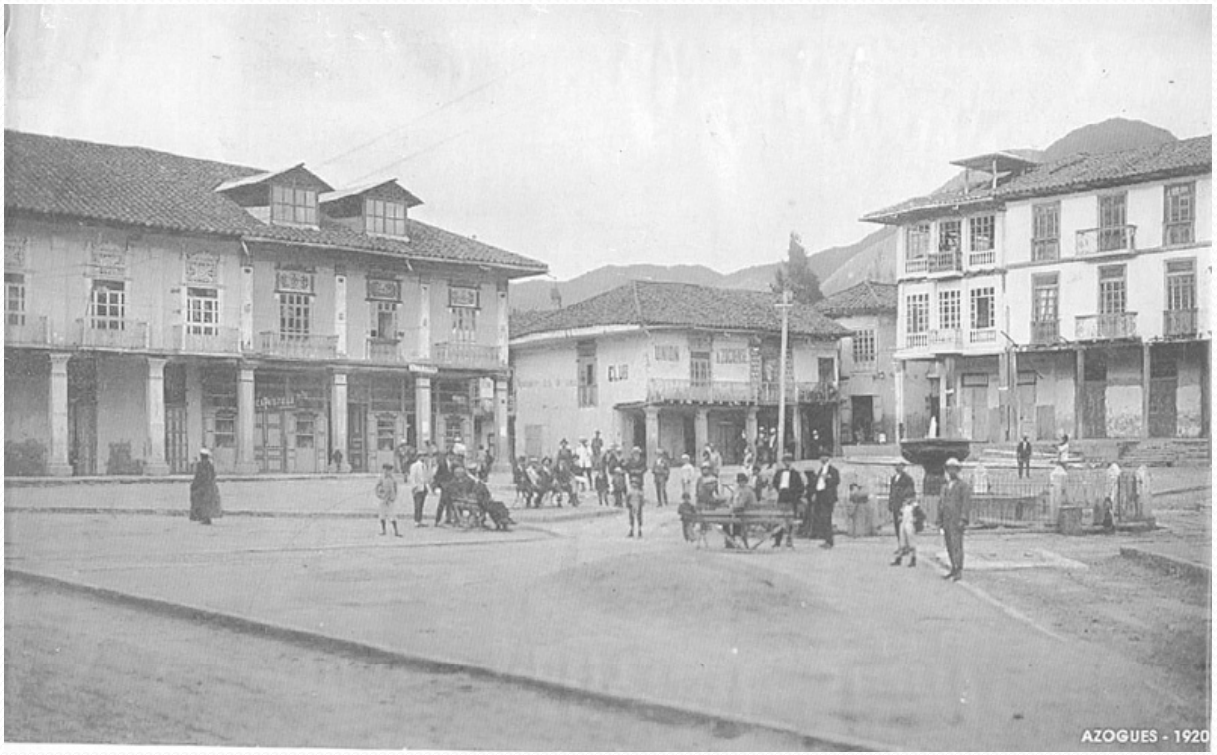
Genética Humana

Juan Diego Sigüenza Rojas
Tatiana Sigüenza Peñafiel

Azogues

2009



Azogues 1920

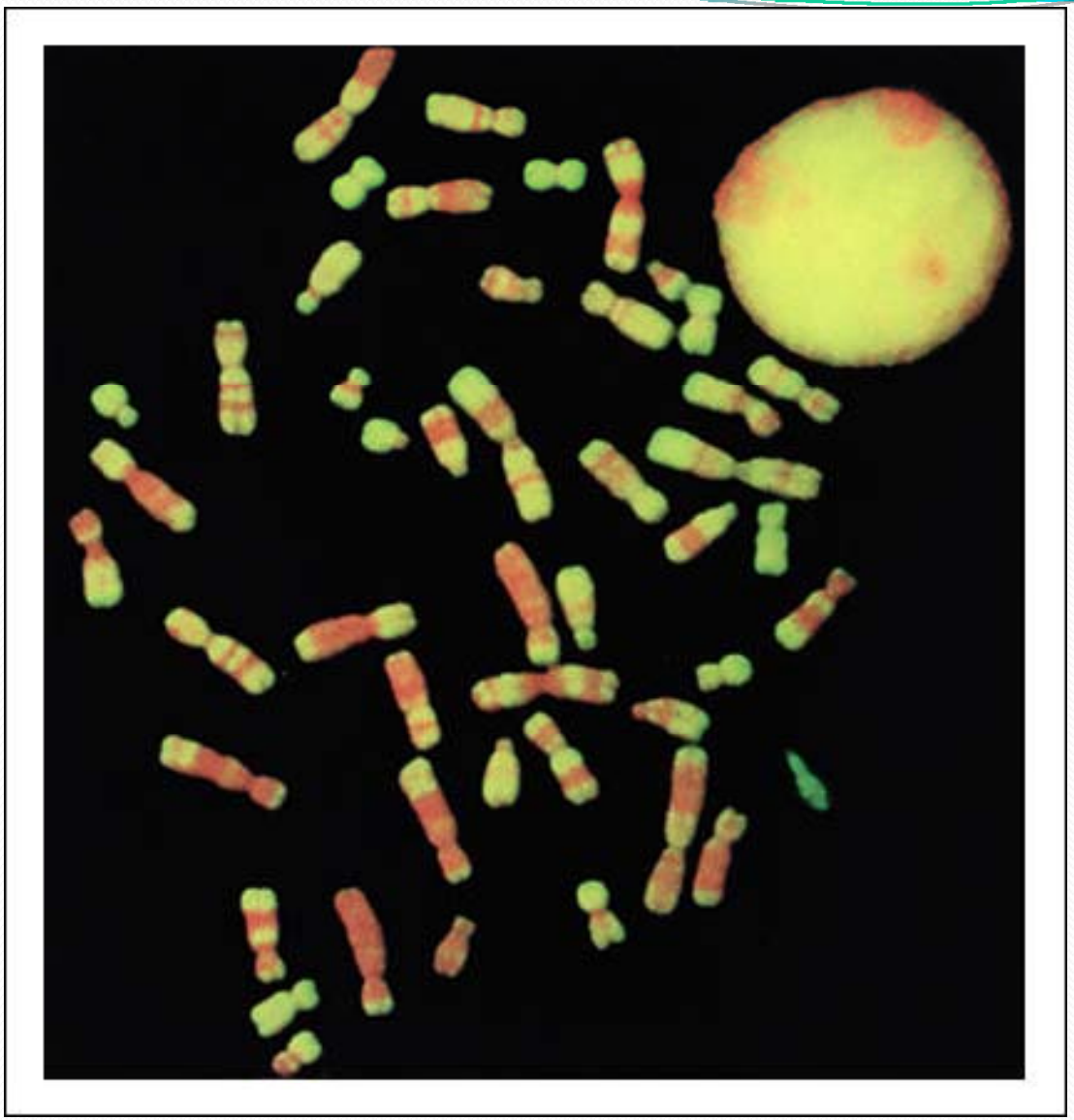
- La mayoría de nuestros conocimientos a cerca de la genética humana provenía, en el pasado, de la observación de anormalidades en los patrones hereditarios.

- Hasta hace muy poco el flujo de la información pasaba de la medicina a la genética básica.

- En la actualidad los avance en genética molecular facilitados por la tecnología del DNA recombinante permite la aplicación práctica a la genética humana, suministrando medios renovados para diagnóstico, tratamiento y prevención.

EL CARIOTIPO HUMANO

- El número de cromosomas de la especie humana es de 46
- 44 autosomas y 2 cromosomas sexuales.
- Aunque los citólogos comenzaron a contar los cromosomas en 1890 tomó mucho tiempo llegar a la cifra correcta.
- Se hicieron recuentos con tejidos tomados de cadáveres pero después de la muerte, los cromosomas tienden a aglomerarse y dan recuentos erróneos.

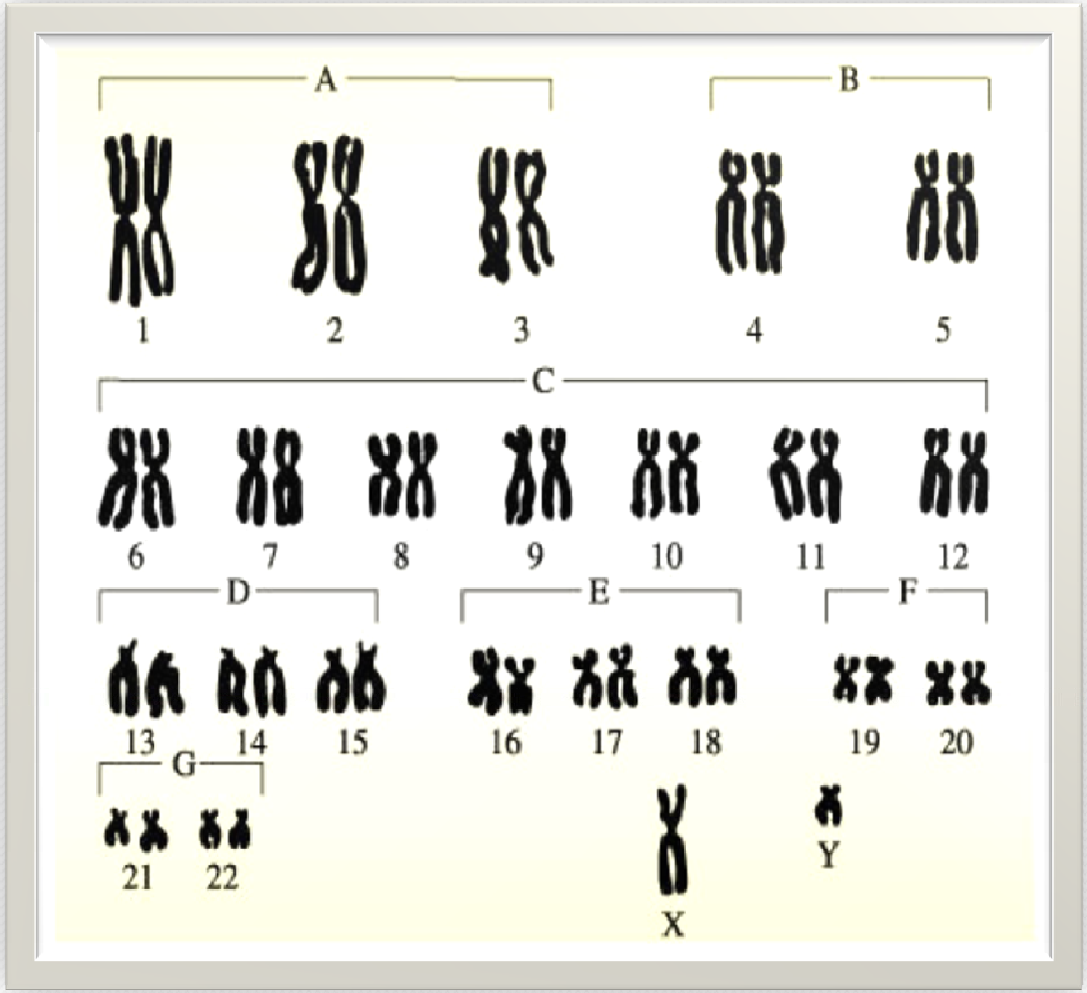


- En la década de 1920 un citólogo obtuvo tejido fresco de los testículos de tres pacientes, trabajando con este material, el citólogo comunicó un número diploide de 48; su afirmación fue formulada con tanta autoridad que otros citólogos también comunicaron el número 48 por mas de 30 años.

- El número correcto no se conoció hasta que se idearon técnicas para hacer crecer a la células en cultivos de tejido y extenderlas para su observación en 1956.

- El ordenamiento sistematizado de los cromosomas de un organismo determinado constituye su cariotipo.

