



**RAFAEL OLIVA
FRANCISCA BALLESTA
JOSEP ORIOLA
JOAN CLÀRIA**

GENÈTICA MÈDICA



DÍAZ DE SANTOS

UBe

GENÈTICA MÈDICA

**RAFAEL OLIVA
FRANCISCA BALLESTA
JOSEP ORIOLA
JOAN CLÀRIA**



Publicacions i Edicions



UNIVERSITAT DE BARCELONA



ÍNDICE

PRESENTACIÓN	21
CAPÍTULO 1. CONCEPTO E HISTORIA DE LA GENÉTICA	23
<i>R. Oliva y J. Oriola</i>	
1.1. La ciencia de la Genética	23
1.1.1. Breve historia de la Genética	23
1.1.2. Mendel	26
1.2. Ámbitos de la genética	28
1.2.1. Genética humana	28
1.2.2. Genética médica	28
1.2.3. Genética molecular	30
1.2.4. Citogenética	30
1.2.5. Genética bioquímica	30
1.2.6. Genética clínica	31
1.2.7. Otros ámbitos de la genética	32
1.3. Fenotipo y genotipo	32
1.4. Frecuencia de las enfermedades con base genética	32
1.4.1. Enfermedades monogénicas	32
1.4.2. Alteraciones cromosómicas	33
1.4.3. Enfermedades multifactoriales	33
1.5. Aspectos actuales, organizativos y económicos en la genética médica	33
1.6. Consulta de bases de datos de genética, textos y búsqueda de información en Internet	34
1.7. Competencias que han de tener los licenciados en medicina en cuanto a la formación en genética médica	35
1.7.1. Preámbulo	35
1.7.2. Competencias médicas generales, esenciales en la Genética Médica ...	36
1.7.3. Conocimientos específicos en la Genética Médica	36
1.7.4. Habilidades específicas	38
1.7.5. Conductas específicas	39
Bibliografía	39

CAPÍTULO 2. GENOMA HUMANO Y ESTRUCTURA Y EXPRESIÓN DE LOS GENES	41
<i>R. Oliva, J. Oriola y J. Clària</i>	
2.1. Composición del genoma humano	41
2.2. Genoma nuclear y genoma mitocondrial. Nomenclatura de los cromosomas ..	43
2.3. Organización de la secuencia del genoma y número de genes	44
2.4. Estructura de los genes. Exones. Intrones. Transcripción. <i>Splicing</i>	46
2.5. Traducción. Código genético	48
2.6. Regulación de la expresión génica	49
Bibliografía	52
 CAPÍTULO 3. REPLICACIÓN, RECOMBINACIÓN Y MUTACIÓN DEL GENOMA .	55
<i>R. Oliva y J. Clària</i>	
3.1. Ciclo celular. Mitosis. Replicación del DNA	56
3.2. Recombinación	56
3.2.1. Meiosis. Recombinación meiótica	56
3.2.2. Consecuencias de la recombinación no homóloga	58
3.2.3. Concepto de ligamiento	58
3.3. Mutación del genoma	62
3.3.1. Tipos de mutaciones y frecuencia	62
3.3.2. Mecanismos de las mutaciones génicas	63
3.3.3. Tasa de mutación	68
3.3.4. Nomenclatura de las mutaciones	68
3.3.5. Efectos de las mutaciones	68
Bibliografía	70
 CAPÍTULO 4. BASES METODOLÓGICAS DEL ANÁLISIS GENÉTICO MOLECULAR	71
<i>R. Oliva y J. Clària</i>	
4.1. Aislamiento de ácidos nucleicos	71
4.2. Enzimas de restricción	71
4.3. Generación de recombinantes	73
4.4. Clonación molecular	74
4.5. Electroforesis de ácidos nucleicos	75
4.6. Hibridación molecular	76
4.7. Análisis Southern	77
4.8. Síntesis de oligonucleótidos	77
4.9. PCR	77
4.10. Secuenciación del DNA	78
4.11. Microarrays y DNA chips	81
Bibliografía	81

CAPÍTULO 5. ESTADO ACTUAL DE LA INFORMACIÓN DISPONIBLE DEL GENOMA HUMANO	83
<i>R. Oliva y J. Clària</i>	
5.1. El proyecto genoma	83
5.2. Resultados e información disponible derivados del análisis del genoma	84
5.3. Aplicaciones para la investigación	85
5.4. Aplicaciones médicas y clínicas	86
5.5. Consulta de bases de datos de información genómica y de expresión de genes	88
5.6. OMIM: On Line Mendelian Inheritance In Man	88
Bibliografía	91
 CAPÍTULO 6. PATRONES DE HERENCIA MONOGÉNICA	93
<i>R. Oliva</i>	
6.1. Árbol genealógico	93
6.2. Herencia autosómica dominante. Reconocimiento. Riesgos de transmisión ...	94
6.3. Herencia autosómica recesiva: Reconocimiento y transmisión	96
6.4. Herencia ligada al X. Reconocimiento. Riesgos de transmisión	97
6.5. Herencia ligada al Y. Riesgos de transmisión	98
6.6. Concepto de heterogeneidad	98
6.6.1. Heterogeneidad alélica	98
6.6.2. Heterogeneidad de locus (o no alélica)	98
Bibliografía	99
 CAPÍTULO 7. ASPECTOS DE LA EXPRESIÓN FENOTÍPICA Y PATRONES NO CLÁSICOS DE HERENCIA MONOGÉNICA	101
<i>R. Oliva y F. Ballesta</i>	
7.1. Penetrancia	101
7.2. Expresividad	101
7.3. Edad de inicio	102
7.4. Pleiotropía	102
7.5. Fenotipos influidos por el sexo	103
7.6. Herencia mitocondrial	103
7.7. Mosaicismo somático. Mosaicismo germinal	105
7.8. Impronta genómica: síndromes de Prader-Willi (OMIM#176270) y de Angelman (OMIM#105830)	105
7.9. Disomía uniparental	106
7.10. Inactivación del cromosoma X	108
7.11. Mutaciones dinámicas	109
7.12. Factores modificadores de la expresión	109
Bibliografía	110

