

TABLA 39-4 GENES EN LOS QUE POLIMORFISMOS COMUNES AFECTAN A LA VELOCIDAD DEL METABOLISMO DEL FÁRMACO O A SU ACCIÓN

GEN	FÁRMACOS (EJEMPLOS)
CYP2C9	Difenilhidantoína, warfarina
CYP2D6	Debrisoquina, β-bloqueantes, antidepresivos
VKORC1	Warfarina
UGT1A1	Irinotecán
Tiopurina metiltransferasa	Mercaptopurina, azatioprina
N-acetiltransferasa	Isoniazida, hidralazina
CYP2C19	Clopidogrel

de polimorfismos en ciertos genes de los canales de sodio o potasio con el riesgo de arritmia ante la exposición a fármacos específicos.

La absorción y el metabolismo de los fármacos están en gran parte bajo control genético. Se sabe que algunos polimorfismos llevan a un metabolismo rápido o lento, siendo responsables de que algunas personas experimenten efectos secundarios relacionados con la dosis o con la falta de eficacia de las dosis estándar (tabla 39-4). La detección de estos polimorfismos permitiría individualizar la posología en función del patrón metabólico de la persona, lo que incrementaría la probabilidad de eficacia sin necesidad de un período prolongado de prueba y error de la posología. Ha habido un gran interés por aplicar este paradigma a la posología de la warfarina, aunque persisten dudas sobre la rentabilidad y los aspectos prácticos de las pruebas genéticas en el uso rutinario de este fármaco.

El mayor regalo de la genética y de la genómica a la medicina puede ser la capacidad para identificar nuevas dianas farmacológicas y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. La identificación de los genes que contribuyen a los trastornos comunes está revelando los mecanismos celulares causantes de enfermedades. Este conocimiento ofrece la oportunidad de desarrollar nuevos agentes farmacéuticos que se dirigirían con mayor precisión a los mecanismos fisiológicos, conduciendo a medicamentos que funcionen mejor, con menos efectos secundarios. También pueden desarrollarse nuevos enfoques para el reemplazo o la inserción de genes en las células, como sistemas de entrega localizada del medicamento. Es probable que el tratamiento de los trastornos comunes conlleve el uso de estrategias desarrolladas como resultado de la genómica, incluso en casos en los que las pruebas genéticas no se utilicen para predecir quiénes son las personas con riesgo.

CONCLUSIÓN

El Proyecto del Genoma Humano comenzó después de que la mayoría de los médicos actualmente en activo completaran su formación médica, y pocos están familiarizados con los métodos y enfoques de la genética y genómica médicas. Sin embargo, a lo largo de los próximos años los médicos utilizarán cada vez más los productos del proyecto genoma en su práctica diaria. Ya sea durante la asistencia a un paciente con un trastorno genético raro o bien a un paciente con una enfermedad común no considerada por lo general como genética, las opciones terapéuticas vendrán determinadas cada vez más por la información de pruebas y tratamientos que, de alguna manera, se basan en datos obtenidos a partir de la secuencia del genoma.

La esencia del encuentro entre el médico y el paciente puede reducirse a dos preguntas: ¿Por qué esta persona? ¿Por qué ahora? Una persona que busca asistencia médica lo hace como producto de la evolución humana, al tener antepasados con ciertas vulnerabilidades genéticas, por la herencia de ciertos factores de riesgo familiares, por la exposición a algunos factores ambientales, porque salió mal un proceso fisiológico particular, por los rasgos conductuales que llevan a la persona a solicitar asistencia médica, porque la familia o los amigos le animan a ir al médico, porque la sociedad hace disponibles los servicios médicos y porque la persona puede permitírselo económicamente. La genética no puede responder a todas estas preguntas, pero está proporcionando la clave para dirigir muchas de las cuestiones biológicas que subyacen a los misterios médicos que han intrigado a la humanidad durante generaciones.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res*. 2009;154:277-278. *Revisión del papel creciente de la genética y la genómica en la práctica médica*
- Guttmacher AE, McGuire AL, Ponder B, y col. Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. *Nat Rev Gen*. 2010; 11:161-165. *Opiniones distintas de cuatro expertos sobre el campo de la medicina genómica*
- Khoury MJ, McBride CM, Schully SD, y col. The Scientific Foundation for personal genomics: recommendations from a National Institutes of Health-Centers for Disease Control and Prevention multidisciplinary workshop. *Genet Med*. 2009;11:559-567. *Descripción de una reunión sobre aspectos relacionados con las pruebas genómicas personales.*

- Limdi NA, Veenstra DL. Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics. *J Clin Epidemiol*. 2009;63:960-969. *Revisión del uso de la farmacogenética en medicina.*
- Rotimi CN, Jorde LB. Ancestry and disease in the age of genetic medicine. *N Engl J Med*. 2010;363:1551-1558. *Revisión.*

40

GEN, GENÓMICA Y TRASTORNOS CROMOSÓMICOS

PAWEL STANKIEWICZ Y JAMES R. LUPSKI

EL GENOMA HUMANO

Los avances tecnológicos sin precedentes logrados en biología molecular durante las dos últimas décadas han permitido la determinación de toda la secuencia del ADN (ácido desoxirribonucleico) del genoma humano (Proyecto Genoma Humano, PGH, www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml) y el establecimiento de un genoma haploide de referencia. Hasta la fecha, se han secuenciado otros genomas diploides humanos personales, y la enorme cantidad de datos disponibles de la secuencia del ADN ha ampliado nuestra visión de las bases genéticas de la enfermedad.

El ADN genómico humano está empaquetado dentro del núcleo en 23 pares de cromosomas, los 22 autosomas y dos cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los varones). El genoma diploide (2n) de cada célula se compone de dos copias haploides idénticas de alrededor de 3×10^9 pares de bases (pb), lo que supone un total de 6 mil millones de nucleótidos. La mayor parte del genoma humano se compone de elementos repetitivos: repeticiones en tándem (por ejemplo, las secuencias satélite en los centrómeros), repeticiones teloméricas, los satélites, los micro-minisatélites y elementos retrotransponibles cortos y largos intercalados (p. ej., los elementos *Alu* y los elementos LINE, respectivamente) (tabla 40-1). Estos elementos forman la heterocromatina; sin embargo, su papel funcional sigue siendo desconocido en su mayor parte. Las secuencias de ADN específicas que constituyen la eucromatina componen la menor parte de nuestro genoma y engloban entre 20.000 y 25.000 genes, 700 genes de micro-ARN, pseudogenes, fragmentos de genes, secuencias no génicas y elementos reguladores. Aunque las secuencias de codificación de proteínas ocupan solamente alrededor del 2% del genoma humano, se ha demostrado recientemente que la mayoría de nuestro ADN puede ser transcrito en ARN.

Alrededor del 4-5% del genoma humano, incluidas tanto las secuencias repetitivas como las específicas, está presente en dos o más copias en el genoma haploide. Los fragmentos de ADN mayores de 1 kb de tamaño y con una identidad de secuencia de ADN mayor del 90% se han denominado *repeticiones de bajo número de copias* (LCR por su acrónimo en inglés) o duplicaciones segmentarias (SD). La mayoría de LCR han surgido durante la especiación de los primates. Un subconjunto de LCR con una identidad de la secuencia de ADN mayor del 95-97% y más larga de 10 kb puede causar inestabilidad genómica local durante la división celular tanto meiótica (constitucional) como mitótica (somática), lo que provoca reordenamientos genómicos.

GEN

El concepto de gen se remonta a 1865, cuando Gregor Mendel observó la herencia de los rasgos fenotípicos en el guisante de jardín, *Pisum sativum*. Mendel observó que dos *factores*, que ahora sabemos que son los loci de ADN correspondientes (alelos) localizados en los cromosomas homólogos, se separan entre sí durante la meiosis y se segregan en dos gametos diferentes. Este fenómeno de la segregación independiente ahora se denomina *Primera Ley de Mendel*. La *Segunda Ley de Mendel* describió la segregación independiente de los dos loci diferentes (no alélicos) durante la formación de gametos. Los *factores hereditarios* o *unidades de herencia* que codifican la información genética se denominaron más adelante genes. En la actualidad, un gen se define como un fragmento de ADN que transporta la información utilizada para transcribirlo en un ARN (ácido ribonucleico) funcional.

La doble hélice del ADN se compone de cuatro nucleótidos: dos bases púricas, adenina (A) y guanina (G), y dos bases pirimidínicas, timina (T) y citosina (C), conectadas a un esqueleto del monosacárido desoxirribosa y unidas por enlaces fosfodiéster en los carbonos 5' y 3' del monosacárido (en el ARN, la timina se sustituye por uracilo, U). Tres nucleótidos consecutivos (codón-triplete) de ADN codificante codifican un aminoácido. Hay 64 posibles codones diferentes (4^3 combinaciones), pero sólo 20 aminoácidos, por tanto, el código genético se ha denominado *degenerado*. La mayoría de los genes de nuestro genoma comprenden varias regiones codificantes o exones que están separadas por intrones no codificantes. El gen completo (exones e intrones) se transcribe en ARN mensajero (ARNm) por la ARN polimerasa II a

TABLA 40-1 ESTRUCTURA DEL GENOMA HUMANO

CARACTERÍSTICA DE LA CROMATINA	TIPO DE SECUENCIA	GENOMA HUMANO (HAPLOIDE)	TAMAÑO (% DE 3 MILLONES DE PARES DE BASES)*
Eucromatina	Codificante de proteína	20.000-25.000 genes	~2
	No codificante	Genes de ARN Elementos reguladores Seudogenes Fragmentos génicos Secuencias conservadas	~38
Heterocromatina	Repetitiva	Tándem: satélites de ADN, minisatélites, microsátélites	~60
		Intercalados (transposones):	~14
		Retrotransposones	~45
		LTR	~8
		No-LTR	
		SINE (<i>Alu</i>)	~13
		LINE	~21
Transposones de ADN	~3		

*Estimado.