- Podemos determinar el número, tamaño y la forma de los cromosomas e identificar los pares homólogos presentes en la metafase mitótica de una célula somática.


A
B
1
2
3
4
5
C
6
7
8
9
10
11
12
D
E
F
13
14
15
16
17
18
19
20
G
21
22
X
Y

DETERMINACION GENETICA DEL SEXO

- La determinación cromosómica del sexo en los seres humanos depende de la presencia de los cromosomas sexuales: XX (mujeres) y XY (hombres).

- Durante mucho tiempo se pensó que la presencia del cromosoma Y era la condición única para la determinación del fenotipo sexual.

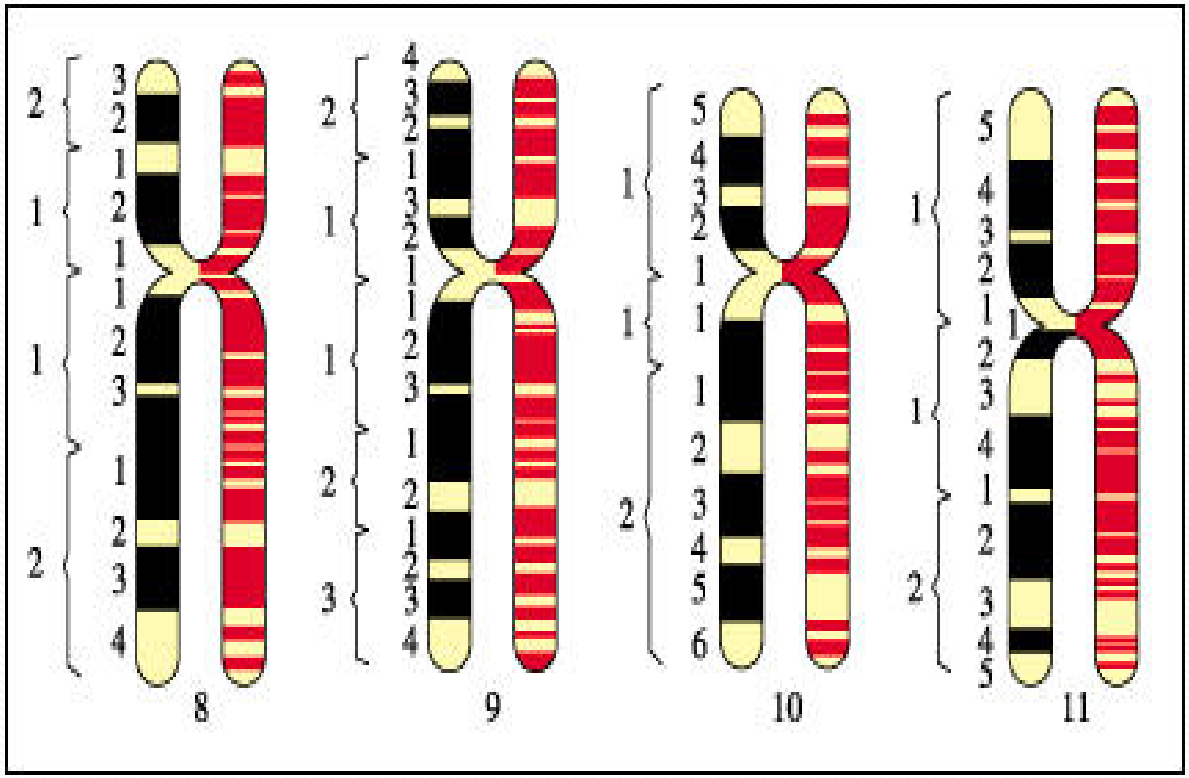
- El fenotipo sexual se caracteriza, sobre todo, por el tipo de gónada presente en el individuo (ovario o testículo).

- Las gónadas se diferencian durante el desarrollo embrionario, por lo tanto comparte características con otros procesos de desarrollo.

- En la actualidad, esta función ha sido asignada al gen SRY (Región determinante del sexo del cromosoma Y), localizado en el cromosoma Y

- A medida que avanzaron las investigaciones, se intuyó que habían otros genes implicados en la determinación del sexo.

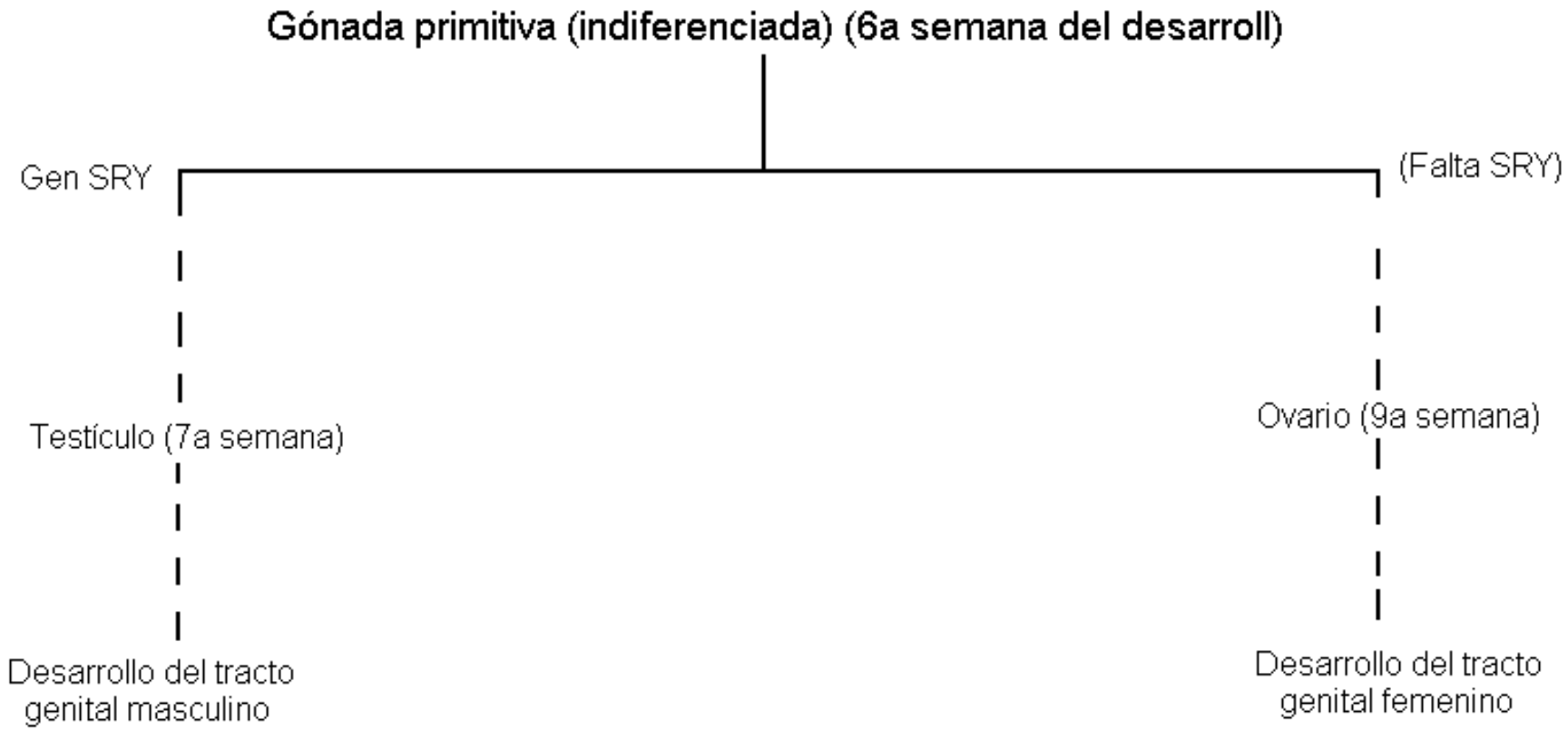
- Se ha postulado la existencia de un gen Z, un factor presente en el cromosoma X que inhibiría el desarrollo testicular y que sería inhibido a su vez por el SRY.


8
9
10
11

- En los hombres normales XY, la expresión del gen SRY conduciría a la expresión del fenotipo masculino por la represión del gen inhibidor Z.

- En la mujeres normales XX, el gen Z inhibiría le determinación masculina.

- Esto explicaría el caso de las personas con genotipo XY y fenotipo femenino o hermafrodita (individuos con tejido ovárico y testicular)


Gónada primitiva (indiferenciada) (6a semana del desarroll)
Gen SRY
(Falta SRY)
Testículo (7a semana)
Ovario (9a semana)
Desarrollo del tracto genital masculino
Desarrollo del tracto genital femenino

- En este caso, el gen Z podría estar duplicado, lo que lo volvería insensible a la acción inhibitoria del SRY.

- En los individuos con genotipo XX y fenotipo masculino, el gen Z podría estar mutado e inactivo y no podría inhibir la diferenciación masculina.

DEFECTOS CONGÉNITOS

- Son alteraciones estructurales o funcionales que están presentes en el momento del nacimiento y pueden manifestarse tanto en los primeros días de vida como en etapas posteriores.

- Pueden tener una base genética o no.

- Los que no son hereditarios, pueden ser consecuencia de factores ambientales durante el desarrollo embrionario.

- Entre las enfermedades que tienen base genética se encuentran las producidas por alteraciones cromosómicas.

- Las que se deben a la alteración de un gen principal.

- Las causadas por alteraciones multifactoriales que incluyen tanto factores genéticos como ambientales.

ANORMALIDADES CROMOSÓMICAS

- Ciertas enfermedades genéticas son causadas por anormalidades en el número o la estructura de los cromosomas y pueden ser detectadas en el cariotipo.

- Cuando los cromosomas homólogos o sus cromátidas no pueden separarse durante la meiosis o la mitosis debido a errores se conoce como no disyunción.

- En la meiosis, la no disyunción da como resultado gametos con uno o más cromosomas faltantes o sobrantes.

- Un gameto con menos cromosomas que el número normal no puede producir un embrión viable pero rara vez una célula con más cromosomas de lo normal puede producir un embrión viable y como resultado un individuo con uno o más cromosomas supernumerarios en cada célula de su cuerpo.

- Los individuos con cromosomas autosómicos adicionales siempre presentan anormalidades generalizadas, excepto aquellos con síndrome de Down, los que no abortan sobreviven pocos meses y los pocos que llegan hasta la madurez tienen retraso mental, esterilidad y anormalidades en el corazón y otros órganos.

- Otras anormalidades visibles en el cariotipo son las deleciones (pérdida de una porción de cromosoma) y las translocaciones (transferencia de un segmento cromosómico a otro no homólogo)

ANORMALIAS DE LOS CROMOSOMAS AUTOSÓMICOS

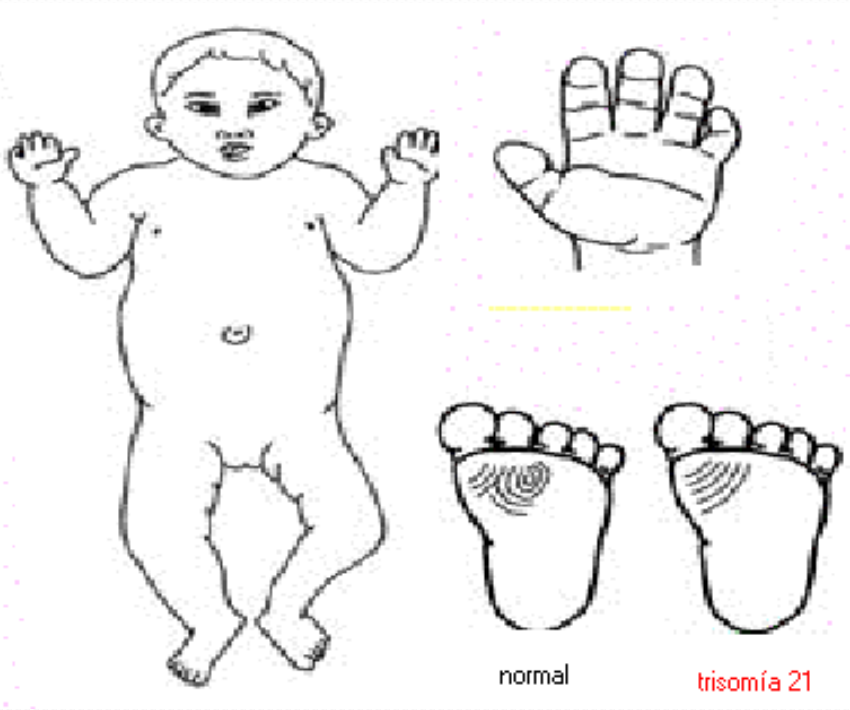
- Una de las condiciones mas comunes de este tipo de anormalidades es el síndrome de Down, que recibió su nombre del médico que lo describió por primera vez.