CAPÍTULO 8. LOS GENES EN LAS POBLACIONES	113
<i>R. Oliva</i>	
8.1. La población humana	113
8.2. Diversidad de la secuencia del DNA en el contexto de la población	114
8.2.1. Índice de heterocigosidad	114
8.2.2. Bloques haplotípicos	114
8.2.3. Relación entre fenotipo, genotipo y frecuencia génica	114
8.2.4. Ley de Hardy-Weinberg	115
8.2.5. Equilibrio Hardy-Weinberg	115
8.3. Factores que modifican el equilibrio Hardy-Weinberg y sus consecuencias	116
8.3.1. Unión no aleatoria. Estratificación, unión dirigida, consanguinidad	116
8.3.2. Selección natural	118
8.3.3. Deriva génica, cuellos de botella, efecto fundador	120
8.3.4. Flujo génico. Migración	121
8.4. Aplicaciones de la Ley de Hardy-Weinberg. Cálculo de riesgos	122
8.5. Medida de las tasas de mutación en la especie humana	123
8.6. Influencia de la medicina en la frecuencia de alelos	124
Bibliografía	124
 CAPÍTULO 9. EXPLORACIÓN EN GENÉTICA CLÍNICA. DISMORFOLOGÍA	127
<i>F. Ballesta y R. Oliva</i>	
9.1. Introducción	127
9.2. Premisas y dificultades para el diagnóstico en genética clínica	127
9.3. Árbol genealógico e interrogatorio familiar	128
9.4. Exploración física en genética clínica	129
9.5. Exámenes complementarios	129
9.6. Dismorfología	129
9.7. Grupos de trastornos morfológicos	130
9.8. Clasificación de los trastornos morfológicos	131
9.8.1. Atendiendo a su gravedad	131
9.8.2. Atendiendo a su localización	131
9.8.3. Atendiendo a sus asociaciones	131
9.8.4. Atendiendo a su número	132
9.8.5. Atendiendo a su cronología	133
9.8.6. Atendiendo a su etiología	133
9.9. Exploración física en Dismorfología	134
9.10. Pautas para el diagnóstico sindrómico	135
9.11. Embriopatías	137
9.12. Resumen	138
Bibliografía	138

CAPÍTULO 10. BASES METODOLÓGICAS DE LOS ESTUDIOS CITOGENÉTICOS. LOS CROMOSOMAS HUMANOS	139
<i>F. Ballesta y R. Oliva</i>	
10.1. Los cromosomas humanos. Series haploide y diploide	139
10.2. El cariotipo humano normal	140
10.2.1. Concepto de cariotipo	140
10.2.2. Métodos de obtención	141
10.2.3. Identificación cromosómica. Bando (« <i>banding</i> ») cromosómico	142
10.2.4. Ideograma	143
10.3. Citogenética molecular	144
10.4. Cromosoma Y	145
10.5. Cromosoma X. Lyonización	146
10.6. Polimorfismos cromosómicos	146
10.7. Cromosomas en meiosis	147
10.8. Comportamiento de los cromosomas normales durante la división celular ...	147
Bibliografía	148
 CAPÍTULO 11. ALTERACIONES CROMOSÓMICAS. CONSECUENCIAS CLÍNICAS	149
<i>F. Ballesta, A. Carrió y R. Oliva</i>	
11.1. Alteraciones numéricas	149
11.2. Alteraciones morfológico-estructurales	150
11.3. Comportamiento meiótico de los reordenamientos cromosómicos equilibrados	153
11.3.1. Traslocaciones recíprocas	153
11.3.2. Traslocaciones robertsonianas	155
11.3.3. Inversiones	156
11.4. Riesgo de descendencia con desequilibrio cromosómico en los portadores de reordenamientos cromosómicos equilibrados	157
11.4.1. Traslocaciones recíprocas	157
11.4.2. Traslocaciones robertsonianas	158
11.4.3. Inversiones paracéntricas	159
11.4.4. Inversiones pericéntricas	159
11.5. Autosomopatías	160
11.6. Gonosomopatías (alteraciones de los cromosomas sexuales)	164
11.6.1. Síndrome de Turner o monosomía X	164
11.6.2. Aumentos de gonosomas X en la mujer	165
11.6.3. Síndrome de Klinefelter	166
11.6.4. Alteraciones del gonosoma Y	166
11.6.5. Translocaciones de los gonosomas	167
11.6.6. Microdeleciones del X	167
Bibliografía	168