LTR=Repetición terminal larga.

partir de su extremo 5' y continuando más allá de la señal de reconocimiento poliA en el extremo 3'. Por lo general, el ARNm comienza con un capuchón y termina con una cola poliadenilada (poliA) en el extremo 3'. En el proceso posterior de corte y empalme, los intrones no codificantes interpuestos se eliminan y el ARNm empalmado, maduro, se traduce en un polipéptido. Los polipéptidos comienzan en el extremo 5' (NH₂) con una metionina codificada por el triplete AUG. En el extremo 3' (COOH), los polipéptidos terminan por uno de tres codones de terminación: UAA, UAG o UGA (fig. 40-1).

Los micro-ARN son moléculas de ARN monocatenario, de 21-24 pb codificados por sus propios genes o intrones de otros genes, pero no se traducen en proteínas (es decir, son ARN no codificantes). Se cree que los micro-ARN regulan (por lo general reduciendo) la expresión de genes de más de la mitad de todos los genes humanos codificantes de proteínas. Las consecuencias fenotípicas de los micro-ARN se desconocen en su mayor parte; se cree que impiden el desarrollo del cáncer y otras enfermedades.

VARIACIÓN GENÉTICA

Además del Proyecto Genoma Humano, los proyectos HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>), Human Genome Diversity (www.stanford.edu/group/morrinst/hgdp.html), ENCODE (www.genome.gov/10005107) y otros trabajos personales de secuenciación genómica personal han revelado la gran magnitud, a menudo no apreciada, de variación de nuestro genoma. Esta variación genética es de dos tipos principales: 1) cambios de secuencia de nucleótidos o variación de nucleótidos

únicos (SNV) y 2) cambios estructurales del genoma o variación del número de copias (CNV) (fig. 40-2).

Variación de nucleótidos únicos

Un polimorfismo genético se define como una variación heterocigótica del ADN presente en más del 1% de la población. La variación de nucleótidos a nivel hologenómico se ha descubierto en la fase inicial de los análisis de secuenciación del ADN, que mostraron que los genomas humanos difieren sobre todo por cambios de nucleótidos. Estas diferencias se han denominado *polimorfismos de nucleótido único* (SNP por su acrónimo inglés) y se definen como un cambio de nucleótido en una posición determinada generado por una sustitución (suele haber dos alelos por SNP). Sólo una minoría de SNP se localiza en los exones, aunque los SNP situados fuera de las regiones codificantes de proteínas aún pueden tener efectos fenotípicos, como la modificación de los elementos reguladores de los genes o de los sitios de unión a factores de transcripción, la producción de mutaciones por corte y empalme, o al afectar a los ARN no codificantes. Dos personas cualesquiera difieren como promedio en unos 3,5 millones de SNV o SNP, lo que supone alrededor de las 3×10^9 bases del genoma haploide de referencia (fase 3 del proyecto International HapMap).

Un conjunto de SNP (u otros marcadores) consecutivos se denomina *haplotipo*. Una asociación no aleatoria de marcadores en una población no interrumpida por recombinación meiótica (*entrecruzamiento*) se describe como un *desequilibrio de ligamiento*. (Obsérvese que el desequilibrio de ligamiento ejemplifica la excepción a la Segunda Ley de Mendel).

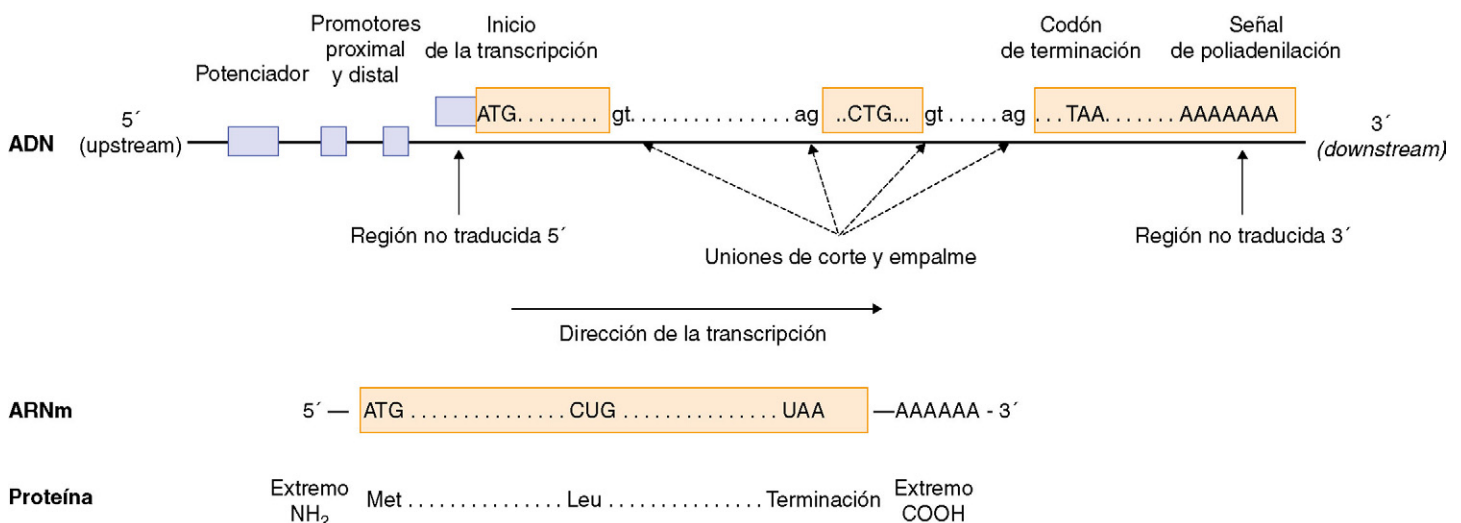


FIGURA 40-1. Estructura de los genes. Esquema de la estructura general de un gen humano típico. Se muestran tres exones como rectángulos naranjas. Obsérvese que la transcripción suele comenzar con el triplete ATG que codifica la metionina. La porción 5' (upstream) del gen corresponde al extremo NH₂ y el segmento 3' (downstream) codifica el extremo COOH del polipéptido. Los potenciadores y promotores se representan como rectángulos azules.

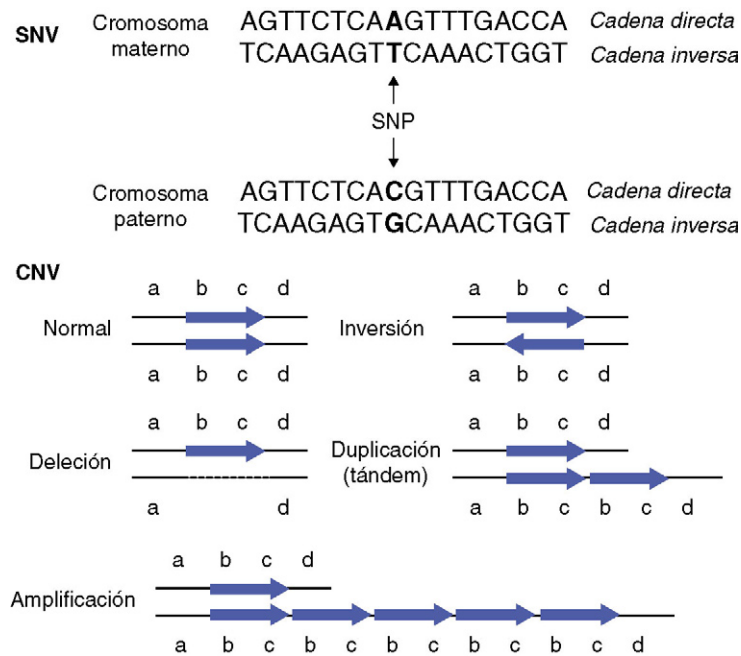


FIGURA 40-2. Variación genética. Arriba, Se muestra un polimorfismo heterocigótico de nucleótido único (SNP o variación de nucleótido único, SNV) que representa la transición más frecuente C→T. Abajo, Cambios genómicos estructurales: una inversión equilibrada y las variaciones del número de copias desequilibradas (CNV), deleción, duplicación y amplificación se muestran con flechas negras en dos cromosomas homólogos (líneas negras). La línea de puntos representa un fragmento de un cromosoma que ha sufrido deleción.

Repeticiones en tándem

Un número variable de repeticiones en tándem (VNTR) o *minisatélites* y las repeticiones en tándem cortas (STR), como los dinucleótidos, trinucleótidos y tetranucleótidos inestables, (GT)_n (CAA)_n o (GATA)_n, denominados *microsatélites*, son muy variables. Tanto los *minisatélites* como los *microsatélites* se han usado con éxito en los estudios de ligamiento y de asociación que permiten determinar la localización de los trazos e identificar los genes y loci responsables de los trastornos mendelianos y de rasgos complejos. Estas repeticiones de secuencias muy polimórficas son muy variables en cuanto al número de copias de sus subunidades repetitivas; esta propiedad permite el uso de varios de estos marcadores para obtener un patrón único de genotipos marcadores para cada persona. Por tanto, estos marcadores han sido útiles para las pruebas de identidad y los análisis forenses de ADN.