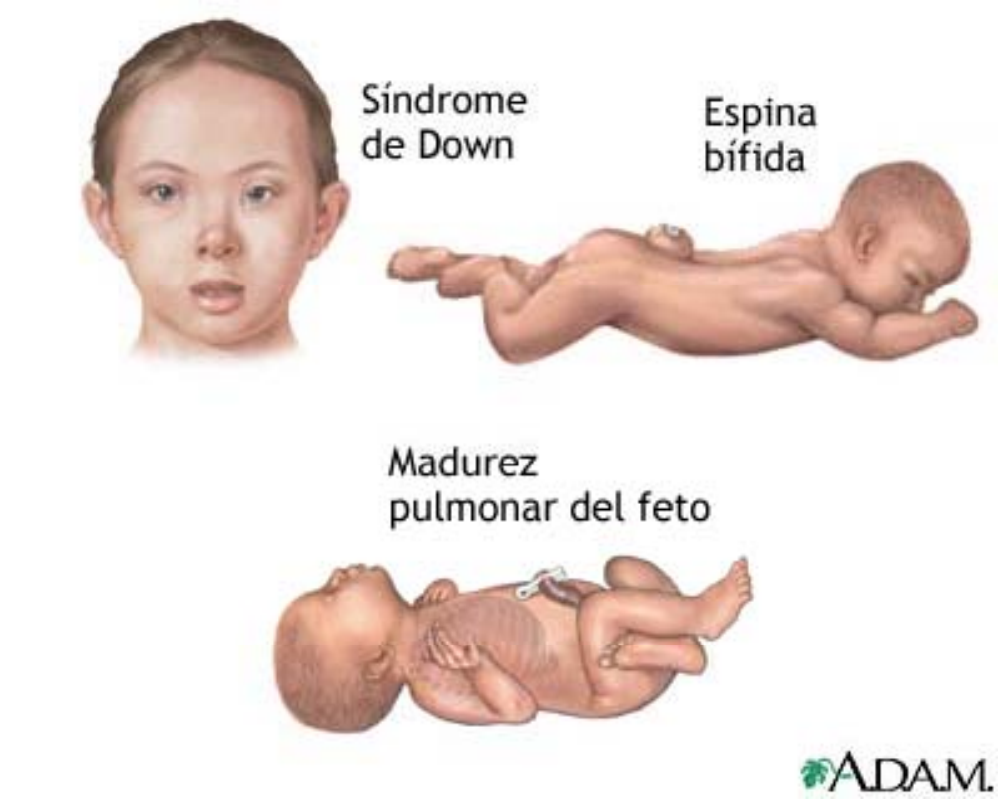
- Dado que involucra mas de un defecto y un grupo de signos con la misma etiología se le conoce como síndrome.

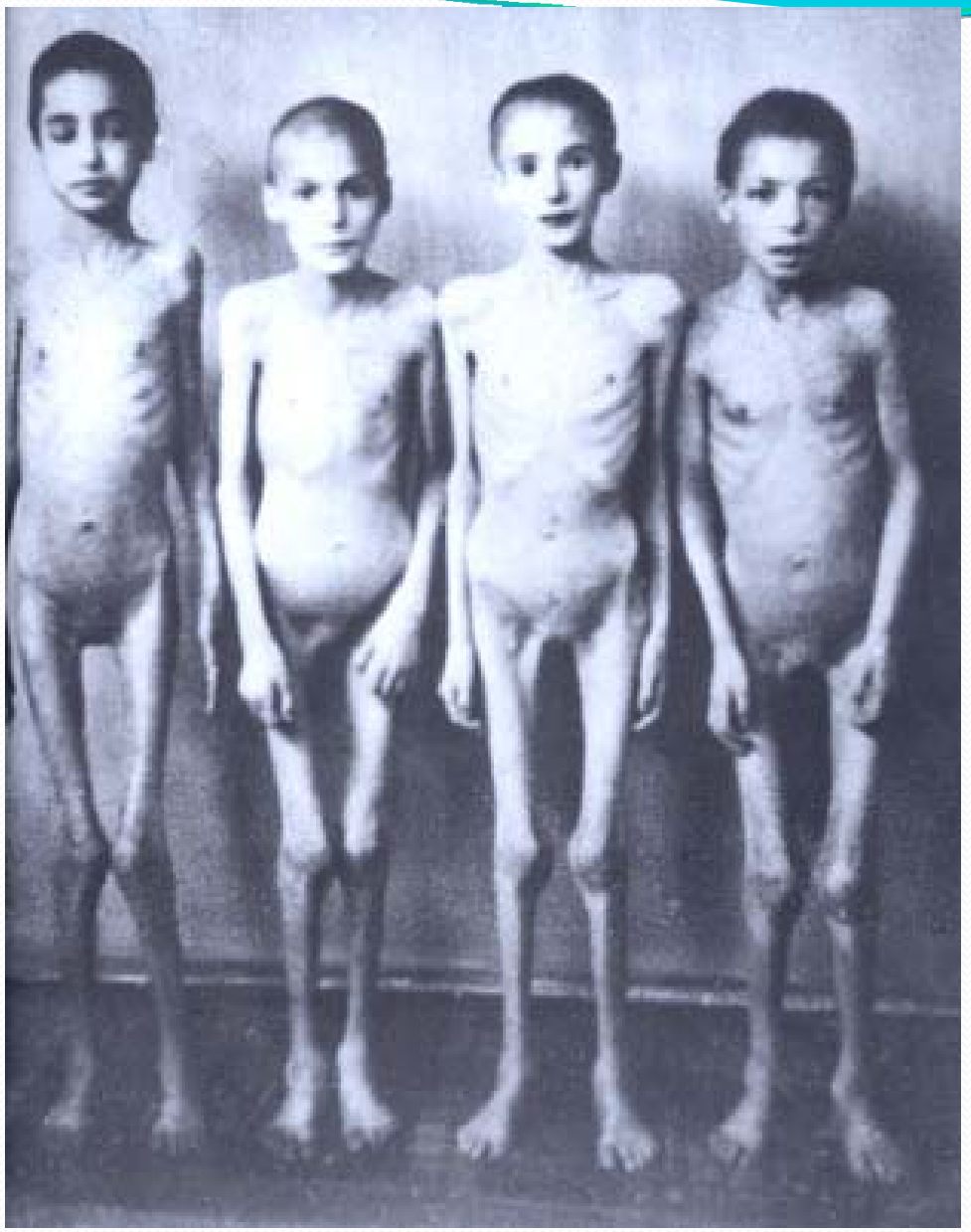
El Síndrome de Down incluye en la mayoría de los casos:

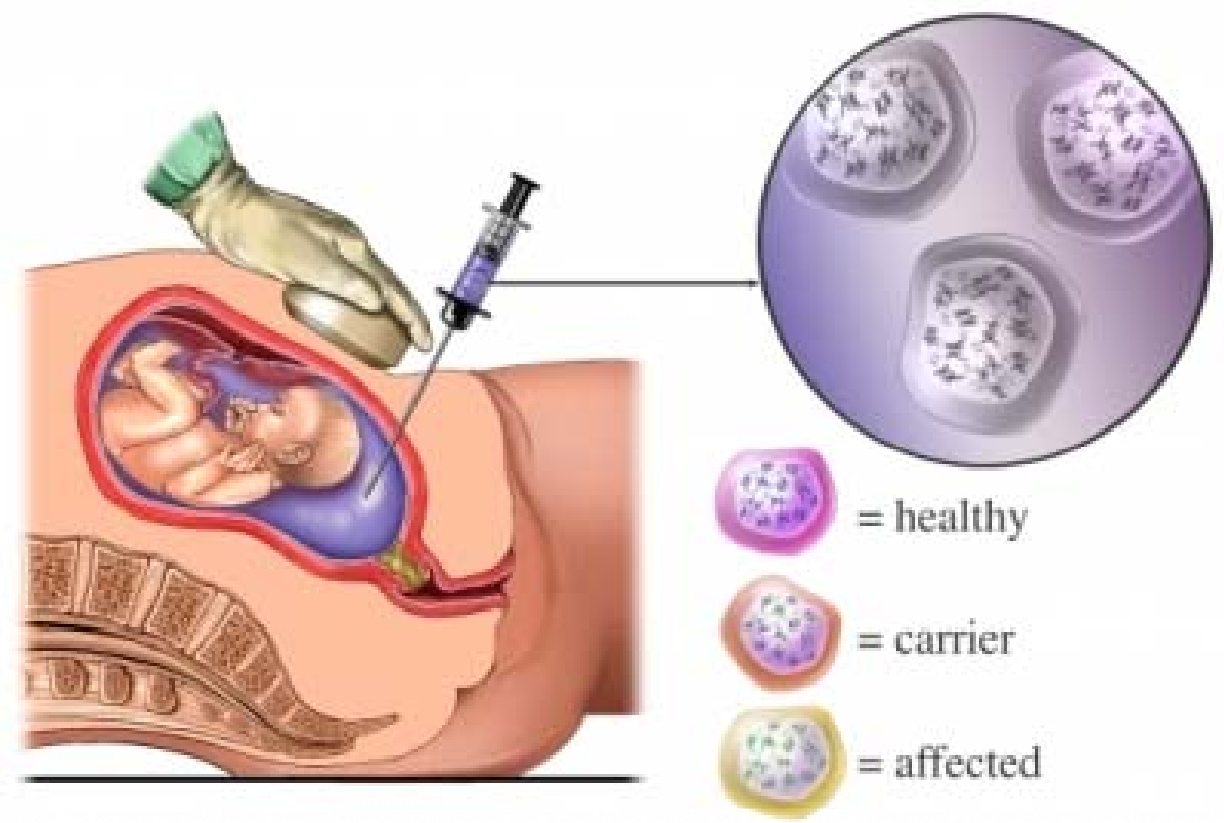
- Cuerpo bajo y macizo.
- Cuello grueso.
- Retraso mental desde leve hasta grave.
- Lengua grande y por tanto defectos en el habla.
- Mayor susceptibilidad a infecciones.
- Anormalidades de corazón y otros órganos.
- Pasada la tercera o cuarta década posible desarrollo de Alzheimer .

Pliegues palmares normales
Pliegue simiano
A.D.A.M.


normal
trisomía 21


Síndrome
de Down
Espina
bífida
Madurez
pulmonar del feto
A.D.A.M.




= healthy
= carrier
= affected

- El síndrome de Down aparece cuando un individuo tiene tres copias del cromosoma 21, en lugar de dos.

- En aproximadamente el 95% de los casos la causa es la no disyunción durante la formación de un gameto progenitor, lo que da como resultado 47 cromosomas con una copia supernumeraria del cromosoma 21 en las células del individuo afectado.

