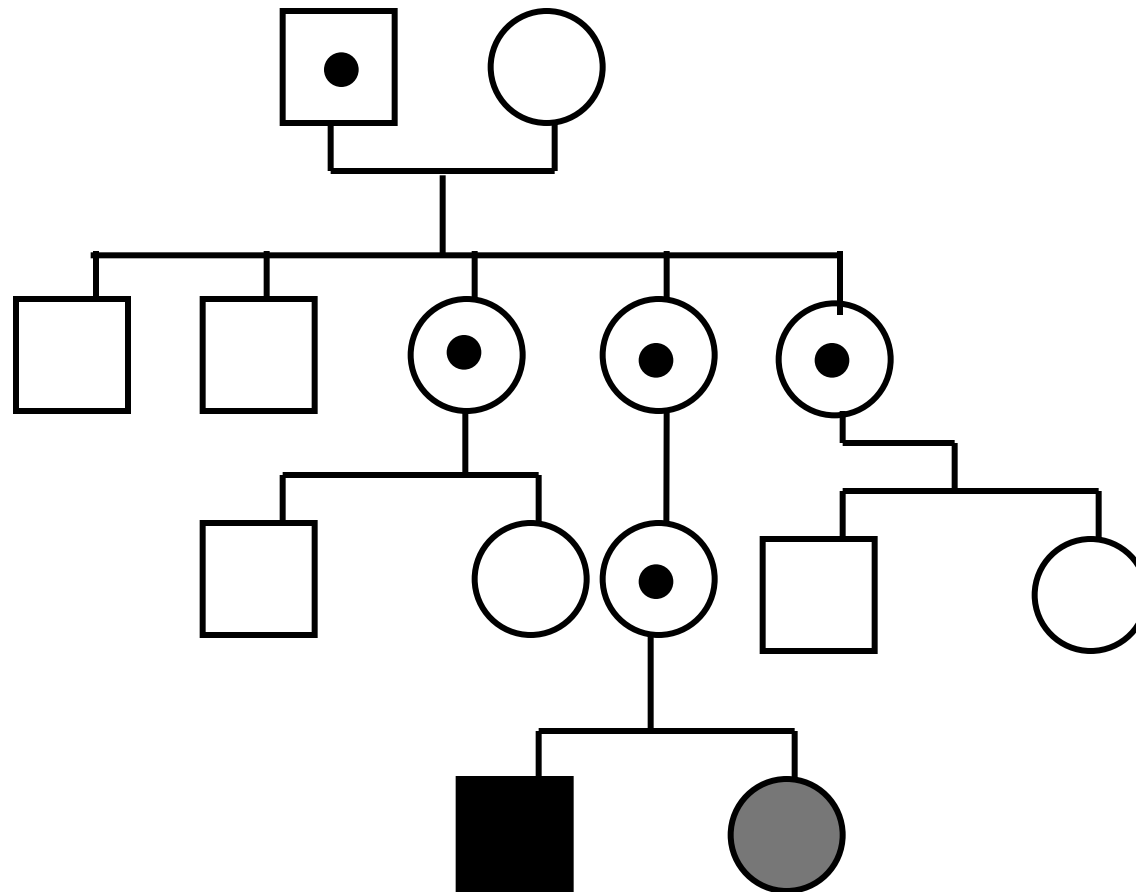
DIAGNOSTICO CITOGENETICO Y MOLECULAR



LA PROBABILIDAD DE INDIVIDUOS AFECTADOS DEPENDE DEL NUMERO DE REPETICIONES DE LA PREMUTACION

Repeticiones	Riesgo de amplificación
“Zona gris” 35-55	Solo en familiares portadores del síndrome –P
50-59	Riesgo incremento PREMUTACIONES y bajo riesgo de MUTACIONES COMPLETAS
60-69	20% riesgo de MUTACION COMPLETA
70-79	75% riesgo de MUTACION COMPLETA
80-89	80% riesgo de MUTACION COMPLETA
Más de 90	100% riesgo de MUTACION COMPLETA