CAPÍTULO 12. DETERMINACIÓN DEL SEXO, DESARROLLO EMBRIONARIO Y ALTERACIONES ASOCIADAS AL FALLO REPRODUCTIVO	169
<i>R. Oliva y F. Ballesta</i>	
12.1. Determinación del sexo y diferenciación sexual	169
12.1.1. Cromosomas sexuales	169
12.1.2. Gen SRY y determinación del sexo	169
12.1.3. Diferenciación de la gónada primitiva	171
12.1.4. Estados intersexuales	172
12.1.5. Receptor de andrógenos	176
12.1.6. Hiperplasia suprarrenal congénita	176
12.1.7. Fenotipo sexual y criterios de asignación del sexo	176
12.2. Esterilidad/Infertilidad	176
12.2.1. Esterilidad/Infertilidad en el hombre	178
12.2.2. Esterilidad/Infertilidad en la mujer	180
12.3. Genes implicados en el desarrollo embrionario y fetal. Principales alteraciones	181
Bibliografía	184
CAPÍTULO 13. ENFERMEDADES LIGADAS AL CROMOSOMA X	185
<i>R. Oliva y F. Ballesta</i>	
13.1. Herencia y enfermedades ligadas al cromosoma X	185
13.2. Alteraciones de la visión al color	187
13.3. Síndrome del cromosoma X frágil	188
13.4. Hemofilia A	189
13.5. Distrofia muscular de Duchenne	190
13.6. Síndrome de Aarskog	191
13.7. Herencia dominante ligada al X: <i>Incontinentia pigmenti</i> y síndrome de Rett .	191
Bibliografía	192
CAPÍTULO 14. ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS DOMINANTES	193
<i>R. Oliva, J. Oriola y F. Ballesta</i>	
14.1. Herencia y enfermedades autosómicas dominantes	193
14.2. Enfermedad de Alzheimer familiar presenil	195
14.2.1. Edad de inicio y agregación familiar	195
14.2.2. Genes APP, presenilina 1 (PS1) y PS2	196
14.2.3. Gen APOE y otros factores de riesgo	197
14.2.4. Estudios genéticos en los casos familiares preseniles de la enfermedad de Alzheimer en la población española	197
14.2.5. Utilidad de los análisis moleculares en los casos preseniles familiares de la enfermedad de Alzheimer	199

14.3.	Enfermedad de Huntington	201
14.4.	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2)	202
14.4.1.	Protooncogén RET	203
14.5.	Hipercolesterolemia familiar	204
14.6.	Síndrome de Marfan	205
14.7.	Neurofibromatosis	206
14.7.1.	Neurofibromatosis tipo 1	206
14.7.2.	Neurofibromatosis tipo 2	207
	Bibliografía	208
CAPÍTULO 15. ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS		211
<i>R. Oliva y J. Oriola</i>		
15.1.	Características de las enfermedades autosómicas recesivas	211
15.2.	Hemocromatosis hereditaria	212
15.2.1.	Descubrimiento del gen y de las mutaciones responsables	214
15.2.2.	Mecanismo patogénico	215
15.2.3.	Clínica	216
15.2.4.	Prevalencia y herencia	216
15.2.5.	Diagnóstico	217
15.2.6.	Tratamiento	217
15.2.7.	Prevención	217
15.3.	Fibrosis quística	218
15.4.	Déficit de 21-hidroxilasa (hiperplasia suprarrenal congénita)	219
15.4.1.	Estructura del gen CYP21	221
15.4.2.	Mutaciones del gen CYP21	221
15.4.3.	Relación genotipo-fenotipo	221
	Bibliografía	222
CAPÍTULO 16. HERENCIA POLIGÉNICA Y MULTIFACTORIAL		225
<i>R. Oliva, J. Oriola y F. Ballesta</i>		
16.1.	Concepto de enfermedad compleja o multifactorial	225
16.2.	Número, frecuencia y ejemplo de enfermedades multifactoriales	225
16.3.	Determinación de la base genética en la herencia multifactorial	227
16.4.	Teoría poligénica de caracteres cuantitativos	227
16.5.	Teoría poligénica de caracteres discontinuos. Concepto de umbral	228
16.6.	Riesgo empírico: concepto y usos	229
16.7.	Búsqueda de loci de susceptibilidad. Estudios de asociación	230
16.7.1.	Transmisión Disequilibrium Test (TDT)	231
16.7.2.	Association Sib Pairs (ASP)	232
16.7.3.	Estudios de asociación poblacional casos-contróles	234

16.8.	Enfermedad de Alzheimer senil no familiar	235
16.8.1.	La enfermedad de Alzheimer desde la perspectiva genética	235
16.8.2.	Gen APOE y otros factores de riesgo	236
16.8.3.	Diferencia entre causa y factor de riesgo	237
16.9.	La hipertensión arterial esencial como enfermedad multifactorial	238
16.10.	Susceptibilidad a enfermedades infecciosas	239
	Bibliografía	240