- El Síndrome de Down puede resultar también de una translocación en los cromosomas de uno de los padres, la persona con Síndrome de Down suele tener un tercer cromosoma 21 unido a un cromosoma de mayor tamaño, frecuentemente el cromosoma 14.

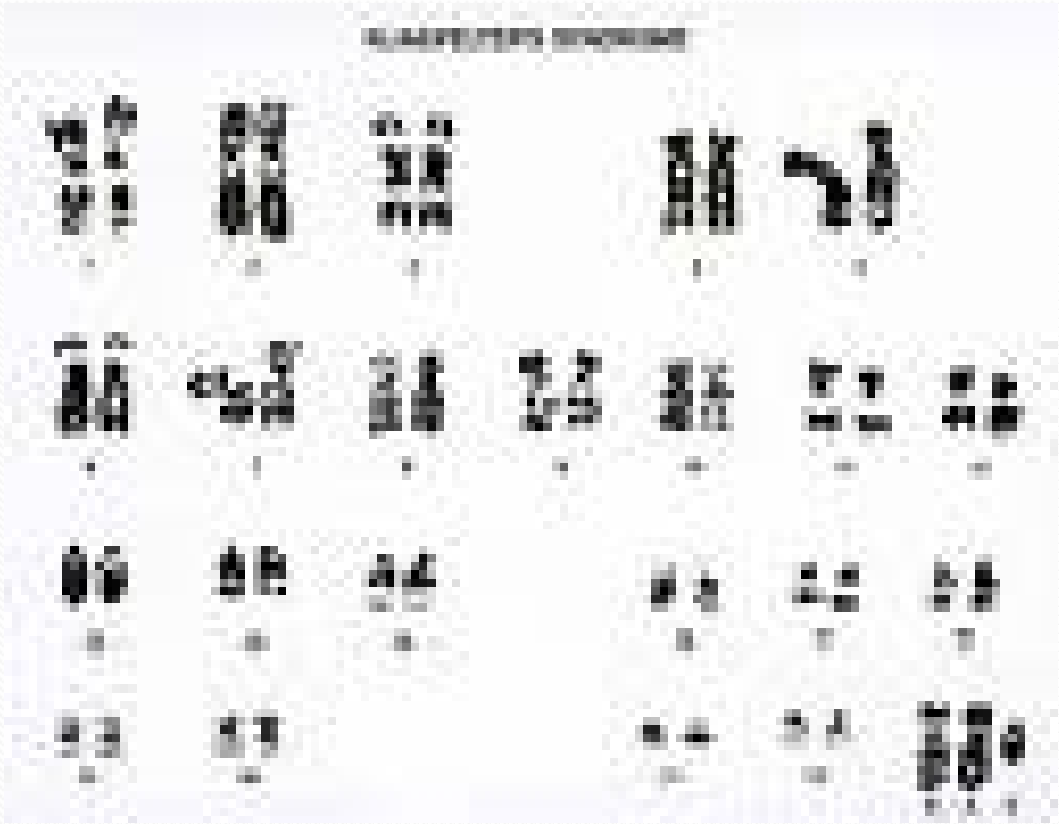
- En este tipo de casos a menudo uno de los progenitores es fenotípicamente normal pero tiene solo 45 cromosomas.

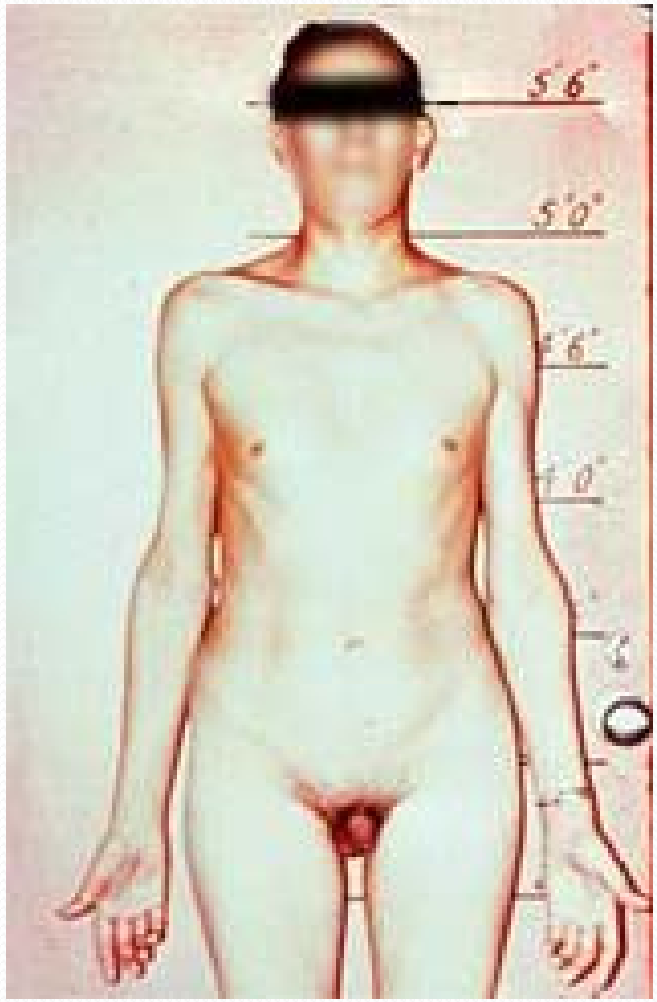
- Durante muchos años se conoce que es más probable que el síndrome de Down y varios otros defectos que involucran la no disyunción ocurran entre niños nacidos de mujeres no jóvenes. Las razones se desconocen.

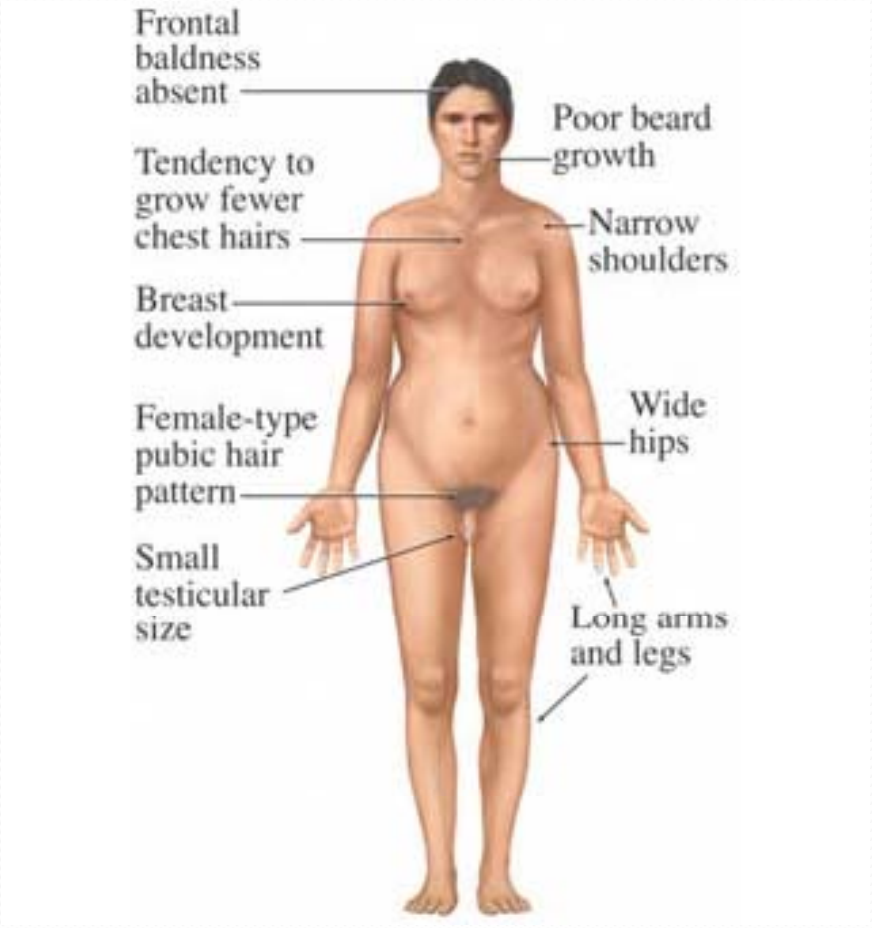
- Aproximadamente en el 25% de los casos de Síndrome de Down debido a no disyunción, el cromosoma supernumerario proviene del padre.

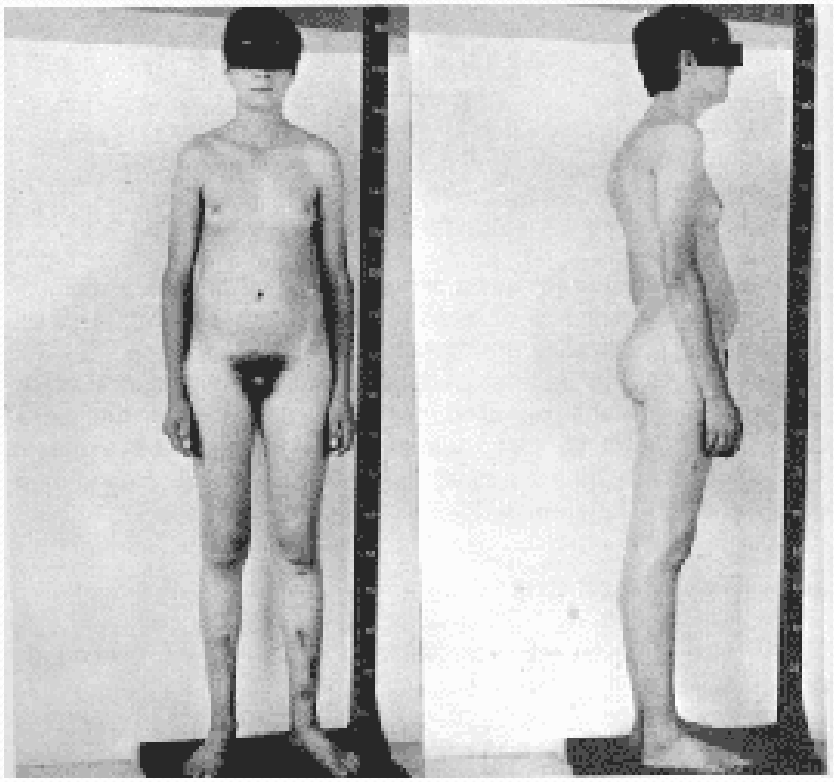
ANORMALIDADES DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