Elementos repetitivos

El otro grupo de elementos polimórficos en el genoma humano está representado por los retrotransposones, que son elementos nucleares intercalados largos y cortos (LINE y SINE, respectivamente) (v. tabla 40-1). Los elementos *Alu* y *L1*, que son los más frecuentes, introducen inestabilidad genómica recombinogénica y actividad mutagénica insercional; sus posiciones en el genoma diploide personal de cada ser humano pueden variar en gran medida.

Variación del número de copias

Un grupo caracterizado más recientemente de variación genética polimórfica marcada en el genoma humano está representado por los cambios estructurales. En esta era posgenómica, el análisis hologenómico de alta resolución de las secuencias del genoma humano ha mostrado características arquitectónicas de orden superior, que pueden causar inestabilidad genómica y variaciones estructurales submicroscópicas extensas. Estas variaciones estructurales consisten en CNV no equilibradas, como deleciones, duplicaciones, triplicaciones, inserciones y translocaciones, que difieren del estado diploide normal, así como reorganizaciones equilibradas, como inversiones genómicas. Se ha demostrado que tanto las CNV como las SNV desempeñan un papel destacado en la diversidad genética humana, la evolución y la susceptibilidad a las enfermedades. Resulta sorprendente el hallazgo de que las CNV y las SNV son la principal causa de diferencias de pares de bases entre dos genomas humanos cualesquiera.

Los análisis recientes han mostrado alrededor de 38.000 CNV (de más de 100 pb) que ocupan más del 29% del genoma humano de referencia. Un subgrupo validado de estas CNV se solapa con el 13% de los genes de la Secuencia de Referencia (www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/RefSeq/RSG) y el 12% de los genes del proyecto Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/

entrez?db=omim), y la traducción conceptual ha predicho que altera la estructura del 12,5% de los transcritos génicos y del 5,5% de los ARNm. A pesar de estos logros recientes, el número total, posición, tamaño, contenido génico y distribución en la población de las CNV sigue sin esclarecerse, porque aún no se dispone de métodos moleculares precisos y fiables para estudiar CNV más pequeñas a escala hologenómica en distintas poblaciones, sobre todo cuando los cambios del número de copias son superiores a 4-5.

Se ha demostrado que las CNV son responsables de enfermedades mendelianas, de rasgos no mendelianos como algunas enfermedades complejas, y de rasgos comunes (incluidos rasgos neuroconductuales) o que representan una variación polimórfica benigna. Las CNV pueden causar un fenotipo anómalo debido a la alteración de la estructura génica o a la modificación del número de copias de genes sensibles a la dosis génica. Sin embargo, también se han demostrado efectos a gran escala de las CNV que implican a secuencias no génicas (en las que el gen queda intacto). Además, la evidencia sugiere que una combinación de dos o más CNV en el mismo locus o en loci diferentes pueden causar una variación fenotípica. La escala hologenómica de los efectos fenotípicos ejercidos por las CNV (carga genómica) no se conoce y se requieren más estudios para esclarecerla.

Dos personas cualesquiera difieren en unas 1.000 CNV que oscilan de unos 500 pb hasta 1 Mb. Un resumen actualizado de CNV puede consultarse en la Toronto Database of Genomic Variants (<http://projects.tcag.ca/variation>). Muchas CNV con relevancia clínica se pueden consultar en la Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER) (<https://decipher.sanger.ac.uk/information>).

CROMOSOMAS

El genoma humano haploide (1n) recombinado que se forma durante la meiosis se almacena en forma de cromosomas en los gametos femeninos y masculinos, que se fusionan en la concepción, de modo que el genoma diploide da las instrucciones para el desarrollo del cigoto; el genoma humano diploide se transmite después a las células hijas en división mitótica. Los cromosomas humanos pueden distinguirse entre sí mediante microscopía óptica por sus diferencias de tamaño y de patrones de bandas característicos tras las tinciones químicas específicas (p. ej., bandeó G con Giemsa) cuando los cromosomas se paran en una fase condensada (metáfase) de las divisiones mitóticas.

Cada cromosoma metafásico humano consta de dos cromátidas que forman los brazos corto (p) y largo (q), que están conectados por un centrómero constituido por ADN α -satélite. Dependiendo de la posición relativa del centrómero a lo largo del cromosoma, éste puede describirse como metacéntrico (brazos p y q de tamaño similar), submetacéntrico (brazo q mucho más largo que el p) y acrocéntrico (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, en los que los centrómeros están cerca del final del cromosoma) (fig. 40-3).

Los telómeros constan de secuencias de ADN repetitivas (miles de copias de repeticiones TTAGGG) localizadas en los extremos de ambos brazos cromosómicos que están estabilizados por una enzima transcriptasa inversa (la telomerasa), que añade secuencias TTAGGG al extremo 3' de las cadenas de ADN. A diferencia de las células de la línea germinal y de tumores malignos, las células somáticas humanas que carecen de telomerasa pierden las secuencias teloméricas de forma gradual. Como resultado, las células alcanzan el límite de su capacidad replicativa y sufren senescencia.

Aberraciones cromosómicas

Aberraciones numéricas

Las aberraciones cromosómicas que pueden observarse mediante microscopía se han dividido en numéricas y estructurales. Tienen una incidencia de 1/160 nacidos vivos. Las aberraciones numéricas suelen ser mortales. Las poliploidías (multiplicación de un conjunto haploide de 23 cromosomas), como las triploidías (3n), 69,XXX, 69,XXY y 69,XYY, así como las tetraploidías (4n), 92,XXYY o 92,XXXX, se deben a una fecundación anómala del óvulo por dos espermatozoides o a un fallo de la división del cigoto, respectivamente.

Las aneuploidías cromosómicas viables que se detectan con más frecuencia (trisomías y monosomías) afectan a los cromosomas X, Y, 21, 18 y 13, y se deben a una no disyunción meiótica. Las aneuploidías de los cromosomas sexuales son más frecuentes y se observan en 1/440 recién nacidos. La monosomía X (línea celular 45,X) en las mujeres con síndrome de Turner se identifica en 1/4.000 niñas recién nacidas. Sin embargo, esta tasa de nacimientos sólo representa el 1% de los fetos con 45,X, porque más del 99% terminan en un aborto espontáneo (a semejanza de la aneuploidía fetal más frecuente, la trisomía 16, cuya tasa de aborto es del 100%). En la mayoría de los casos, la línea celular 45,X se observa como mosaico junto con otra línea celular que tiene un cariotipo normal o una reorganización estructural del cromosoma X (p. ej., deleción del brazo corto, cromosoma en anillo o isocromosoma del brazo largo o corto). Uno de cada 1.000 varones tiene una dotación cromosómica 47,XXY, que causa el síndrome de Klinefelter.

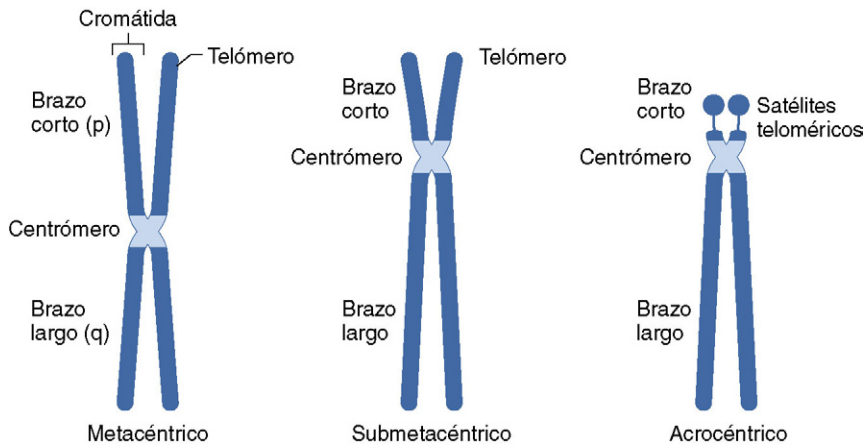


FIGURA 40-3. Tipos de cromosomas metafásicos. Los cromosomas metacéntrico, submetacéntrico y acrocéntrico están compuestos por dos brazos conectados por un centrómero. Cada brazo cromosómico consta de dos cromátidas.

A diferencia de los gonosomas, las monosomías de todos los autosomas son mortales. Las únicas trisomías compatibles con la vida corresponden a los pacientes con los síndromes de Down (trisomía 21 en 1/670 recién nacidos), de Edwards (trisomía 18 en 1/5.000 recién nacidos) y de Patau (trisomía 13 en 1/10.000 recién nacidos).

Los cromosomas supernumerarios incompletos se denominan *cromosomas marcadores*. Suelen originarse a partir de autosomas acrocéntricos (~50% del cromosoma 15) y aparecen en 1/4.000 recién nacidos. La gravedad del genotipo patológico en los portadores de cromosomas marcadores varía entre los distintos cromosomas y se estima en el 28% de los casos *de novo*.