CAPÍTULO 17. CÁNCER	243
---------------------------	-----

J. Oriola, D. Costa y R. Oliva

17.1.	Introducción	243
17.2.	El Cáncer como pérdida del control de la división celular	243
17.3.	El Cáncer como pérdida de los mecanismos de muerte celular programada ..	245
17.4.	Protooncogenes y mecanismos de activación	245
17.5.	Genes supresores de tumor. Pérdida de heterocigosidad	248
17.6.	Cáncer de mama hereditario	250
17.6.1.	Genes BRCA1 y BRCA2	250
17.6.2.	Población con riesgo de cáncer de mama hereditario	251
17.6.3.	Utilidad del diagnóstico molecular	251
17.6.4.	Limitaciones de estos estudios	252
17.7.	Genes reparadores. Control de la integridad del genoma. Reparación del DNA. Inestabilidad de microsatélites	252
17.8.	Evolución secuencial del cáncer: el modelo del cáncer colorrectal	252
17.9.	Enfermedades hereditarias o polimorfismos no relacionadas primariamente con los oncogenes o genes supresores de tumores pero que comportan un riesgo incrementado de cáncer	253
17.10.	Anomalías cromosómicas asociadas a neoplasias hematológicas	254
17.10.1.	Anomalías cromosómicas primarias y secundarias asociadas a neoplasia	254
17.10.2.	Tipo de neoplasia hematológica y anomalías cromosómicas relacionadas	256
17.10.3.	Aplicación clínica de la identificación de una anomalía cromosómica determinada	257
17.10.4.	Limitaciones de la citogenética convencional. Aplicación de las técnicas de citogenética molecular	257
	Bibliografía	258

CAPÍTULO 18. GENÉTICA DE ALGUNAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS O FISIOLÓGICAS COTIDIANAS Y DE SUS ALTERACIONES	261
<i>R. Oliva, J. M. Vidal y F. Ballesta</i>	
18.1. Introducción	261
18.2. Genética de la pigmentación: melanocitos y melanosomas. Pro-opiomelanocortina. Albinismo. Síndrome de Waardenburg	262
18.3. Herencia de la caída del cabello: la alopecia	264
18.4. Expresión de los genes de las globinas en fases embrionarias, fetales y postnatales. Talasemias	267
18.5. Genes y rendimiento atlético. Alteraciones musculares	269
18.6. Regulación del peso corporal. Obesidad	271
18.7. Intolerancia o reacciones adversas a alimentos y a fármacos	272
18.7.1. Intolerancia a la lactosa	272
18.7.2. Favismo	273
18.7.3. Reacciones adversas a fármacos y variabilidad en la respuesta farmacológica	273
Bibliografía	276
 CAPÍTULO 19. PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CON BASE GÉNICA. CONSEJO GENÉTICO	277
<i>R. Oliva y F. Ballesta</i>	
19.1. Ámbitos en los que se puede establecer la prevención de enfermedades con base génica y tipo de prevención	277
19.2. Consejo genético	277
19.2.1. Etapas del consejo genético	278
19.2.2. Historia clínica y construcción del árbol genealógico	278
19.2.3. Examen físico	279
19.2.4. Exámenes complementarios	279
19.2.5. Cálculo de riesgos de recurrencia y genética de poblaciones	280
19.3. Diagnóstico presintomático. Riesgos pre-test y riesgos post-test	282
19.4. Consejo genético por análisis directo y consejo genético a través de análisis de ligamiento o indirecto	283
19.5. Opciones reproductivas	283
19.6. Consejo genético en la consanguinidad	283
19.7. Consejo genético en las cromosomopatías	284
19.8. Diagnóstico prenatal y diagnóstico pre-implantacional: generalidades, descripción e indicaciones	286
19.9. <i>Screening</i> ecográfico, triple <i>screening</i> durante el embarazo	287
19.10. Detección de familias y de individuos de alto riesgo. Diagnóstico neonatal. Cribado poblacional	289
Bibliografía	289

CAPÍTULO 22. PRÁCTICA 2. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE GENOTIPO APOE Y RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	315
<i>R. Oliva</i>	
22.1. Introducción	315
22.2. Supuesto	317
22.3. Interpretación del resultado. Contesta a las siguientes preguntas	318
CAPÍTULO 23. PRÁCTICA 3. LECTURA DE GELES DE SECUENCIACIÓN CORRESPONDIENTES AL GEN DE LA PRESENILINA-1	319
<i>R. Oliva</i>	
23.1. Supuesto	319
23.2. Lectura de un autorradiograma de secuenciación	322
23.3. Correlación entre la secuencia genómica del autorradiograma y la secuencia de cDNA	322
CAPÍTULO 24. PRÁCTICA 4. GENOTIPO DEL GEN HFE RESPONSABLE DE LA HEMOCROMATOSIS Y APLICACIÓN DE LA LEY DE HARDY-WEINBERG	323
<i>R. Oliva</i>	
24.1. Introducción	323
24.2. Supuesto	324
24.3. Interpretación de resultados del genotipado	325
24.4. Aplicación de la ley de Hardy-Weinberg	325
CAPÍTULO 25. PRÁCTICA 5. ACTIVIDADES DE APLICACIÓN Y EJERCICIOS SOBRE LOS CONCEPTOS BÁSICOS DE GENÉTICA MOLECULAR	327
<i>R. Oliva y J. Oriola</i>	
25.1. Secuencias complementarias	327
25.2. Carga eléctrica del DNA	327
25.3. Especificidad de oligonucleótidos o sondas en el genoma	328
25.4. Diseño de oligonucleótidos para amplificación por PCR	328
25.5. Secuencias de cDNA y secuencias genómicas	329
25.6. Estequiometría de los genes y de las bases	330
25.7. Tamaño de los cromosomas	330