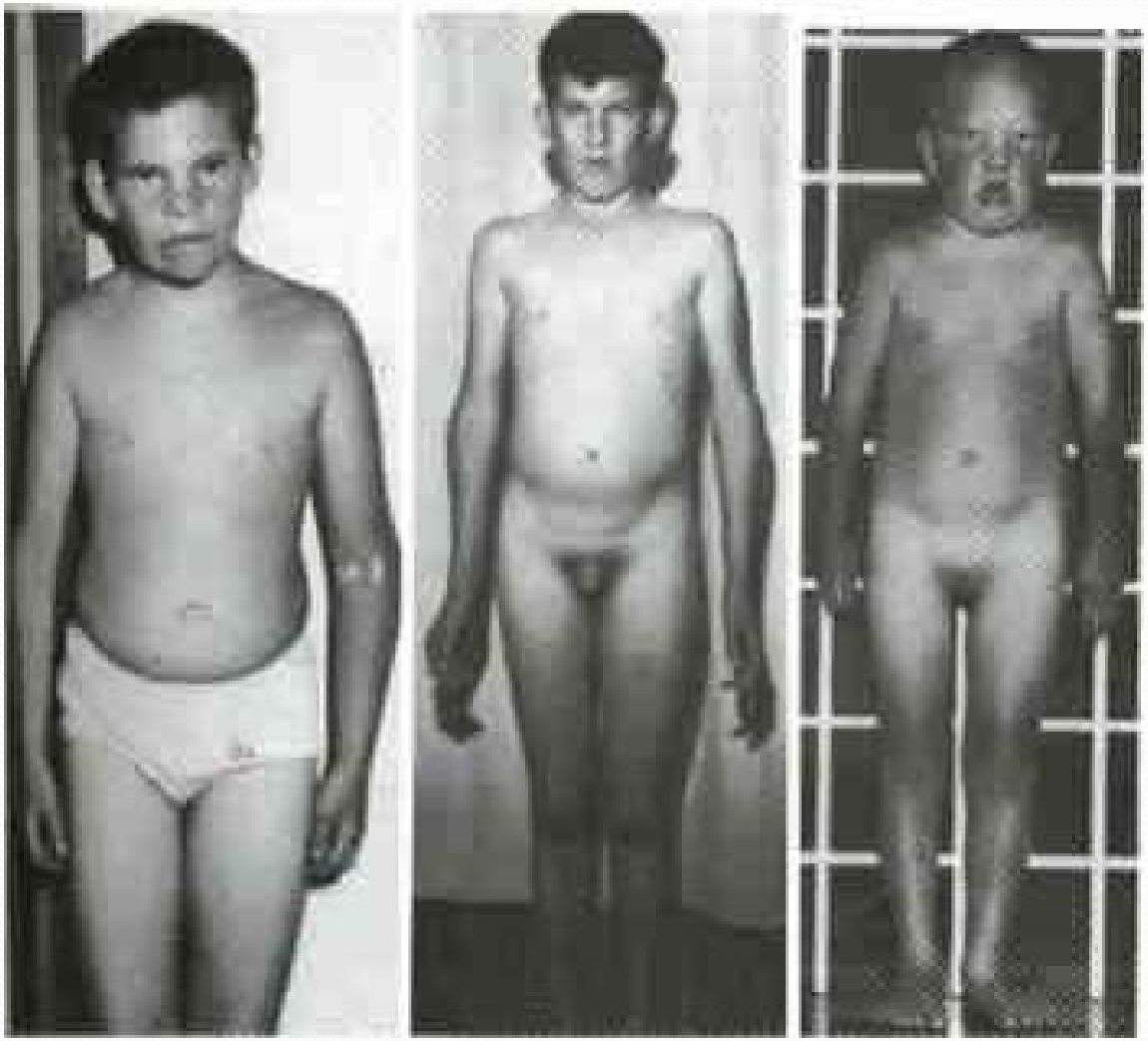
- La no disyunción produce individuos con número anormal de cromosomas sexuales
- Combinación XY en cromosoma 23 produce masculinidad
- Esta masculinidad también puede producirse por otras combinaciones: Síndrome de Klinefelter (XXY) → Hombres con testículos que degeneran lentamente, ginecomastia
- Otras combinaciones producen subdesarrollo sexual

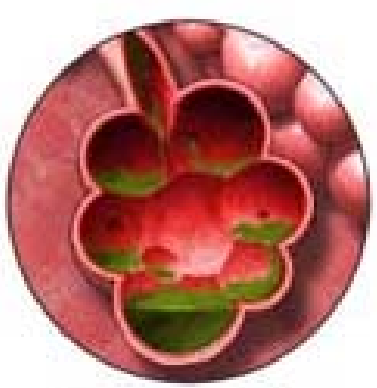



5'6"
5'0"

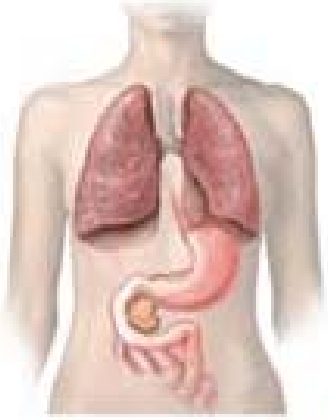

Frontal baldness absent
Poor beard growth
Tendency to grow fewer chest hairs
Narrow shoulders
Breast development
Wide hips
Female-type pubic hair pattern
Small testicular size
Long arms and legs



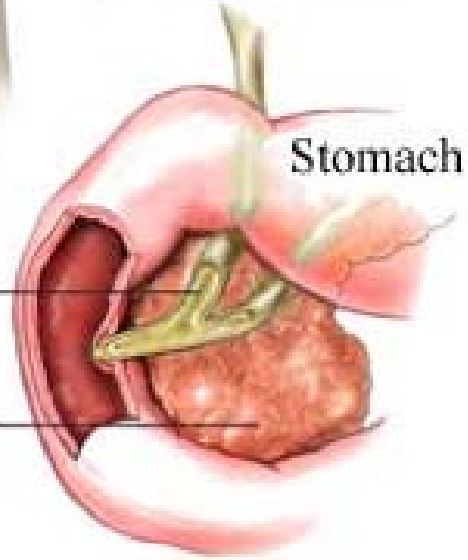


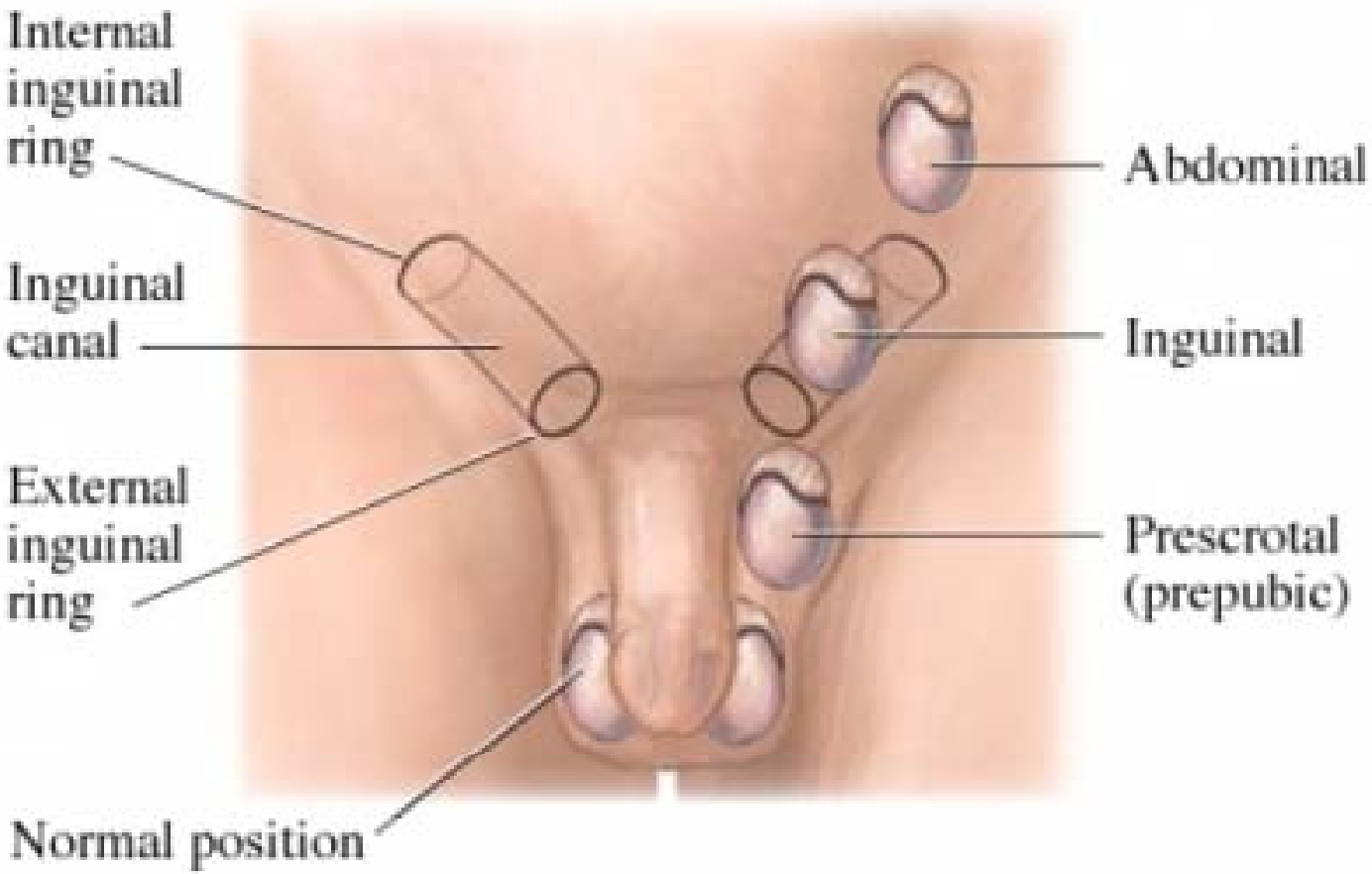


Mucus blocks
air sacs (alveoli)
in the lungs



Mucus blocks
pancreatic ducts




Internal inguinal ring
Inguinal canal
External inguinal ring
Normal position
Abdominal
Inguinal
Prescrotal (prepubic)

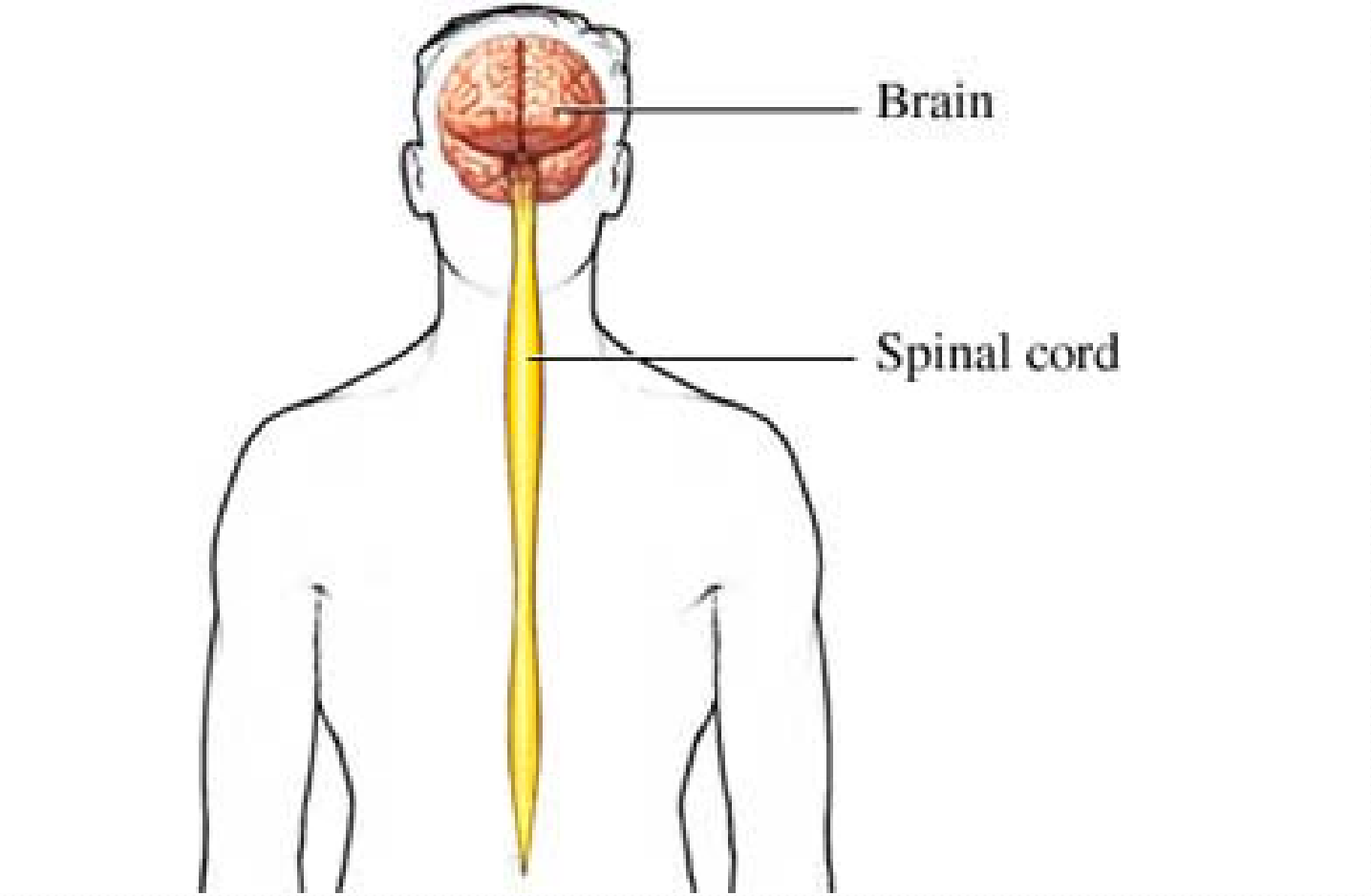
ENFERMEDADES MONOGÉNICAS RECESIVAS

- Se muestran fenotípicamente al unirse 2 alelos recesivos que contienen la misma enfermedad, manifestándose en una misma característica