Aberraciones estructurales

Las deleciones y duplicaciones cromosómicas se han clasificado en visibles con microscopía o submicroscópicas, terminales o intersticiales, así como recurrentes o no recurrentes. Las más habituales son las reorganizaciones recurrentes de tamaño común, flanqueadas por LCR o SD orientadas directamente, que median en la recombinación homóloga no alélica (NAHR por su acrónimo en inglés). Por ejemplo, una microdelección de unos 3 Mb en el cromosoma 22q11.2 se produce en pacientes con síndrome velocardiofacial de DiGeorge, que aparece en 1/4.000 recién nacidos. La duplicación de 1,4 Mb de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1A (CMT1A) provoca más de la mitad de todos los casos de la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth hereditaria de inicio en la edad adulta, y las mutaciones *de novo* suponen hasta el 90% de los casos esporádicos. Las consecuencias fenotípicas de las CNV por deleción/duplicación dependen de si la CNV alberga un gen sensible a la dosis génica (p. ej., haploinsuficiente para la deleción).

Las translocaciones recíprocas equilibradas se deben a un intercambio del material de ADN entre dos cromosomas y se observan en alrededor de 1/600 personas. Durante la meiosis, la translocación de los cromosomas forma una estructura de tétrada paquiténica y, dependiendo del tipo de segregación (alterna o adyacente, simétrica o asimétrica), se transmiten productos equilibrados o no equilibrados a la descendencia. Los productos no equilibrados suelen provocar abortos espontáneos o nacimientos de niños con afectación clínica. Recientemente, se ha demostrado mediante análisis genómico de alta resolución que hasta el 40% de las translocaciones en apariencia equilibradas observadas en pacientes con fenotipos anómalos se asociaban con desequilibrios adicionales en o cerca del punto de rotura de la translocación, o en algún otro lugar del genoma.

Las translocaciones que afectan a los brazos cortos (o a los centrómeros) de los cromosomas acrocéntricos se denominan robertsonianas. Las translocaciones robertsonianas equilibradas (dotación de 45 cromosomas) aparecen en 1/900 recién nacidos, por lo que son las reorganizaciones cromosómicas más frecuentes en el ser humano. La translocación robertsoniana más habitual, t(13;14), se observa en 1/1.300 personas. Los portadores de translocaciones robertsonianas equilibradas tienen un riesgo muy elevado de transmitir un cariotipo no equilibrado a la descendencia (p. ej., trisomía 21 o 13) o de disomía uniparental para los cromosomas 14 y 15, que tienen genes con impronta conocidos.

Las translocaciones cromosómicas no robertsonianas constitucionales son no recurrentes, a excepción de cinco translocaciones recurrentes: t(11;22)(q11.2;q23.3) y t(8;22)(q24.13;q11.21), que utilizan cruciformes ricos en AT, así como las translocaciones t(4;8)(p16;p23), t(8;12)(p23.1p13.31) y t(4;11)(p16;p15.2), que están mediadas por grupos de genes con LCR.

Cuando un fragmento de un cromosoma se transloca al brazo de otro cromosoma, la aberración se denomina *inserción* o *translocación insercional*. Recientemente, se ha demostrado mediante análisis genómico de alta resolución que las translocaciones insercionales se producen con una frecuencia 100 veces mayor de lo que se había

detectado con anterioridad. El portador de una inserción equilibrada tiene un 50% de probabilidades de que su descendencia tenga un desequilibrio.

Una inversión se define por el cambio de sentido de un fragmento cromosómico. Las inversiones que engloban el centrómero se denominan *pericéntricas* y las que tienen los puntos de rotura en el mismo brazo cromosómico son *paracéntricas*. Por lo general, sólo los productos de las inversiones pericéntricas (deleción terminal no equilibrada de un brazo cromosómico acompañada de la duplicación terminal del segundo brazo) se observan en la descendencia. Los productos acéntricos o dicéntricos de las inversiones paracéntricas son inestables, por lo que no se transmiten.

Otras anomalías cromosómicas estructurales menos frecuentes son los cromosomas en anillo, isocromosomas, reorganizaciones cromosómicas complejas y variantes de la heterocromatina. Los anillos se producen cuando dos extremos rotos del mismo cromosoma se fusionan. Por lo general, el material cromosómico telomérico respecto a los puntos de rotura se pierde, lo que da lugar a un fenotipo anómalo. Los anillos suelen ser inestables desde el punto de vista mitótico y suelen formar dobles estructuras en anillo. Los isocromosomas surgen cuando una parte del cromosoma se duplica y se separa de la otra. Los isocromosomas pueden ser monocéntricos (punto de rotura situado en el centrómero) o dicéntricos y por tanto inestables, a menos que uno de los centrómeros se inactive (seudoisodiccéntrico). Las aberraciones cromosómicas con más de dos puntos de rotura en dos o más cromosomas se denominan *reorganizaciones cromosómicas complejas* y suelen causar un producto no equilibrado de división meiótica.

Mosaicismo y quimeras

La presencia de dos o más líneas celulares con distintas dotaciones cromosómicas en una persona se denomina *mosaicismo* cuando se origina del mismo cigoto o *quimeras* cuando las células se originan de cigotos diferentes. El mosaicismo cromosómico es un fenómeno complejo, que se observa en alrededor del 50% de los embriones en el estadio de 8 células y hasta en el 75% de los blastocistos. El mosaicismo cromosómico somático se observa, por ejemplo, en pacientes con hipomelanosis de Ito y en el síndrome de Pallister-Killian (tetrasomía 12p).

MUTACIÓN

Una *mutación* se define como un cambio de la secuencia de nucleótidos debido a errores en la replicación, recombinación o reparación del ADN, o a radiación, mutágenos químicos, virus o transposones. Las mutaciones génicas pueden heredarse de un progenitor (hereditaria, línea germinal o constitucional), en cuyo caso están presentes en todas las células. Como alternativa, las mutaciones pueden adquirirse en algunos tejidos en algún momento durante el desarrollo del feto, o después, durante la vida de la persona (somáticas) (fig. 40-4). La secuenciación hologenómica reciente del tejido del cáncer de pulmón sugiere que se produce una mutación puntual nueva por cada paquete de cigarrillos fumados. Las mutaciones puntuales, que suelen afectar sólo a uno o a unos pocos nucleótidos, se han clasificado en sustituciones, inserciones y deleciones. Las mutaciones situadas en las secuencias codificantes de proteínas y que cambian la estructura proteica se han denominado *no sinónimas*, mientras que las que no causan cambios proteicos se denominan mutaciones *sinónimas* o silentes. Estas últimas aún pueden tener consecuencias funcionales (p. ej., al crear un sitio de corte y empalme críptico, un potenciador del corte y empalme exónico o al afectar a los elementos reguladores).

Dependiendo de las consecuencias funcionales, las mutaciones se han clasificado en aquéllas con pérdida de función o con ganancia de función. Las primeras, denominadas también *hipomórficas* (pérdida parcial), o *amórficas* o *nulas* (pérdida completa), afectan a los genes sensibles a la dosis génica o haploinsuficientes, en los que una disminución de la cantidad de la proteína no es suficiente para lograr una

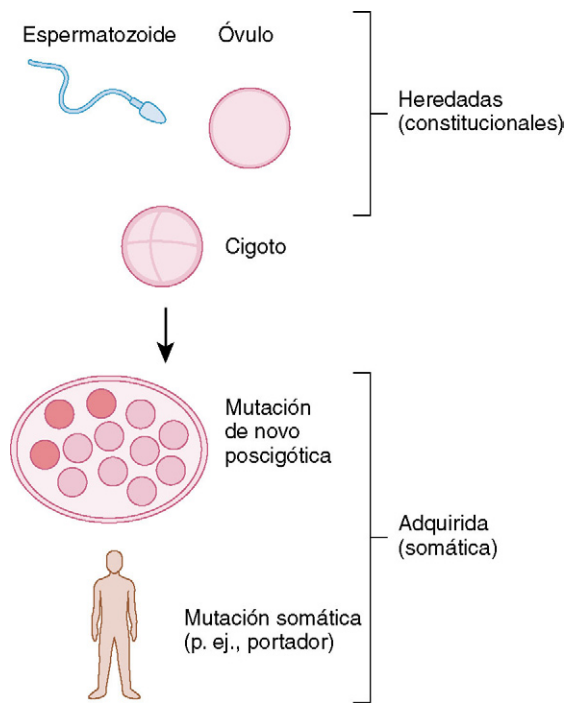


FIGURA 40-4. Mutación. Las mutaciones constitucionales se heredan de uno de los progenitores. Pueden estar presentes en las células somáticas de un progenitor (portador) o pueden surgir durante la gametogénesis (*de novo*). Las mutaciones que se producen después de la fase cigótica (adquiridas, somáticas) suelen estar presentes en forma de mosaico.

función normal. Las mutaciones con ganancia de función aumentan o añaden una nueva función a la proteína (*neomórficas*), y las mutaciones negativas dominantes se traducen en una proteína que interactúa de forma antagonista con el producto normal del otro alelo (*antimórficas*).

La situación en la que un alelo está mutado y el segundo es normal (tipo salvaje) se denomina *heterocigótica*. Una combinación de las mismas dos mutaciones en cada uno de los alelos del mismo locus (p. ej., en familias consanguíneas) se denomina mutaciones *homocigóticas* o heterocigotos compuestos cuando los dos alelos mutantes son distintos. Dos alelos mutantes en loci diferentes se denominan como *doble heterocigoto*. Cuando uno de los alelos autosómicos está ausente (p. ej., debido a una CNV con delección y la mayoría de los genes del cromosoma X en los varones), el locus se denomina *hemicigótico*.