CAPÍTULO 26. PRÁCTICA 6. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO INSERCIÓN/DELECIÓN (I/D) DEL GEN ECA (ENZIMA CONVERSIÓN ANGIOTENSINA) MEDIANTE PCR Y ELECTROFORESIS	331
<i>J. Oriola</i>	
26.1. Introducción	331
26.2. Protocolo. Para la amplificación de este fragmento por PCR, utilizaremos el siguiente protocolo	332
26.3. Análisis del resultado de la PCR	334
26.3.1. Preparación de un gel de agarosa del 2%	334
26.3.2. Carga de las muestras, electroforesis y foto	335
26.4. Interpretación de los resultados	336
CAPÍTULO 27. PRÁCTICA 7. ESTUDIO DEL POLIMORFISMO INSERCIÓN/DELECIÓN (I/D) DEL GEN ECA (ENZIMA CONVERSIÓN ANGIOTENSINA) MEDIANTE SECUENCIACIÓN	337
<i>J. Clària</i>	
27.1. Introducción	337
27.2. Consideraciones generales en la secuenciación	338
27.2.1. Pureza del DNA	338
27.2.2. Cantidad de DNA	339
27.2.3. Secuencia DNA	339
27.2.4. Diseño de los cebadores	339
27.3. Plan de trabajo de la práctica	339
27.3.1. Preparación previa de las muestras	340
27.3.2. Reacción de secuenciación	341
27.3.3. Precipitación de los productos de secuenciación	341
27.4. Interpretación de los resultados	342
Bibliografía	344
CAPÍTULO 28. PRÁCTICA 8. PRÁCTICAS INTERPRETATIVAS DE CITOGENÉTICA	345
<i>R. Oliva, A. Carrió, D. Costa y F. Ballesta</i>	
28.1. Observación de metafases mediante un microscopio óptico	345
28.2. Representación gráfica de loci génicos en los cromosomas 1 a 4	347
28.3. Confección del cariotipo	349
28.4. Interpretación de cariotipos	358
28.5. Interpretación de fórmulas cromosómicas	361

CAPÍTULO 29. PRÁCTICA 9. PRÁCTICA DE BASES DE DATOS Y DE ANÁLISIS DE SECUENCIAS EN INTERNET	365
<i>R. Oliva, J. Vidal-Taboada y M. Sánchez</i>	
29.1. Introducción	365
29.2. Búsqueda de genes o secuencias expresadas homólogas a un gen objeto de estudio	365
29.3. Determinación de si la secuencia de cDNA obtenida codifica para una proteína	368
29.4. Obtención de la secuencia genómica correspondiente a un clon de cDNA ...	369
29.5. Determinación de la estructura exónica-intrónica del gen caracterizado	369
29.6. Observación de la información disponible en la base de datos GENECARDS	370
29.7. Identificación de mutaciones en genes responsables de enfermedades a través de la comparación de secuencias de pacientes con la secuencia normal	372
CAPÍTULO 30. PRÁCTICA 10. CONSTRUCCIÓN DEL ÁRBOL GENEALÓGICO Y RESOLUCIÓN DE CASOS CLÍNICOS DE CONSULTA EN GENÉTICA MÉDICA	373
<i>R. Oliva, J. Oriola y F. Ballesta</i>	
30.1. Explicación del procedimiento para realizar esta práctica	373
30.2. Ejemplo de caso clínico resuelto I	374
30.2.1. Motivo de consulta	374
30.2.2. Árbol genealógico	374
30.2.3. Proceder hasta resolver el caso	374
30.3. Ejemplo de caso clínico resuelto II	375
30.3.1. Motivo de consulta	375
30.3.2. Árbol genealógico	375
30.3.3. Proceder hasta resolver el caso	375
30.4. Casos clínicos a resolver	377
SOLUCIONES A LAS PRÁCTICAS Y CASOS CLÍNICOS	381
GLOSARIO Y ABREVIATURAS	419
ÍNDICE DE MATERIAS	443

Presentación

La primera versión de este libro fue redactada específicamente como libro de texto para la asignatura de Genética Médica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. Desde la primera edición aparecida en el año 2002 el texto ha mejorado en sucesivas ediciones gracias a la crítica de los propios estudiantes y a la experiencia adquirida a lo largo de los años. Además para los autores ha resultado muy grato averiguar que el texto también ha sido solicitado por otras facultades de medicina e incluso por profesionales interesados en actualizar sus conocimientos de genética. Así pues, este interés espontáneo nos ha motivado a mejorar aún más el texto y a publicar la edición actual.