Fenilcetonuria (PKU)

- Carencia de Fenilalanina hidroxilafta (enzima hepática que convierte la Fen en Tirosina
- Falta o deficiencia de esta enzima produce acumulación de Fen y sus desechos en la sangre y orina
- Son productos dañinos para las células del SN; pueden causar retraso mental profundo
- Causada por un alelo recesivo portador del transtorno

- Síntomas:
  - Bebés con PKU se ven saludables al nacer, pero luego aparecen los síntomas que sin tratamiento producen retraso mental
  - Afectados no aprenden a hablar ni caminar
  - Convulsiones y ataques periódicos
- Tratamiento:
  - Más afectados necesitan hospitalización toda su vida
  - Personas sin tratamiento no sobrepasan los 30 años
  - Desconocido como Fen y sus productos causan los síntomas neurológicos


Brain
Spinal cord

Cómo se realiza el examen

Permite detectar enfermedades que no producen signos visibles en el recién nacido y que pueden ser tratadas eficazmente.

1

Se realiza una punción en el talón del bebé y se extraen unas gotas de sangre.
La muestra debe ser tomada entre las 24 horas y el 7º día después del nacimiento.

2

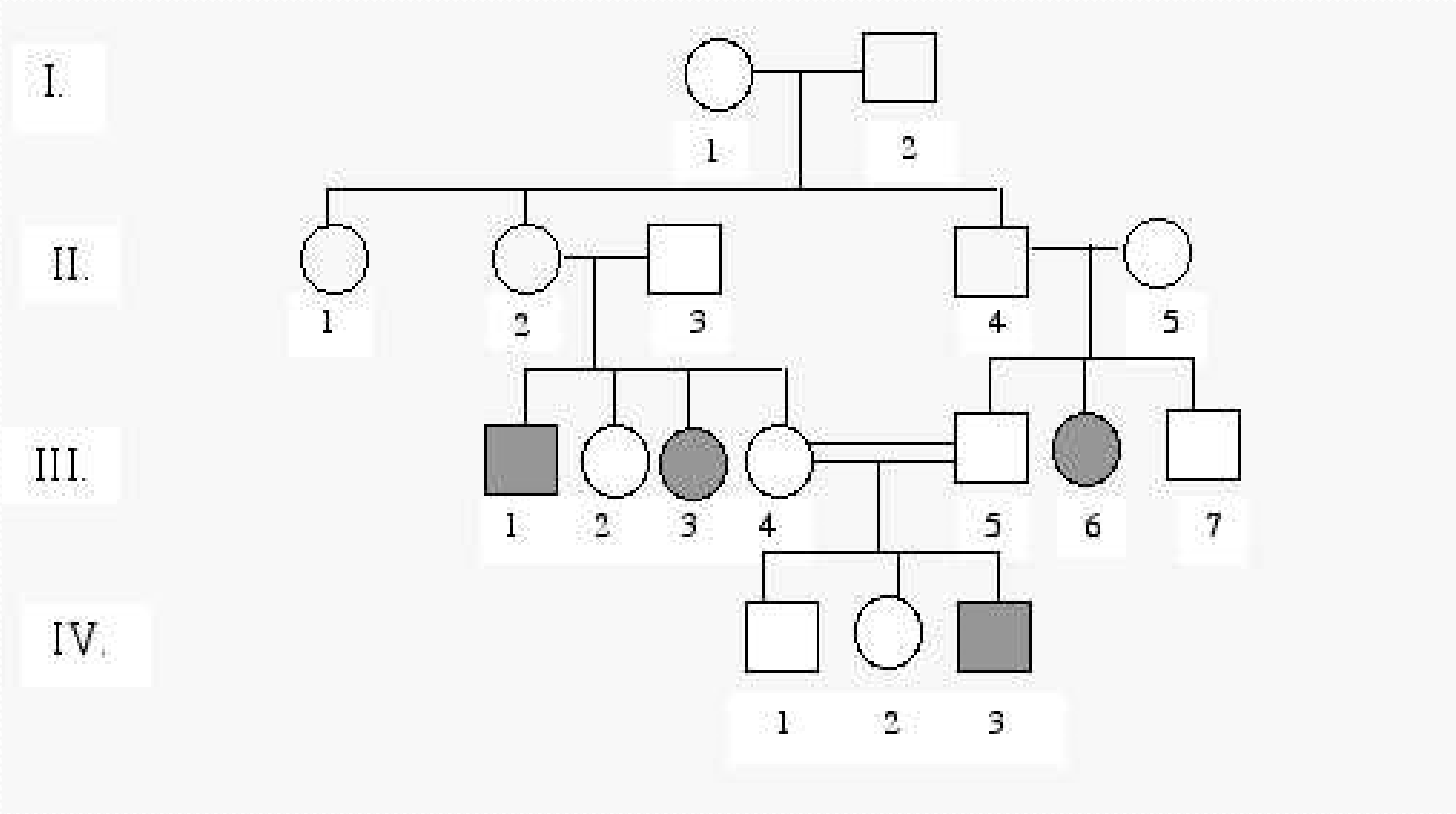
La muestra de sangre se recoge con un papel absorbente especial para uso diagnóstico. Dicho papel, una vez seco, se remite al laboratorio y allí es analizado con instrumental específico para este tipo de pruebas.

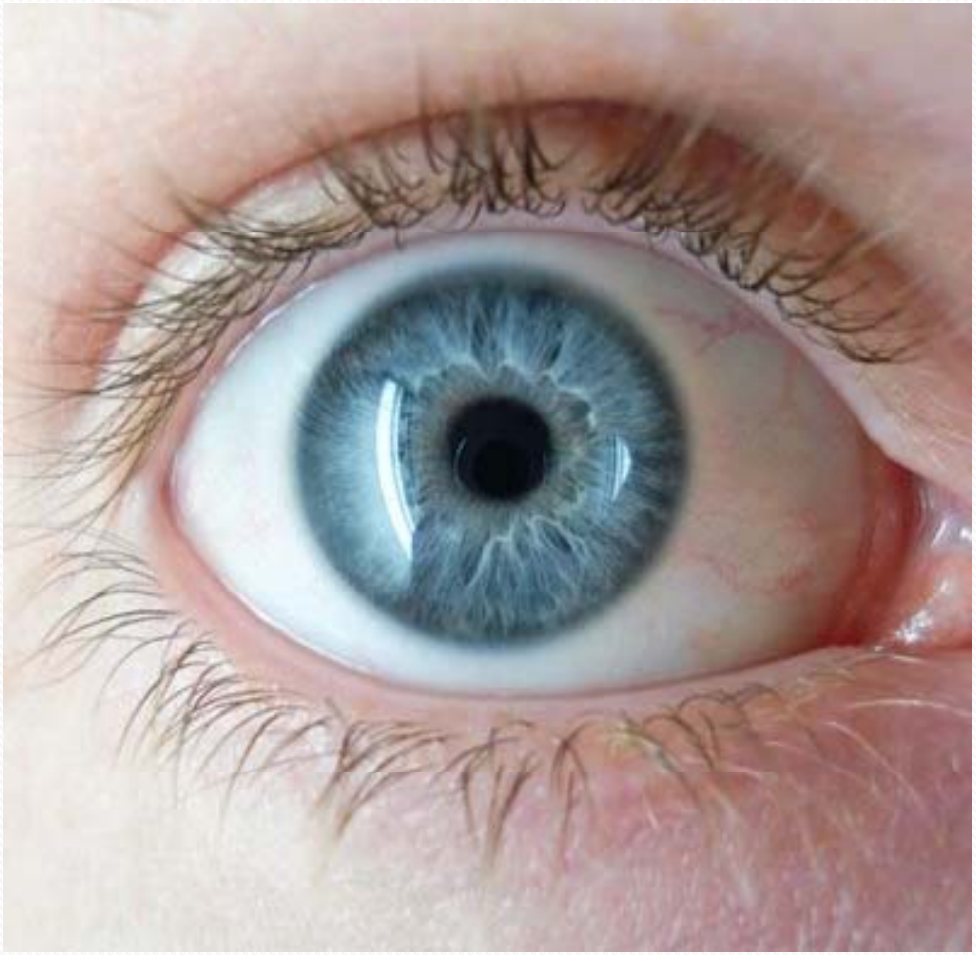
ENFERMEDADES DETECTABLES
CONGENITAS
Fenilcetonuria
Fibrosis quística
Deficiencia de biotinidasa
Galactosemia
Hiperplasia suprarrenal congénita
Hipotiroidismo neonatal
Retinopatía del prematuro
INFECCIOSAS
Sífilis
Chagas

A.D.A.M.