Las distintas mutaciones en un gen pueden manifestarse con el mismo o distintos fenotipos, fenómeno que se denomina *heterogeneidad alélica* o *afinidad alélica*, respectivamente. Por el contrario, el mismo fenotipo clínico patológico puede estar causado por mutaciones en genes distintos (heterogeneidad genética o de locus).

Variación de nucleótido único

Las mutaciones *no sinónimas* pueden causar un cambio de un único aminoácido (*missense*), modificar la estructura de la proteína a partir de esa mutación (cambio del marco de lectura), introducir un codón de terminación (codón de terminación prematura [CTP]) que trunca la proteína de forma prematura (*nonsense*), o eliminar el sitio específico en el que se produce el corte y empalme de un intrón durante el procesamiento del ARNm precursor para formar el ARNm maduro (*splice site*). Los ARNm con mutación por CTP se inactivan y se eliminan de la célula por un mecanismo de vigilancia denominado *degradación mediada por terminación prematura*, que comienza en un codón de terminación prematura situado en cualquier exón, salvo el último exón y una porción de 50-55 pb del penúltimo exón que suele escapar a este mecanismo de degradación.

Las mutaciones de transición son cambios de pirimidina por pirimidina (p. ej., C a T) o de purina por purina (p. ej., A a G), y son más frecuentes que los cambios de purina a pirimidina (p. ej., A a C) o de pirimidina a purina (p. ej., T a G), que se denominan transversiones. La transición C a T más frecuente (alrededor de 10 veces más respecto a otras bases) se produce en el dinucleótido metilado CpG, debido a que la C metilada está sometida a desaminación y se convierte en T.

Las mutaciones que son inestables se denominan *dinámicas*. La expansión dinámica patógena de secuencias repetidas de trinucleótidos, tetranucleótidos y pentanucleótidos pueden localizarse en regiones codificantes (p. ej., triplete CAG en la enfermedad de Huntington) o no codificantes como intrones (p. ej., GAA en la ataxia de Friedreich) o en regiones no traducidas, ya sean 5' (p. ej., CGG en el síndrome del X frágil, OMIM 300624) o 3' (p. ej., CTG en la distrofia miotónica). Las mutaciones

confieren fenotipos que pueden heredarse como rasgos autosómicos dominantes (p. ej., distrofia miotónica), autosómicos recesivos (p. ej., ataxia de Friedreich) o ligados al X (p. ej., síndrome del X frágil), debido a mutaciones con ganancia o pérdida de función. Para cada una de las enfermedades por mutaciones dinámicas, existe un límite específico del número de repeticiones, por encima del cual se manifiesta la enfermedad. El número de repeticiones por debajo de este umbral, pero mayor de lo normal se denomina *premutación*. Sin embargo, en algunos «genes patológicos», las premutaciones también se asocian a un fenotipo más leve e inespecífico (p. ej., insuficiencia ovárica en las mujeres y trastornos neurológicos de inicio tardío en los varones con premutaciones en el gen *FMR1* del X frágil). El número de repeticiones tiende a expandirse en las siguientes generaciones, fenómeno denominado *anticipación*, que suele producirse de una forma específica según el sexo.

Variación del número de copias

En la actualidad, se ha evidenciado que los cambios de pares de bases del ADN de Watson y Crick no es el único mecanismo mutacional responsable de las enfermedades monogénicas mendelianas y de los rasgos complejos. Ciertas características arquitectónicas genómicas de orden superior pueden dar lugar a inestabilidad regional y a susceptibilidad a reorganizaciones del ADN o a CNV, que pueden ser una causa frecuente de enfermedades en el ser humano. Estas afecciones debidas a cambios estructurales del genoma o CNV se denominan *enfermedades genómicas*.

Un mecanismo principal por el que las reorganizaciones dan lugar a determinados fenotipos es la dosis génica debida a la variación del número de copias de un gen. Las CNV pueden causar delección, duplicación o alteración del gen sensible a la dosis génica, provocar fusiones de genes, ejercer efectos de posición o desenmascarar mutaciones en la región codificante o en otras SNP en el segundo alelo, como sucede cuando una CNV con delección provoca un estado hemicigótico.

Diversos cálculos han demostrado que las tasas de mutación *de novo* específica de locus en las reorganizaciones genómicas son de 10^{-4} - 10^{-5} , al menos 1.000-10.000 veces más frecuentes que las mutaciones puntuales *de novo*. Por tanto, las CNV con mutaciones *de novo* pueden contribuir de forma significativa a las enfermedades esporádicas.

Muchos trastornos genómicos se producen de forma esporádica y suelen deberse a reorganizaciones *de novo*. Las reorganizaciones recurrentes (delecciones, duplicaciones o inversiones) se deben a NAHR entre LCR que están localizados a menos de 5-10 Mb entre sí y tienen una identidad de secuencia de ADN del 97%. La posición fija de estas LCR y SD en el genoma humano da lugar a reorganizaciones recurrentes que tienen un tamaño común para una región concreta. Una NAHR entre LCR orientadas de forma directa provoca delecciones o duplicaciones recíprocas de la región genómica localizada entre ellas, mientras que una NAHR entre LCR orientadas de forma opuesta causa una inversión del segmento genómico interpuesto. Hay que destacar que los intercambios de cadena de los sitios donde se produce la NAHR no están dispersos por toda la longitud de las LCR, sino que se agrupan en puntos calientes de recombinación.

La mayoría de las CNV no recurrentes parecen producirse por mecanismos de recombinación no homóloga, y suele observarse una microhomología en los puntos de rotura. Un mecanismo destacado, sobre todo para las reorganizaciones complejas (p. ej., delección/normal/duplicación), es el mecanismo de replicación inducido por rotura y mediado por microhomología. Es probable que el resto de las reorganizaciones de tamaño diferente y no recurrentes se deba a un mecanismo de recombinación de unión de extremos no homólogos.

Síndromes de microduplicación y de microdelección

Algunos de los síndromes de microduplicación y microdelección se deben a un cambio del número de copias del gen sensible a la dosis génica o haploinsuficiente. Entre los trastornos genómicos mejor descritos se encuentran ciertas neuropatías periféricas dominantes autosómicas frecuentes (la CMT1A y la neuropatía hereditaria con propensión a las parálisis por presión), que en más del 99% de los casos están causadas por CNV con duplicación y delección, respectivamente, de un intervalo genómico de unos 1,4 Mb en 17p12, que alberga un gen de la mielina sensible a la dosis génica (*PMP22*). Este segmento genómico está flanqueado por dos LCR de unas 24 kb e idénticas en alrededor del 98,7% de su secuencia, denominadas *CMT1A-REP proximal* y *CMT1A-REP distal*, que actúan como sustratos para la NAHR. Otro ejemplo de síndromes de microdelección y microduplicación recíprocos frecuentes predominantemente monogénicos son el síndrome de Potocki-Lupski debido a $\text{dup}(17)(p11.2p11.2)$, recíproca de $\text{del}(17)(p11.2p11.2)$ que se observa en pacientes con el síndrome de Smith-Magenis. Cuando intervienen dos o más genes sensibles a la dosis génica que suelen no tener una relación funcional, se habla de *síndromes de delección o duplicación de genes contiguos*, como el síndrome de Potocki-Shaffer debido a la delección $\text{del}(11)(p11.2p11.2)$.

Los síndromes de microdelección y microduplicación recurrentes mediados por LCR suelen tener una prevalencia similar en poblaciones diferentes; sin embargo, en algunos trastornos genómicos, se han observado diferencias significativas en

cuanto a la incidencia en distintas poblaciones mundiales, lo que probablemente demuestra que la variación de la arquitectura genómica es un factor significativo para la susceptibilidad a la enfermedad (p. ej., síndrome de microdelección 17q21.31, síndrome de Sotos, 5q35). Algunos ejemplos de síndromes de microdelección bien conocidos y caracterizados son el síndrome de Williams-Beuren (7q11.23), los síndromes de Prader-Willi y Angelman (15q11.2q12), el síndrome velocardiocéfalo de DiGeorge (22q11.2), el síndrome de microdelección 17q21.31, y el síndrome de Sotos. Para todas estas microdelecciones, se han descrito las microduplicaciones recíprocas predichas por el modelo de NAHR, con fenotipos que suelen ser más leves. Varios estudios recientes han mostrado que una cierta fracción de pacientes con autismo y de pacientes con esquizofrenia tienen CNV con delección o duplicación que afectan a loci específicos (p. ej., 1q21.1, 15q13.3 y 16p11.2); para 16p11.2, la CNV con delección se asocia con más frecuencia a un fenotipo de autismo, mientras que la CNV con duplicación puede causar esquizofrenia.

● PATRONES DE HERENCIA

Herencia mendeliana

La mayoría de las mutaciones asociadas a enfermedades descritas en el ser humano pueden asignarse a un único gen (monogénicas) o locus y se segregan como un rasgo mendeliano de forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al X.

Una mutación autosómica dominante está presente sólo en un alelo, por lo que se transmite en la meiosis al 50% de los gametos y es de esperar que se manifieste en la mitad de la descendencia, a menos que el rasgo tenga penetrancia incompleta (p. ej., en el síndrome de Marfan), que tenga una expresividad variable (p. ej., en la fibrosis quística), que sea dependiente de la edad (p. ej., enfermedad de Huntington) o mortal (p. ej., displasia capilar alveolar). En el análisis de árboles genealógicos, la herencia autosómica dominante se observa como una transmisión vertical del rasgo.