El texto se ha estructurado en 20 temas y en 10 prácticas, sin pretender que la información incluida fuese exhaustiva a efectos de cubrir todos los objetivos de la asignatura Genética Médica. No se pretende sustituir completamente la consulta de los excelentes textos de genética humana disponibles. De hecho, a lo largo del texto se anima al estudiante a la consulta de fuentes adicionales. Las 10 prácticas incluidas al final corresponden a diversas actividades de aplicación o prácticas orientadas a adquirir agilidad en la interpretación de diversos resultados de análisis genéticos y a reforzar algunos de los conocimientos elementales. Todas ellas corresponden a casos o supuestos reales, ya sea formando parte del proceso diagnóstico molecular rutinario, o bien como práctica habitual en el laboratorio de investigación molecular o en la consulta genética. Con el fin de facilitar la participación en

aquellos casos en los que no sea posible la realización de los aspectos prácticos de laboratorio, se reproduce también el resultado esperado. La práctica de bases de datos y análisis de secuencias requiere acceso a Internet, ya sea desde las salas de ordenadores de las distintas facultades o desde casa. La última práctica corresponde a la construcción del árbol genealógico y a la resolución de casos clínicos. Esta es la práctica más compleja de todas al requerir enfrentarse a casos reales y aplicar información procedente de las distintas ramas de la Genética.

Finalmente se espera que este texto pueda mejorar en ediciones sucesivas. En este sentido se agradecerá la comunicación (roliva@ub.edu, o roliva@clinic.ub.es) de cualquier sugerencia, corrección o adición que pueda contribuir a mejorar este texto en sucesivas ediciones.

RAFAEL OLIVA
(Coordinador de Genética Médica,
Facultad de Medicina,
Universidad de Barcelona)

CAPÍTULO 1

Concepto e historia de la genética

R. Oliva y J. Oriola

1.1. LA CIENCIA DE LA GENÉTICA

La genética es la ciencia que se ocupa del estudio de la variación y de la herencia de todos los organismos vivos. El término *genética* fue propuesto en 1905 por William Bateson. El término de *gen* fue utilizado por primera vez en 1909 por Wilhelm Johansen para referirse a las unidades mendelianas de la herencia. Que los hijos se parecen a sus progenitores es un hecho del que existe evidencia que fue reconocido desde tiempos antiguos. Incluso algunos aspectos prácticos congruentes con esta observación formaban parte de aspectos cotidianos, como eran el cultivo o la ganadería. Pero durante muchos años los mecanismos operantes en los fenómenos de herencia sólo podían ser tema de especulación. Fue a partir de la aplicación de los principios científicos al estudio de los fenómenos de herencia y variación de los seres vivos cuando fue posible el desarrollo de la genética como ciencia. Actualmente todo el mundo ha oído hablar de los genes o de cómo la genética es fuente de noticias o afecta a nuestras vidas. Como ejemplo del reconocimiento del papel de la genética en medicina cabe mencionar que

de los 105 premios Nobel otorgados de Fisiología y Medicina en el periodo 1901-2006, 24 han correspondido a avances en el terreno de la genética. De estos, 24, 21 se han concedido en los últimos 50 años.

1.1.1. Breve historia de la Genética

Hay evidencia a través de relieves esculpidos en la roca que en el antiguo Egipto el cultivo de plantas y la doma de animales eran actividades cotidianas (2700-2200 a. de JC). También han aparecido pinturas de una antigüedad de 8.000 años (6000 a. de JC) en Argelia que muestran la conducción de ganado. Posiblemente estas actividades debieron requerir el reconocimiento de las características deseables y su selección. La polinización de palmeras datileras (883-859 a. de JC) en gravados de Egipto indica ya unos conocimientos detallados de la historia natural conducente a la fertilización. Unos gravados hallados en Caldea (Irak) de hace unos 6.000 años ilustran pedigrees en los que se documenta la transmisión de la crin de los caballos. El reconocimiento de las características en los

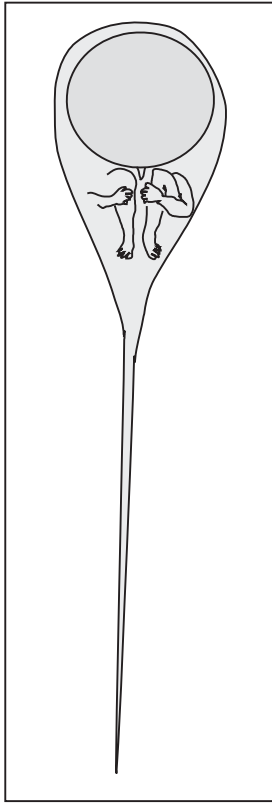


Figura 1.1. Homúnculo y preformacionismo. El preformacionismo establecía la existencia de un homúnculo preformado dentro del espermatozoide (Cummings, 1995).

animales y plantas debió favorecer el reconocimiento de las características humanas y cómo algunas de éstas se transmitían a la descendencia. En las tablas de barro escritas en Babilonia hace unos 5.000 años se citan más de 60 defectos de nacimiento (Cummings, 1995). Las sagradas escrituras de la religión hindú explican que a la hora de elegir una esposa ésta no debe de tener ninguna enfermedad hereditaria y que debe de aportar pruebas de cualidades favorables en generaciones anteriores (Cummings, 1995). El Talmud de los judíos tiene una descripción detallada de la hemofilia y de su agregación familiar (Cummings, 1995).