Albinismo

- Carencia de pigmentación en piel, pelo y ojos
- Causado por incapacidad del organismo de producir melanina
- Melanina se produce en células pigmentarias a partir de la tirosina por vía enzimática
- Albinos carecen de enzimas necesarias para producir melanina
- Otros tienen la enzima pero no pueden producir melanina


I.
1
2
II.
1
2
3
4
5
III.
1
2
3
4
5
6
7
IV.
1
2
3

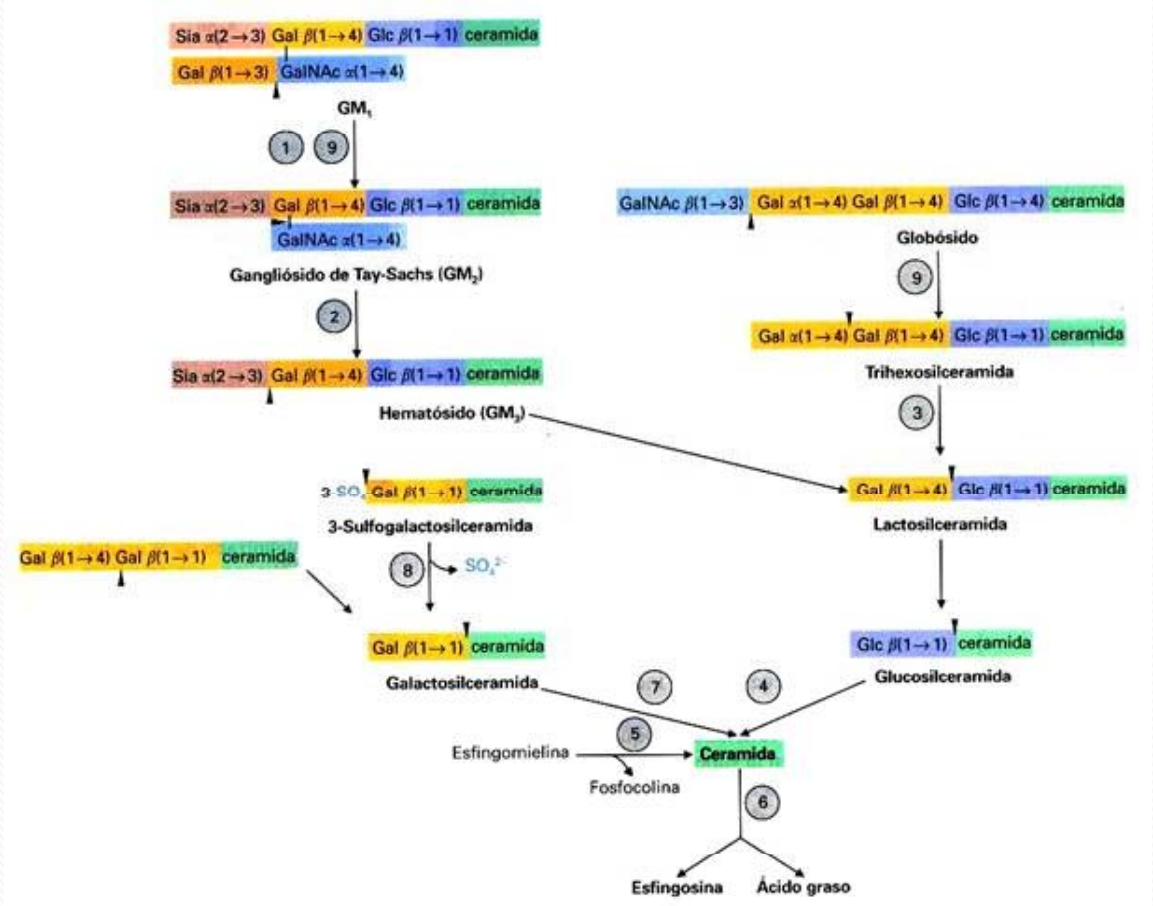


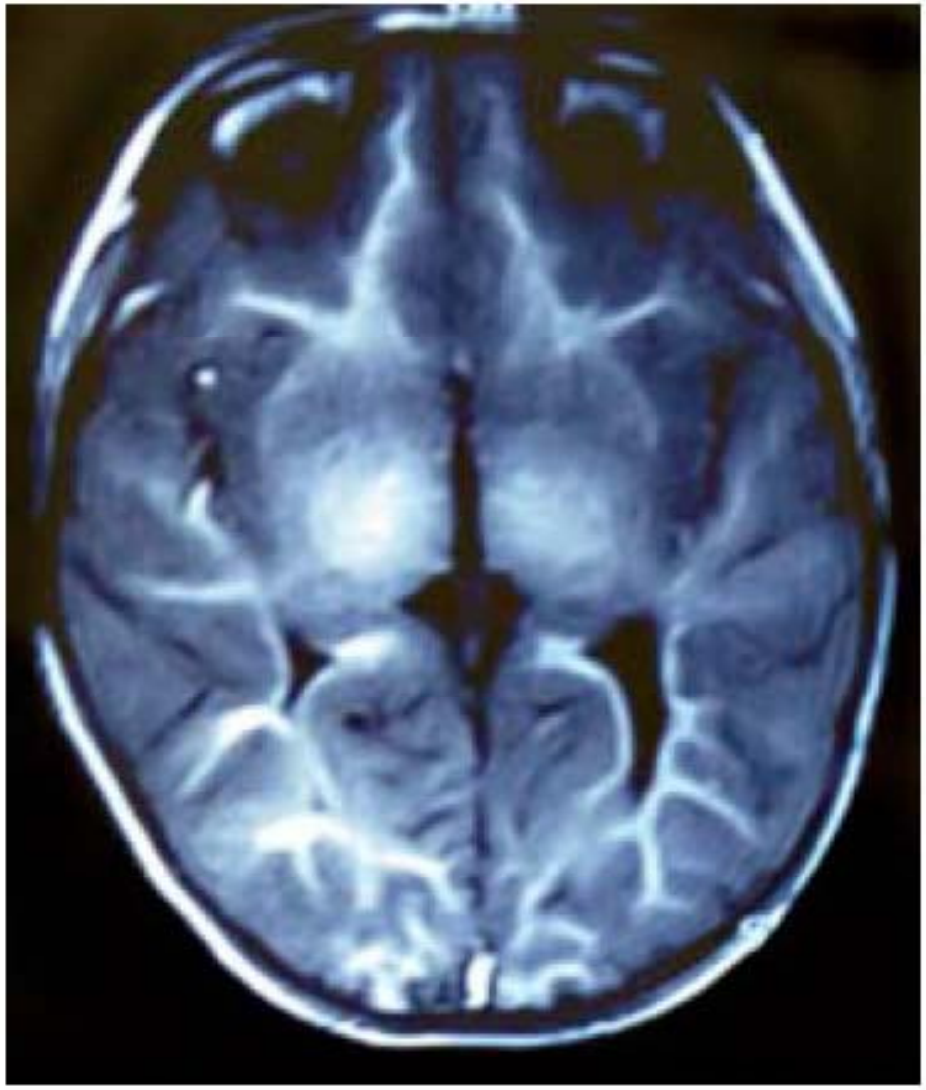
Enfermedad de Tay- Sachs

- Enfermedad autosómica recesiva que produce degeneración del Sistema nervioso
- Síntomas:
  - Normales al nacer, pero a los 8 meses aparecen síntomas de apatía grave
  - Ceguera al primer año
  - Rara vez sobreviven más de 5 años

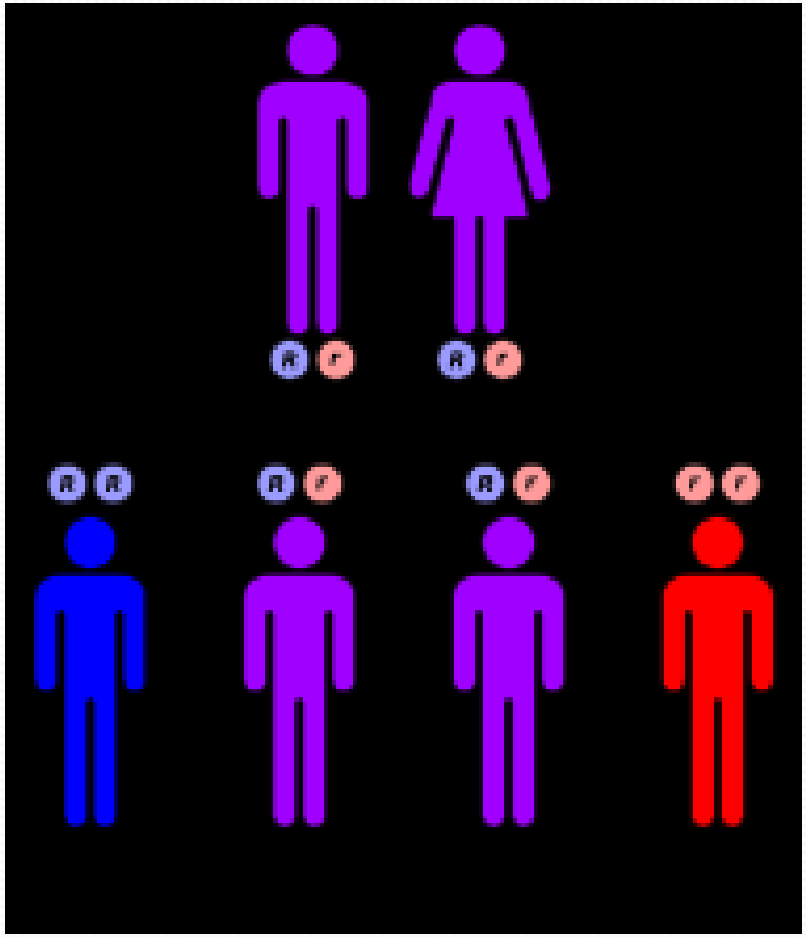
- Causa:
  - Carencia de la acetilhexosaminidasa que degrada al ganglióside GM_2 (lípido de membrana)
  - Acumulación de GM_2 en lisosomas del cerebro produce muerte celular

- No existe tratamiento para este transtorno
- Se da en 1 de cada 300000 nacimientos


Sia α(2→3) Gal β(1→4) Glc β(1→1) ceramida
Gal β(1→3) GalNAc α(1→4)
GM1
1
9
Sia α(2→3) Gal β(1→4) Glc β(1→1) ceramida
GalNAc α(1→4)
Ganglósido de Tay-Sachs (GM2)
2
Sia α(2→3) Gal β(1→4) Glc β(1→1) ceramida
Hematósido (GM3)
3 SO4 Gal β(1→1) ceramida
3-Sulfogalactosilceramida
8
SO4 2-
Gal β(1→4) Gal β(1→1) ceramida
Gal β(1→1) ceramida
Galactosilceramida
7
GalNAc β(1→3) Gal α(1→4) Gal β(1→4) Glc β(1→4) ceramida
Globósido
9
Gal α(1→4) Gal β(1→4) Glc β(1→1) ceramida
Trihexosilceramida
3
Gal β(1→4) Glc β(1→1) ceramida
Lactosilceramida
Glc β(1→1) ceramida
Glucosilceramida
4
5
Esfingomielina
Ceramida
Fosfocolina
6
Esfingosina
Ácido graso



A.D.A.M.


A f
A f
A A
A f
A f
f f

Anemia Falciforme o Drepanocítica

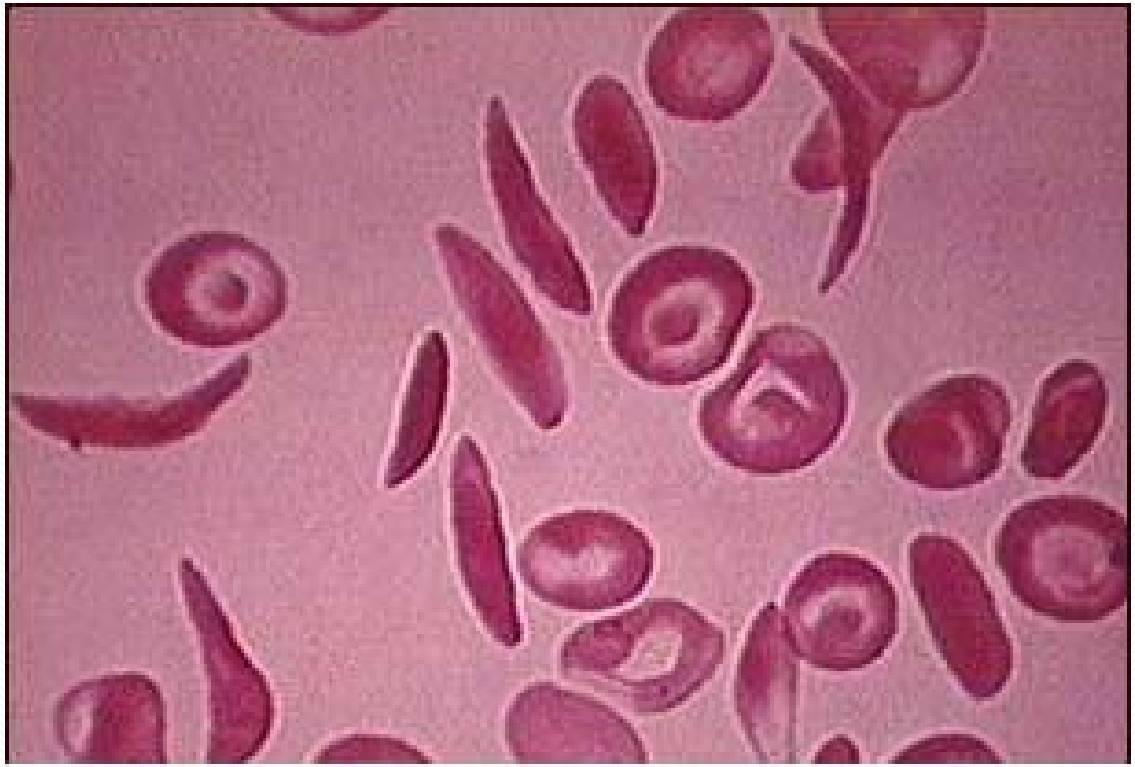
- Se cree que el alelo causante de esta condición se originó en África. Por tanto, es más común en personas de ascendencia africana
- Causas:
- Sustitución de un único aminoácido en la cadena beta de la molécula de hemoglobina
- La Hemoglobina de la anemia falciforme se vuelve insoluble y forma ramilletes de fibras rígidas, cuando la concentración de O_2