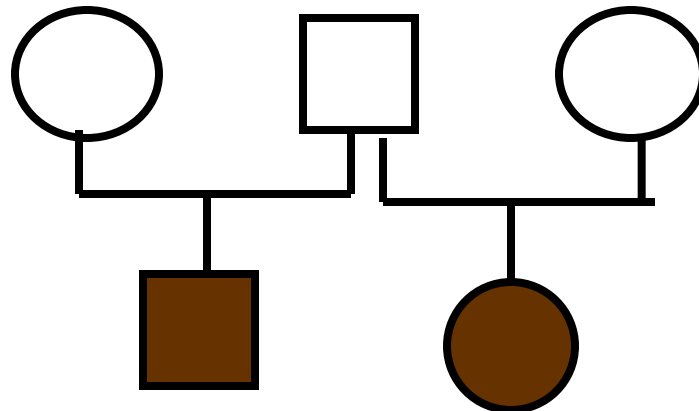
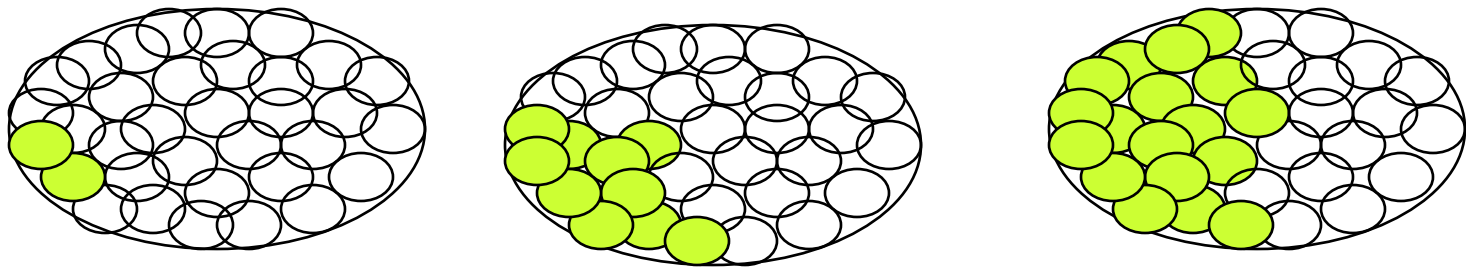
LOS CRITERIOS PARA IDENTIFICAR LA HERENCIA RECESIVA LIGADA AL X NO SE CUMPLEN