En un rasgo autosómico recesivo, las personas afectadas portan dos alelos mutantes en un locus específico, que puede ser el mismo (habitualmente, en familias consanguíneas) o distinto. Por lo general, ambas mutaciones se heredan de un progenitor portador no afectado (hay que indicar que, en ocasiones, los portadores heterocigóticos del alelo mutado pueden tener un fenotipo leve o una mayor susceptibilidad a rasgos complejos o multifactoriales). En teoría, los probandos afectados representan el 25% de la progenie; dos tercios de los hermanos no afectados portan un alelo mutado y el 25% restante de toda la progenie (un tercio de los afectados) tienen dos alelos de tipo salvaje. En el análisis de árboles genealógicos, la herencia autosómica recesiva se observa como la transmisión horizontal del rasgo.

En las enfermedades ligadas al X (tanto dominantes como recesivas) no se observa transmisión entre varones, y todas las hijas de los padres afectados son portadoras obligadas del alelo mutado. Las enfermedades dominantes ligadas al X son más infrecuentes que los trastornos recesivos ligados al X y aparecen tanto en varones como en mujeres. Por lo general, hay el doble de mujeres afectadas que de varones; sin embargo, si la enfermedad es mortal en varones, sólo afecta a las mujeres (p. ej., síndrome de Rett). Debido a la inactivación del cromosoma X, el fenotipo en las mujeres es más leve que en los varones. En un rasgo recesivo ligado al X, sólo se afectan los varones; en las mujeres portadoras, el cromosoma X que alberga el alelo recesivo mutado se inactiva de forma preferente por inactivación no aleatoria del X. Sin embargo, las mujeres que tienen una inactivación incompleta o sesgada del X, aquellas que sólo tienen un cromosoma X (síndrome de Turner), o las portadoras de una translocación equilibrada entre el cromosoma X y un autosoma (el material del cromosoma X situado en los cromosomas derivados no se inactiva) pueden manifestar la enfermedad recesiva ligada al X.

Herencia no mendeliana

La aparición de casos esporádicos de una enfermedad puede explicarse por una herencia mendeliana clásica, como sucede con una mutación autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al X; sin embargo, hay que considerar otras posibilidades, como la herencia no mendeliana: impronta genómica, disomía uniparental, mosaicismo, mutaciones del ADN mitocondrial y herencia digénica o trialélica.

Algunos genes adquieren una situación de actividad diferente (por lo general, mediante metilación) después de pasar por la espermatogénesis en lugar de por la ovogénesis. Como resultado de ello, un gen puede silenciarse (sufrir impronta), dependiendo del progenitor de origen. Este efecto del progenitor de origen se observa en el gen *UBE3A*, situado en el cromosoma 15q12, que sufre impronta durante la espermatogénesis, y sólo la copia materna presenta actividad. Cuando la copia materna activa de *UBE3A* está mutada, tiene una delección o está inactivada de otro modo la descendencia presenta el síndrome de Angelman.

De forma esporádica, puede que un par cromosómico no se herede de ambos progenitores. Esta distorsión de la herencia biparental, denominada *disomía uniparental* (DUP), puede tener consecuencias clínicas cuando los cromosomas uniparentales contienen una mutación autosómica recesiva o un gen con impronta. Cuando ambos homólogos se heredan de un progenitor, se habla de *heterodisomía*. En la isodisomía, ambos homólogos de la descendencia se originan de uno solo de los homólogos

parentales. El mecanismo más frecuente de DUP es el rescate de una trisomía, en el que un embrión poscigótico precoz es trisómico, debido a una no disyunción cromosómica en la meiosis I, tras lo que el cromosoma extra se pierde después durante el desarrollo posterior para restaurar la disomía. Debido a que este fenómeno es aleatorio, en un 33% de los casos, los cromosomas disómicos que permanecen tras el rescate de la trisomía a la disomía constituirán una DUP. Por consiguiente, la DUP se asocia con una edad materna avanzada.

En algunas enfermedades se han observado mutaciones patógenas en alelos únicos de dos genes diferentes, mientras que los otros alelos en cada locus concreto son normales. Este fenómeno de doble heterocigosis de dos genes que interactúan entre sí se ha descrito, por ejemplo, para los genes *ROM1* y *RDS* en la retinitis pigmentaria y para *GJB6* y *GJB2* en la hipoacusia.

En algunos pacientes, se han identificado tres alelos anómalos en dos genes diferentes. El fenómeno de la herencia trialélica (u oligogénica) se ha observado, por ejemplo, en el síndrome de Bardet-Biedl, la hipercolesterolemia familiar y la deficiencia de cortisona reductasa. Los síndromes de microduplicación cromosómica monogénica (p. ej., *CMT1A*) también pueden clasificarse como trialélicos, debido a la presencia de tres alelos en un locus concreto debido a CNV con duplicación.

Otra distorsión de la herencia mendeliana puede deberse al mosaicismo. Puede haber dos o más líneas celulares sólo en las gónadas (mosaicismo de la línea germinal) o en las células somáticas. El mosaicismo debería sospecharse cuando unos progenitores sanos tienen dos o más niños con una enfermedad dominante. El mosaicismo puede ser especialmente relevante cuando los procesos mutacionales implican errores de replicación del ADN y se producen a nivel mitótico (p. ej., mutación puntual y replicación inducida por rotura mediada por microhomología).

En muy pocas ocasiones, un rasgo patológico se transmite a las hijas y los hijos sólo a partir de las madres. En estos casos, debería pensarse en una enfermedad mitocondrial. En el citoplasma celular hay muchas copias de ADN mitocondrial (ADNmt) y se transmite a la descendencia sólo a través de los óvulos. Los signos y síntomas clínicos iniciales suelen originarse a partir de los tejidos más dependientes de energía (p. ej., ojos, cerebro, músculo esquelético y corazón), y la expresión fenotípica entre los familiares varía y depende sobre todo de la proporción de ADNmt en el citoplasma que porta la mutación, lo que se denomina heteroplasmia.

● ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN GENÉTICA

Las aberraciones cromosómicas más largas de unos 5 Mb pueden detectarse mediante microscopía óptica después de una tinción específica, que muestra unos patrones de bandas característicos (p. ej., análisis del cariotipo con bandas G). Las reorganizaciones submicroscópicas, como las microdelecciones o microduplicaciones (30 kb a 5 Mb), se han analizado en las últimas dos décadas mediante técnicas de citogenética molecular, como la hibridación in situ con fluorescencia. En estas técnicas citogenéticas clínicas rutinarias suele analizarse una subpoblación de linfocitos T de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina. Las reorganizaciones de tamaño similar (es decir, 30 kb a 5 Mb) se pueden analizar también utilizando electroforesis en gel con campo pulsado. Sin embargo, ambas tecnologías se limitan al análisis de regiones genómicas específicas, es decir, se trata de un análisis específico de locus.

El desarrollo reciente de la hibridación genómica comparativa basada en matrices (aCGH) ha permitido el cribado de todo el genoma humano para detectar desequilibrios, con un nivel de resolución genómica que sólo depende del número, tamaño y distancia entre las sondas usadas para el estudio y dispuestas en la matriz. Las técnicas de imagen holográficas son análogas a la fotografía digital, en la que la resolución observada depende de los píxeles utilizados. La aCGH clínica inicial utilizaba clones genómicos largos, denominados BAC y PAC (cromosomas artificiales bacterianos o P1), como sondas para el estudio. Recientemente se han sustituido por oligonucleótidos, que pueden sintetizarse por millones en un portaobjetos de cristal. Las sondas de oligonucleótidos también se usan en las matrices de SNP que, a diferencia de la aCGH, permiten realizar estudios de asociación o detectar disomías uniparentales.

Para la detección de desequilibrios genómicos se ha desarrollado una técnica basada en la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa: la amplificación de sonda dependiente de ligamiento múltiple (MLPA). La MLPA es una herramienta barata, sencilla, rápida y sensible para detectar alteraciones de dosis en regiones genómicas seleccionadas.

Más recientemente, se han desarrollado varias tecnologías de secuenciación de siguiente generación (SSG), que permiten la realización simultánea y masiva de reacciones paralelas de secuenciación de ADN y, por tanto, la secuenciación de todo el genoma, o de todo el genoma de una persona, para poder determinar una Secuencia Genómica Personal (fig. 40-5). En la SSG, la secuenciación de ADN utiliza sustancias químicas distintas al método tradicional de cadena didesoxi de Sanger. Los métodos de SSG producen mayores cantidades de datos a menor precio; sin embargo, las lecturas de las secuencias en bruto individuales que se generan a partir de secuencias de un molde de ADN individual amplificado tienen unas longitudes de lectura más cortas y menor calidad. Sin embargo, la secuenciación masiva redundante de un genoma humano diploide personal (p. ej., con una cobertura de 30 veces res-

pecto a la secuencia genómica haploide humana de referencia) puede proporcionar una Secuencia Genómica Personal sólida y precisa.

CONCLUSIÓN

Las mutaciones en el ser humano se deben a SNV y CNV. Las nuevas mutaciones pueden contribuir a los casos esporádicos de enfermedad. La carga genómica total puede ser relevante para un fenotipo clínico. La variación genética individual

es muy amplia. En más del 90% de los genes secuenciados en el genoma humano de referencia aún no se ha determinado su función, con vistas a las posibles consecuencias clínicas de sus mutaciones, lo que invita a la prudencia. Además, más del 98% del genoma humano es no codificante, y las consecuencias de la variación en él no se pueden determinar usando el código genético.