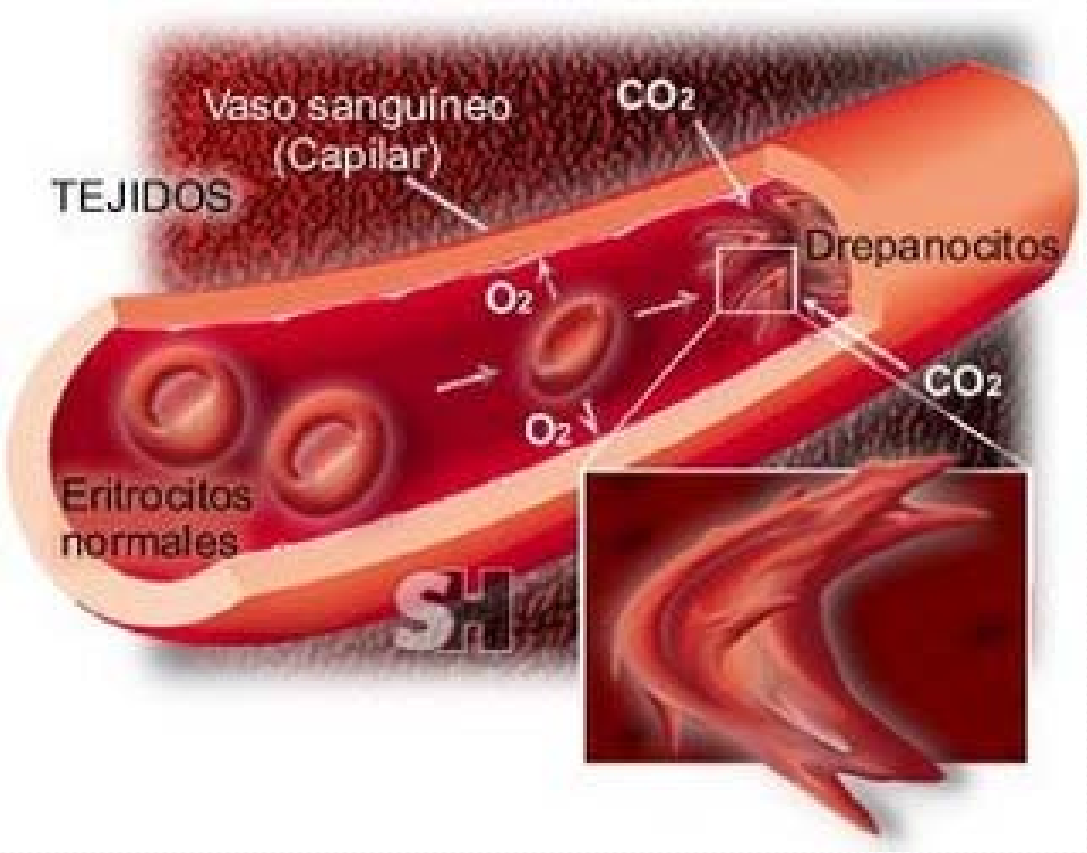
- Fibras rígidas distorsionan forma de eritrocitos volviéndolos frágiles. Degradación prematura de los eritrocitos produce anemia
- Aumento de rigidez de eritrocitos hace difícil su tránsito por los pequeños vasos sanguíneos
- Bloqueo de vasos sanguíneos en articulaciones y órganos vitales es doloroso y amenaza la vida

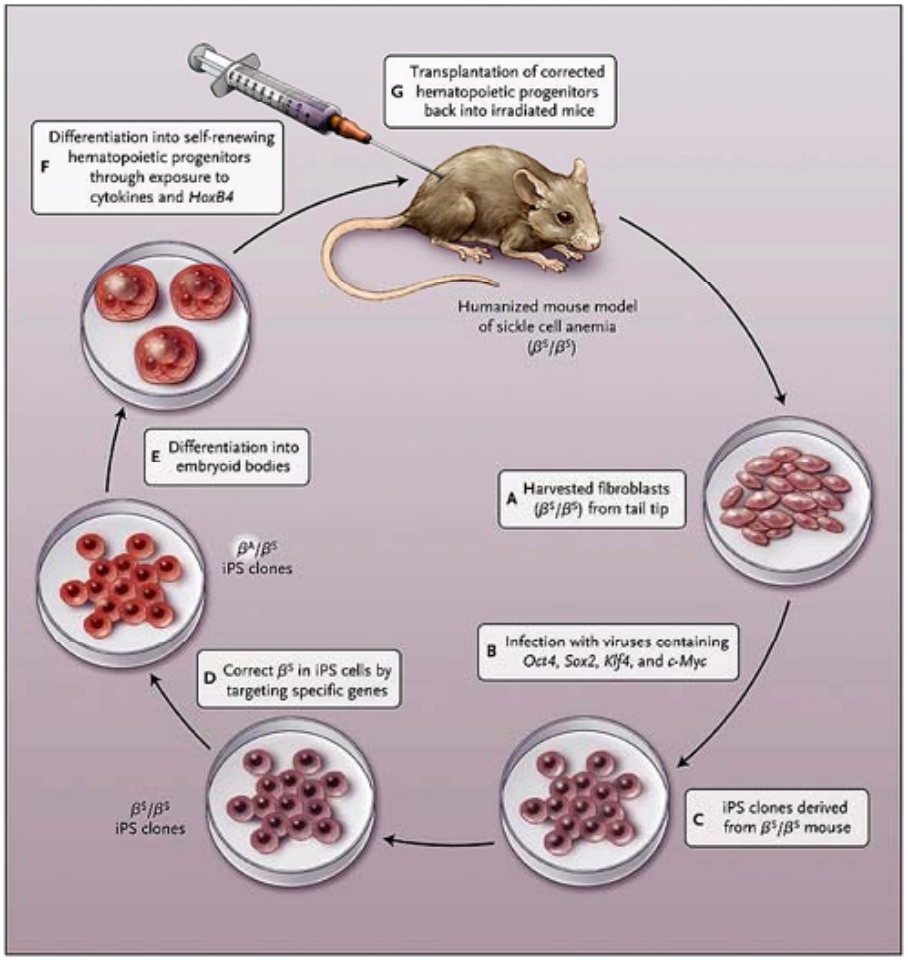
- Suele ser asintomática, pero su hemoglobina posee iguales cantidades de cadenas beta normales y anormales
- No existe tratamiento efectivo
- La hemoglobina es polimórfica: pueden presentarse en más de una variante por cambios de secuencia de sus aminoácidos
- Cerca de 20 variantes afectan funcionalmente a la Hemoglobina, pero solo una produce la Anemia falciforme

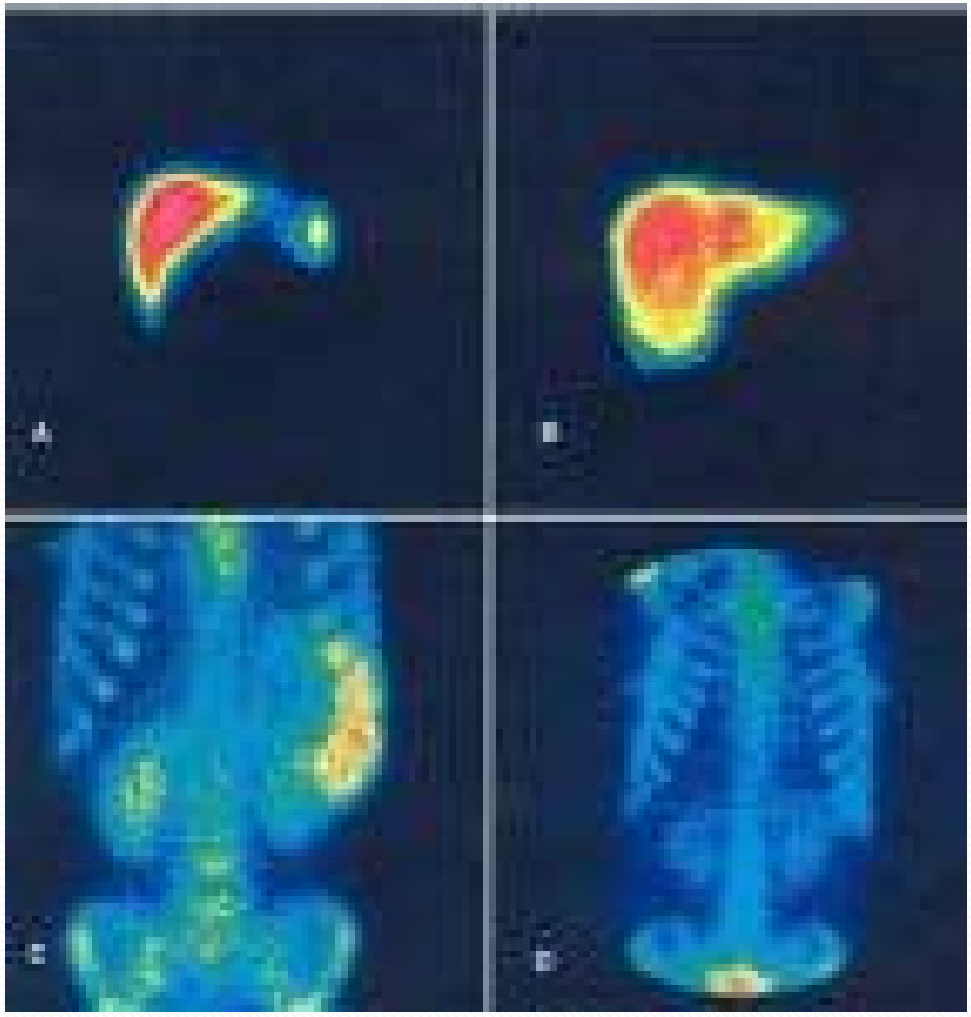
Normal red blood cell

Sickled red blood cell




Vaso sanguíneo
(Capilar)
TEJIDOS
CO_2
Drepanocitos
O_2
O_2
CO_2
Eritrocitos
normales


G Transplantation of corrected hematopoietic progenitors back into irradiated mice
F Differentiation into self-renewing hematopoietic progenitors through exposure to cytokines and HoxB4
Humanized mouse model of sickle cell anemia (β^S/β^S)
A Harvested fibroblasts (β^S/β^S) from tail tip
B Infection with viruses containing Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc
C iPS clones derived from β^S/β^S mouse
D Correct β^S in iPS cells by targeting specific genes
β^S/β^S iPS clones
E Differentiation into embryoid bodies
β^A/β^S iPS clones



Soy un ser humano
tengo sentimientos
Soy útil
y puedo producir
No seré un estorbo

Construcción del cementerio municipal