MOSAICISMOS GERMINALES

SE TRATA DE NUEVAS MUTACIONES EN LINEAS CELULARES GERMINALES

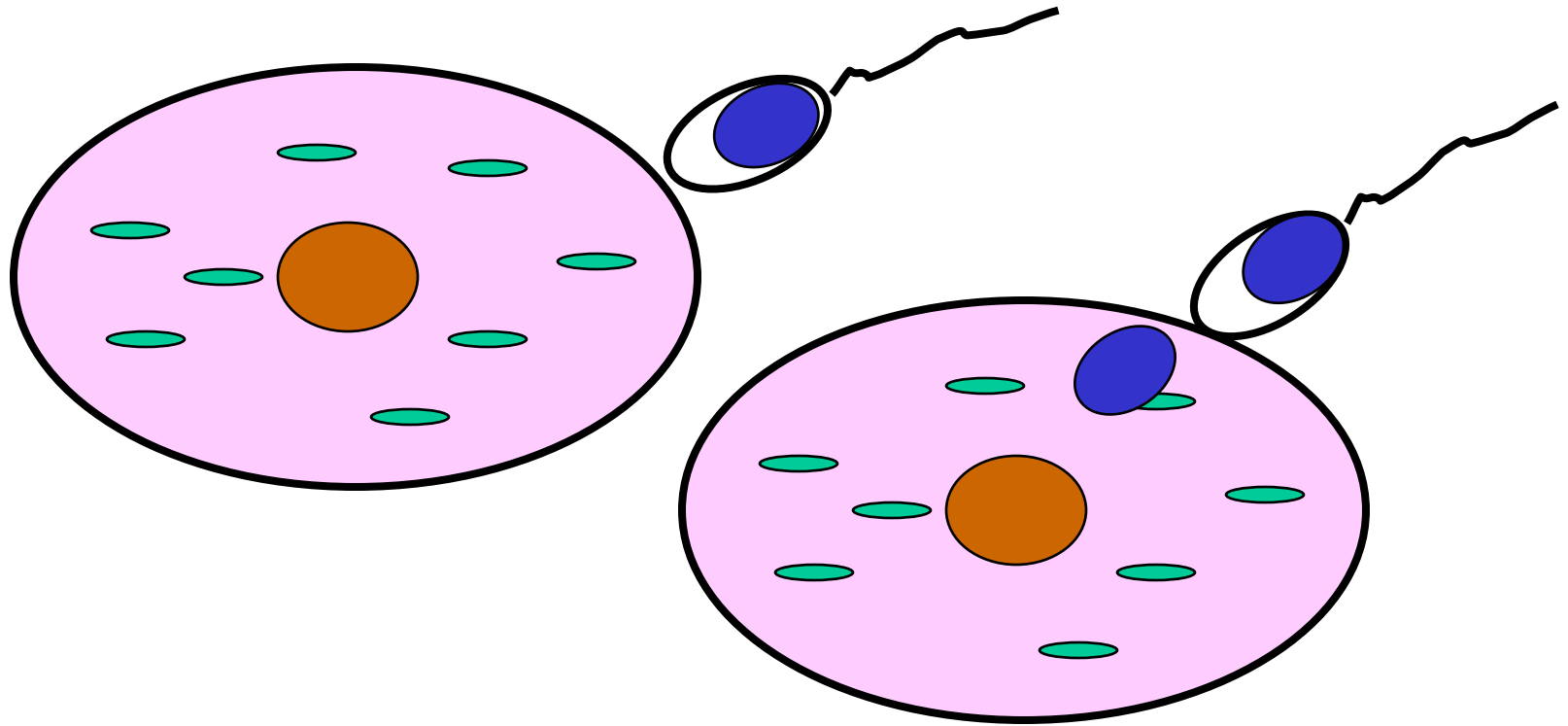
OVARIOS O TESTICULOS



GENOMA MITOCONDRIAL

- El DNA mitocondrial es una pequeña molécula circular.
- Cada célula humana tiene cientos de mitocondrias.
- Cada mitocondria tiene varias copias de esta pequeña molécula de DNA.
- El DNA mt ha sido completamente secuenciado, tiene genes para dos tipos de RNA ribosomal, 22 RNA de transferencia, 13 polipéptidos que son subunidades de enzimas de la fosforilación oxidativa.
- El DNA mt se replica dentro de las mitocondrias y las mitocondrias se dividen por simple fisión.
- Los genes mitocondriales tienen una herencia exclusivamente materna.

¿ Por qué solo una herencia materna?