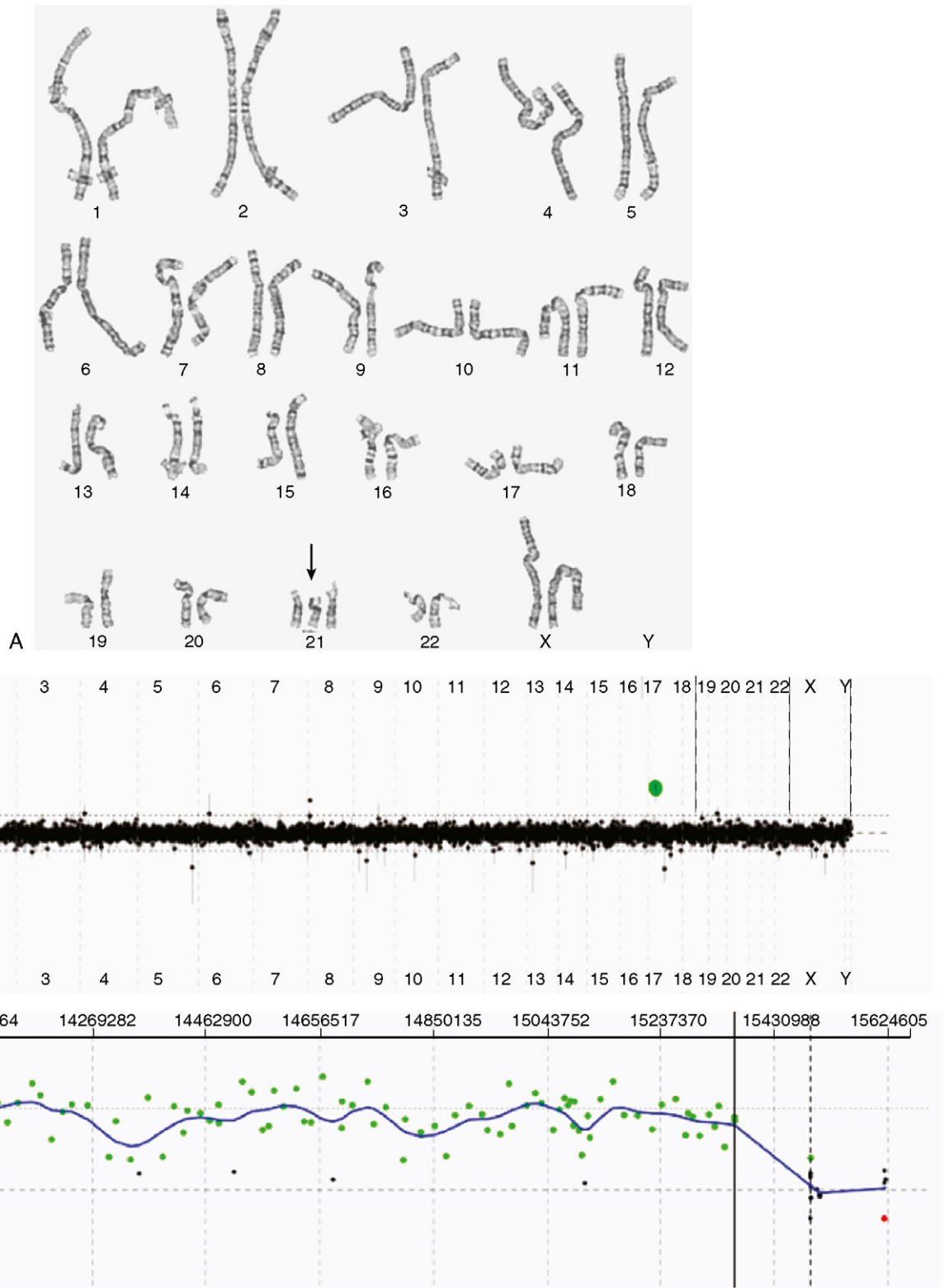


FIGURA 40-5. Análisis de la variación del número de copias (CNV). **A**, cromosomas metafásicos con bandas G (cariograma) en una mujer (dos cromosomas X) con trisomía 21 (síndrome de Down). **B**, La gráfica hologenómica (arriba) y específica de región (abajo) de la hibridación genómica comparativa en matriz basada en oligonucleótidos (aCGH) muestra una duplicación CMT1A de 1,4 Mb (verde) en el cromosoma 17p12. Los oligonucleótidos aparecen en color verde y desplazados hacia arriba, lo que indica una ganancia de material cromosómico en el paciente frente al ADN de referencia.

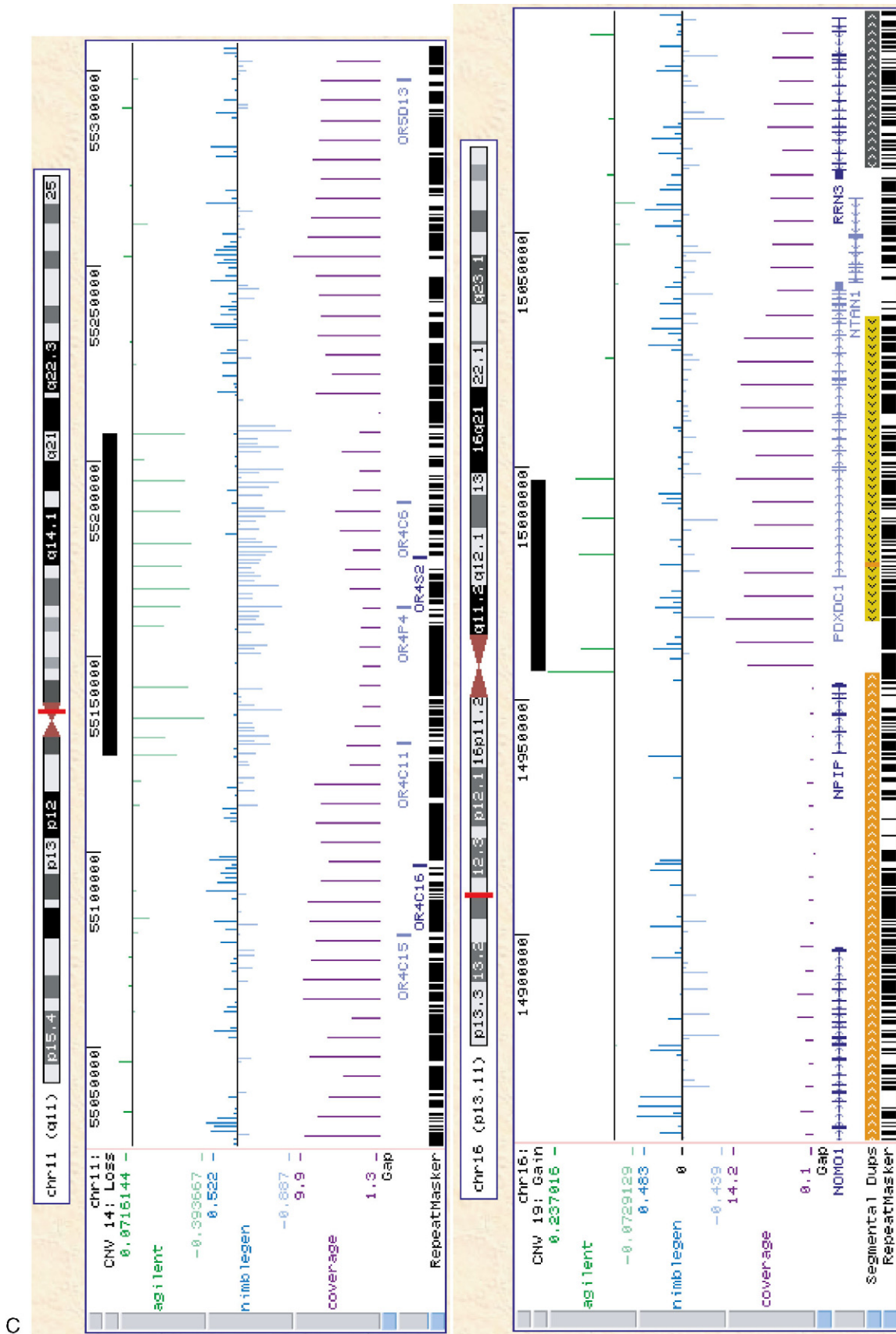


FIGURA 40-5 (cont.) C, CNV heterocigótica con pérdida (barra negra de 55.124.000 a 55.207.000) (arriba) y ganancia (barra negra de 73.071.000 a 73.114.000) (abajo) identificada mediante aCGH (Agilent Technology and Roche-NimbleGen) y secuenciación de siguiente generación (NGS) 454 Life Sciences (Roche). Las repeticiones de bajo número de copias (LCR) se muestran en la parte inferior como barras naranjas, amarillos oscuros y grises, que representan una identidad de ADN de >99%, >98% y 90-98%, respectivamente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Conrad DF, Pinto D, Redon R, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature*. 2010;464:704-712. Describe el grupo más actualizado de CNV mayores de 443 pares de bases detectados mediante el revestimiento de micromatrices de oligonucleótidos con 42 millones de sondas.
- Dietz HC. New therapeutic approaches to Mendelian disorders. *N Engl J Med*. 2010;363:852-863. Revisión.
- Lupski JR, Reid JG, Gonzaga-Jauregui C, et al. Complete genome sequencing reveals SH3TC2 mutations causing CMT1 neuropathy. *N Engl J Med*. 2010;362:1181-1191. Primer uso de la secuenciación hologenómica personal para identificar las bases genéticas de la enfermedad en un paciente individual.
- Sheehan NA, Meng S, Didelez V. Mendelian randomization: a tool for assessing causality in observational epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2011;713:153-166. Métodos para determinar la relevancia independiente de una variante genética basándose en datos epidemiológicos.
- Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu Rev Med*. 2010;61:437-455. Revisa el papel de los CNV en la enfermedad.