Durante la civilización griega surgieron fundamentalmente tres ideas referentes a las leyes de la reproducción y herencia cuya influencia se extendió hasta el siglo XIX: la de la pangénesis, la de la epigénesis, y la del preformacionismo.

La *pangénesis* postulaba que el semen se formaba como suma de pequeñas partículas procedentes de todas las partes del cuerpo que, circulando por la sangre, llegaban hasta el testículo. Estas partículas, representativas de los rasgos de cualquier parte del cuerpo, se transmitían durante el acto sexual a la descendencia. La *epigénesis* establecía que los órganos del adulto no existen al principio, sino que se forman durante el desarrollo. Esta idea era contraria a la del *preformacionismo*, que establecía la existencia de un homúnculo dentro del espermatozoide que contenía todos los órganos ya formados (Figura 1.1).

La influencia de las ideas iniciadas en la antigua Grecia quedó incluso reflejada en la teoría de la evolución de los caracteres adquiridos formulada por JB Lamarck. Según esta teoría los caracteres adquiridos podrían transmitirse a futuras generaciones. Por ejemplo, según Lamarck, las jirafas tienen el cuello largo porque sus antepasados tuvieron que estirar el cuello para llegar a la comida de los árboles, y este rasgo adquirido fue transmitido a la descendencia. A pesar de éste y otros intentos de explicar cómo los seres vivos podían haberse originado de formas ancestrales, en esta época prevalecía la idea de que las especies no cambiaban una vez habían aparecido.

Estas concepciones erróneas no empezaron a desaparecer hasta que AR Wallace y C Darwin formularan el principio de *selección natural* basado en la observación de un gran número de seres vivos (Tabla 1.1). Wallace y Darwin observaron que las distintas especies producen un mayor número de descendientes que los que son capaces de sobrevivir. Por otra parte, observaron que los descendientes suelen ser portadores de pequeñas variaciones que los pueden hacer más o menos aptos para sobrevivir y llegar a tener descendencia. La propagación de estas variaciones se iría produciendo en respuesta a la variación de las condiciones ambientales. Según esta teoría, el origen del cuello más largo de las jirafas se hallaría en que, ancestralmente, debido a la variación en la descendencia, sólo las jirafas que espontáneamente hubiesen nacido con un cuello más largo habrían sobrevivido o tenido más descendientes. Tras una presión cons-

Tabla 1.1. *Cronología de hechos importantes en el campo de la genética.*

Año	Autores principales	Descripciones, descubrimientos o hechos
1859	Charles Darwin	Origen de las especies de Darwin.
1865	Gregor Mendel	Herencia unitaria. Distribución independiente. Segregación.
1869	Friedrich Miescher	Aislamiento del DNA por primera vez.
1879	Walter Flemming	Observación de la mitosis.
1900	DeVries, Correns, Tschermak	Re-descubrimiento del trabajo de Mendel.
1902	Archibald Garrod	La Alcaptonuria se hereda siguiendo las leyes de Mendel.
1902	Walter Sutton	Teoría cromosómica de la herencia.
1905	William Bateson	Término de GENÉTICA.
1909	Wilhelm Johansen	Términos de GEN, genotipo y fenotipo.
1911	Thomas Hunt Morgan	Teoría cromosómica. Ligamiento. Recombinación. Nobel en 1933.
1941	G Beadle, E Tatum	1 gen 1 enzima.
1943	William Astbury	Difracción de rayos X del DNA.
1944	Avery, McLeod, McCarty	DNA es el principio de transformación.
1944	Barbara McClintock	Genes saltones (transposones). Nobel en el 1983.
1952	Alfred Hersey, Martha Chase	Los genes están hechos de DNA.
1953	Francis Crick, James Watson	DNA es una doble hélice. Nobel en el 1962 con Wilkins.
1955	Joe Hin Tjio	El hombre tiene 46 cromosomas.
1955	Arthur Kornberg.	Se aísla la DNA polimerasa.
1956	Vernon Ingram	Causa de la anemia falciforme.
1958	Meselson-Stahl	Replicación semiconservativa del DNA.
1959	Jerome Lejeune	Copia extra del cromosoma 21 en el síndrome de Down.
1961	Brenner, Jacob, Meselson	El mRNA porta información.
1961	Robert Guthrie	Cribado neonatal para la fenilcetonuria.
1965	McKusick	1. ^a edición del libro «Mendelian Inheritance in Man» .
1966	Nirenberg, Khorana, Ochoa	Código genético. Síntesis DNA y RNA. Nobel en el 1968 y 1969.
1968	Meselson, Smith, Wilcox	Enzimas de restricción. Nobel en 1978 a Arber, Nathans y Smith.
1972	Paul Berg	Primera molécula recombinante.
1973	Cohen, Boyer	Clonación del primer gen en E. Coli.
75-77	Sanger, Maxam & Gilbert	Secuenciación del DNA. Nobel.
1976	Bob Swanson	Fundación de Genetech, 1. ^a compañía de ingeniería genética.
1977	Richard Roberts, Phil Sharp	Intrones. Nobel en el 1993.
81-83	Múltiples	Ratones y moscas transgénicas. GenBank. E. Huntington en chr 4.
1983	K. Mullis	Reacción en cadena de la polimerasa o PCR. Nobel.
1986	Múltiples	Clonación posicional en la enfermedad granulomatosa crónica.
87-89	Múltiples	Mapa genético Humano. YACS. Microsatélites, STSs.
1990	Múltiples	Inicio proyecto Genoma. Programa ELSI. BACS.
1991	M. Olsson	Secuencias expresadas únicas (Expressed sequence Tags, ESTs).
1994	Múltiples	FDA aprueba tomates FLAVR SAVR. Mapa genético humano.
95-96	Múltiples	Protección discriminación laboral y genética.
1995	Múltiples	Secuencias de H Influenzae, M Genitalium. Mapa físico humano.
1996	Múltiples	Secuencia de la levadura. 280.000 ETSs humanos.
97-98	Múltiples	Secuencia de E. Coli. M. Tuberculosis, C. Elegans, SNPs.
2000	Múltiples	Secuencia de Drosophila, y primer borrador del genoma humano.
2003	Brenner, Horvitz, Sulston	Regulación genética del desarrollo y muerte celular programada. Nobel.