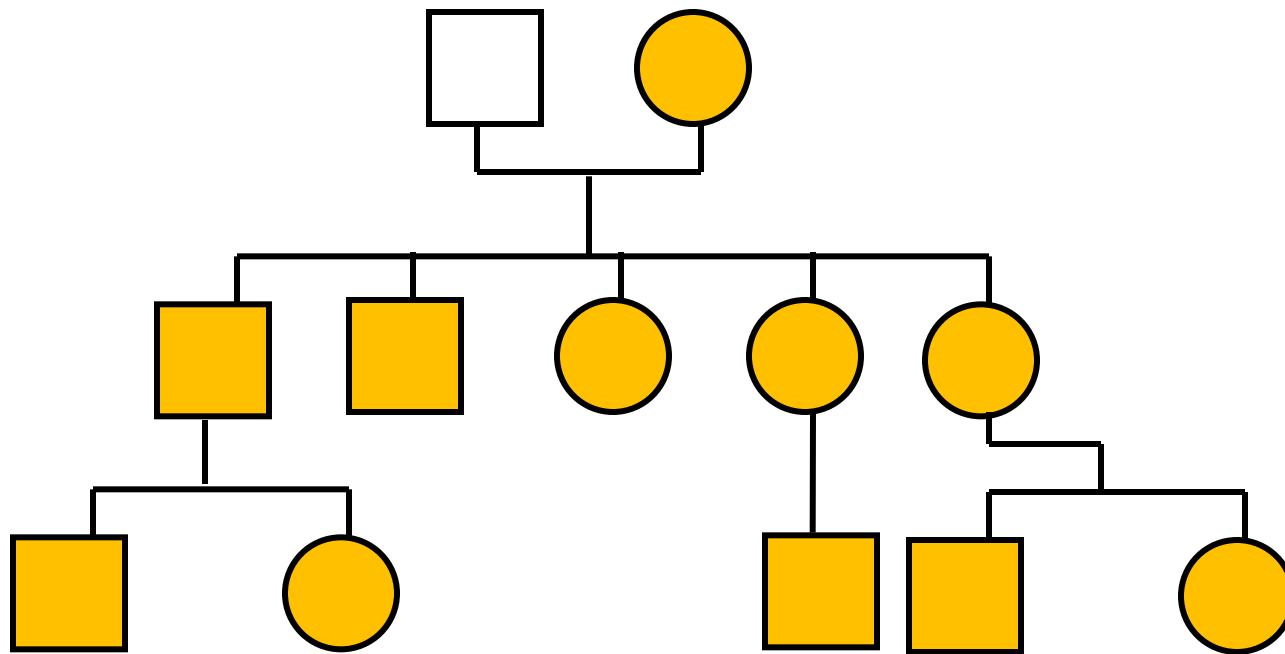
HERENCIA MITOCONDRIAL

- **No siempre una mutación mitocondrial es suficiente para que se exprese un defecto.**
- **Puede que se requiera de una mutación del genoma nuclear.**
- **O que confiera susceptibilidad genética para un ambiente específico, como ocurre para un tipo de mutación mitocondrial (A1555G), que expresa sordera por ototoxicidad por aminoglucósidos.**

EJEMPLOS DE ENFERMEDADES CON HERENCIA MITOCONDRIAL SON:

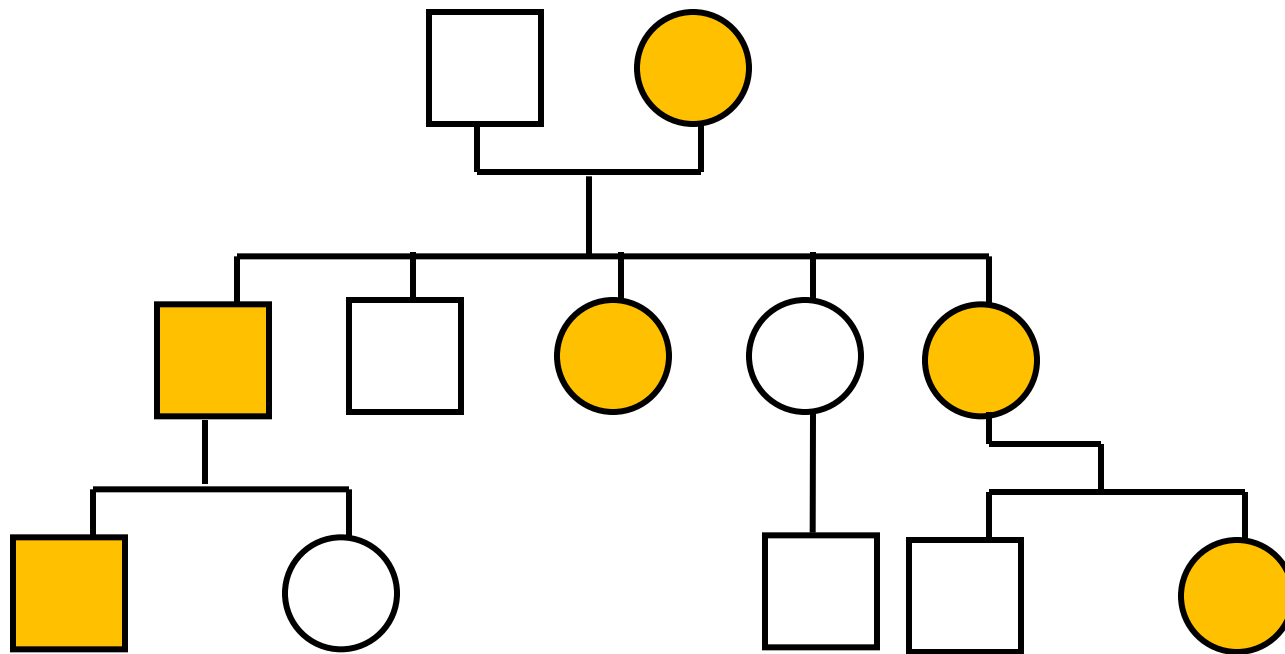
- La atrofia optica hereditaria Leber**
- La encefalomiopatía “MELAS”**
- La epilepsia mioclónica “MERRF”**
- La anemia inducida por el cloranfenicol**

HERENCIA MITOCONDRIAL



HOMEOPLASMIA

HERENCIA MITOCONDRIAL



HETEROPLASMIA

CONCLUSIONES:

- Las evidencias de transmisión de simples mutaciones se afectan por los fenómenos biológicos expuestos.
- Por eso también reciben el nombre, por algunos autores, de **PATRONES NO CLASICOS DE HERENCIAS.**