41

BASES HEREDITARIAS DE LAS ENFERMEDADES COMUNES

DAVID ALTSHULER

Una cuestión central en medicina es comprender por qué algunas personas enferman y otras no. La búsqueda de respuestas a este dilema se debe a varios motivos: para ofrecer explicaciones a los pacientes, mejorar la capacidad de predecir el riesgo de sufrir enfermedades y, lo que es más relevante, para comprender la fisiopatología como fundamento para el diseño de estrategias preventivas y terapéuticas racionales. En algunos casos, una única exposición ambiental desempeña un papel principal en la enfermedad (p. ej., el tabaco y el cáncer de pulmón o el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]). En otros casos, como el de la enfermedad de Huntington o la fibrosis quística, la mutación de un único gen es necesaria y puede ser suficiente para causar enfermedad. Estas respuestas singulares son la excepción y en la mayoría de los casos la enfermedad no es atribuible ni a un único factor ambiental dominante ni a la mutación de un único gen. Por el contrario, la mayoría de los casos de enfermedad se deben a la acción combinada de alteraciones innatas y adquiridas de la secuencia de los genes, de exposiciones ambientales y conductuales, así como de la mala suerte. Esas enfermedades, que constituyen la mayor parte de la morbimortalidad en la población, se denominan *rasgos complejos*.

La genética humana es una herramienta única para generar nuevas hipótesis sobre las causas básicas de la enfermedad, basada en búsquedas hologenómicas en la población humana que no se ven limitadas por las suposiciones previas sobre los procesos fisiopatológicos subyacentes. Debido a que en la actualidad se conocen la secuencia del genoma humano y gran parte de su variación habitual, y gracias a las herramientas y métodos novedosos para determinar directamente las secuencias genómicas de las personas, estamos entrando en una era en la que la medicina puede obtener información del conocimiento de los genes y variantes específicas que contribuyen al riesgo de las enfermedades humanas comunes.

HEREDABILIDAD: VARIACIÓN HEREDITARIA DEL RIESGO DE ENFERMEDAD

La susceptibilidad a la enfermedad varía en el seno de una población humana y entre distintas poblaciones. Los estudios de *agregación familiar* pueden determinar el grado en el que la herencia contribuye a estos patrones. Estos estudios son simples en su concepción y se preguntan si los miembros de una misma familia tienen tasas más parecidas de enfermedad que las personas elegidas al azar en la población. El agrupamiento familiar puede reflejar no sólo los genes compartidos sino también el ambiente común. La contribución del genotipo compartido se puede diseccionar aún más comparando las tasas de enfermedad entre familias como una función de la extensión del parentesco genético. El diseño más claro implica comparar la concordancia de enfermedad entre parejas de gemelos dicigóticos y monogigóticos. Para enfermedades comunes, como la diabetes mellitus tipo 1 y 2, la obesidad, la hipertensión, la arteriopatía coronaria, las enfermedades autoinmunitarias, los cánceres habituales, la esquizofrenia y el trastorno bipolar, los estudios de gemelos han demostrado que las tasas de concordancia son significativamente mayores en las parejas de gemelos monogigóticos que en las de dicigóticos. Para muchos otros rasgos de interés clínico (p. ej., la mayoría de las respuestas farmacológicas) todavía no se han realizado análisis formales de heredabilidad, por lo que el papel de la herencia en estas características está peor documentado.

Los datos sobre la agregación familiar hacen posible el cálculo de la *heredabilidad*, o fracción de variabilidad interindividual del riesgo de enfermedad que es atribuible a influencias genéticas aditivas. La variabilidad restante entre individuos se debe a todas

las demás contribuciones: influencia ambiental en la enfermedad, efectos genéticos no aditivos (*epistáticos*), por ejemplo interacciones gen-gen o gen-ambiente, error en la medida de parentesco o enfermedad, así como la casualidad. Para la mayoría de los rasgos clínicos importantes (enfermedades y factores de riesgo), las estimaciones empíricas de heredabilidad varían entre el 20 y el 80% (v. para una información completa, la página de Online Mendelian Inheritance in Man, disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?db=OMIM>).

Cuando se interpretan las estimaciones de heredabilidad, se deben tener en cuenta dos factores cruciales: el efecto de los errores de medición y el contexto ambiental. Los errores de medición pueden disminuir la estimación de la heredabilidad de un rasgo. Una única medida de presión arterial es mucho menos heredable que una puntuación compuesta basada en una serie de medidas de presión a lo largo del tiempo. Es decir, la variabilidad día a día y la imprecisión en las medidas clínicas pueden ocultar una susceptibilidad biológica subyacente debida a la herencia. Para el paciente y el médico, esto significa que aunque la presión arterial de un día determinado puede no ser especialmente heredable, la presión arterial a lo largo del tiempo (que es supuestamente el factor de riesgo relevante para la enfermedad vascular) es heredable en un grado mucho mayor.

En segundo lugar, las estimaciones de heredabilidad tienen sentido sólo en el contexto del ambiente en el que se realizó el estudio. En el caso en el que los desencadenantes ambientales de la enfermedad sean relativamente constantes entre la población del estudio, los factores hereditarios pueden explicar gran parte de la variación en las tasas de enfermedad. Por el contrario, si la exposición a causas ambientales de enfermedad varía mucho entre la población del estudio, los factores no genéticos pueden tener mayor peso que la contribución de la susceptibilidad innata. Por ejemplo, la tasa y diversidad de historias de tabaquismo tienen un impacto considerable sobre cuánta variabilidad de las tasas de cáncer de pulmón (en cualquier estudio dado o grupo de la edad del paciente) puede explicarse por la herencia. Si nadie fumase (o si todo el mundo lo hiciera), una pequeña parte de la variación del riesgo de tener cáncer de pulmón se debería al tabaquismo; por el contrario, si la mitad de la población fumase varios paquetes al día y la otra mitad no fumase nada, es indudable que esta conducta predominaría sobre la susceptibilidad innata.

Por estas razones, la heredabilidad no es una característica fija de una enfermedad, sino una evaluación de una población determinada, un grupo de medidas, y el grado en que la variabilidad en la exposición genética y ambiental explica el riesgo de la enfermedad. Esto arroja luz sobre la aparente contradicción entre las tasas de enfermedad que son muy heredables (en una población determinada) y que, sin embargo, varían drásticamente entre poblaciones separadas en el tiempo, por la geografía o por el estatus socioeconómico. En grandes comparaciones entre grupos, la exposición ambiental y los métodos de indagación clínica pueden variar de forma sustancial y contribuir a cambios seculares en los patrones de enfermedad. De forma recíproca, en el seno de un grupo expuesto a un ambiente relativamente uniforme y estudiado de una manera estandarizada, la susceptibilidad genética puede desempeñar un papel principal a la hora de determinar el riesgo individual.

HETEROCIGOSIS: VARIACIÓN HEREDITARIA EN LA SECUENCIA DEL GENOMA

La *heredabilidad* expresa los patrones de variación hereditaria de las tasas de enfermedad, mientras que la *heterocigosidad* expresa la tasa de variación hereditaria en las secuencias genómicas (tabla 41-1). La heterocigosidad se define como la proporción de lugares del cromosoma en el que dos copias escogidas de forma aleatoria difieren en cuanto a la secuencia de ADN. Debido a que las células son *diploides* (tienen dos copias de la secuencia genómica) y como estas dos copias se seleccionaron de un modo semialeatorio de la población, la heterocigosidad es equivalente a la fracción de pares de bases que varían entre las dos copias que cada persona ha heredado de su padre y de su madre. En otras palabras, la heterocigosidad es la tasa de variación genética en una persona.

Los polimorfismos de nucleótido único (SNP por su acrónimo en inglés) son localizaciones en las que una única letra del código de ADN se ha cambiado por otra alternativa. Estas variantes se observan en alrededor de 1/1.000 posiciones en la secuencia del genoma humano. En las regiones codificantes de proteínas de los genes, las tasas de variación genética son menores (menos de 1/2.000 bases); la tasa de variación que altera de forma sustancial la secuencia de la proteína codificada es aún menor (v. tabla 41-1). Estas tasas pueden comprenderse a la luz de la selección darwiniana frente a los cambios que alteran la secuencia de aminoácidos de las proteínas codificadas.

Los genomas también contienen variación a mayor escala: inserciones y deleciones de nucleótidos, alteración del número de copias de genes y secuencias particulares, así como alteraciones a mayor escala, como inversiones y translocaciones. Tanto los SNP como las alteraciones a mayor escala pueden influir en la función de los genes y contribuir a la aparición de enfermedad.

La variación genética en cada persona se debe en gran medida a variantes comunes. De forma empírica, más del 98% de las localizaciones heterocigóticas en cada persona presentan una frecuencia superior al 1% en la población humana de todo el