tante para comer en ramas más y más altas, y a través de variación espontánea seguida de selección natural, en muchas generaciones se habría ido seleccionando el rasgo del cuello alto.

En la Tabla 1.1 se resumen los principales acontecimientos desde la teoría del origen de las especies en 1859 hasta la obtención del borrador del genoma humano en el año 2000. Siguiendo el orden cronológico, la siguiente observación importante fue realizada por Gregor Mendel a través de cruzar guisantes con los que llegó a establecer las conocidas leyes de Mendel (ver sección siguiente 1.1.2. *Mendel*).

En 1869 el DNA es aislado por primera vez. En 1902 el médico Archibald Garrod, reconoció al biólogo William Bateson el hecho de haberse dado cuenta del significado genético de la consanguinidad entre los padres de algunos de los niños con *defectos congénitos del metabolismo*. En concreto, describió que la Alcaptonuria se hereda siguiendo las leyes de Mendel y que, si más de un miembro está afecto, normalmente son los hermanos (patrón recesivo).

El término de *genética* fue propuesto en 1905 por William Bateson para describir el estudio de la herencia y de las variaciones heredadas. Wilhelm Johansen utiliza por primera vez el término de *gen* para referirse a las unidades mendelianas de herencia. También se distingue entre genotipo (lo heredado) y fenotipo (la apariencia externa). En 1911 Thomas Hunt Morgan, a través de experimentos realizados en la mosca de la fruta (*D. melanogaster*), establece que los cromosomas llevan a los genes (teoría cromosómica de la herencia). También describe el concepto de ligamiento genético. En 1941, a través de experimentos realizados en *N. Crassa* en presencia de combinaciones de nutrientes, fue posible llegar a deducir el orden de las reacciones enzimáticas. Se describió también que una mutación podía inactivar una enzima y originar cambios en el fenotipo. Se establece el concepto de un gen una enzima. El 1944 se establece que el DNA aislado de cepas virulentas del neumococo es el principio de transformación de cepas no virulentas.

La estructura en doble hélice del DNA fue descrita en 1953 por Watson y Crick. Avances claves en el desarrollo de la genética molecu-

lar actual correspondieron al aislamiento de la DNA polimerasa (1955), a la identificación del código genético (1966), al descubrimiento de las enzimas de restricción (1968), y de las DNA ligasas, y al desarrollo de los métodos de secuenciación del DNA (1977-1978). En 1990 se inicia el proyecto genoma, y en el 2000, cinco años antes de lo previsto, se hace público el primer borrador de la secuencia del genoma (Tabla 1.1).

1.1.2. *Mendel*

Mendel realizó aportaciones muy importantes a la genética en 1865 a base de cruzar líneas puras de guisantes con características bien definidas y de observar cómo estas características desaparecían o reaparecían en generaciones sucesivas. A partir de todos los experimentos realizados Mendel extrajo diversas conclusiones:

- *Herencia unitaria*: las características o fenotipos presentes en los padres no se mezclan en la descendencia, y aunque no aparezcan en la primera generación pueden reaparecer en una generación posterior. Mendel denominó «elementos» a las unidades discretas que se transmiten de generación en generación y que actualmente conocemos con el nombre de genes y sus variantes (alelos). Crea también el principio de dominancia aplicable a los casos en los que sólo una de las características de los padres aparece en la descendencia. En concreto describió que el color amarillo de los guisantes es dominante sobre el verde, que es recesivo, y que la textura lisa es dominante sobre la rugosa (Figura 1.2).
- *Ley de la segregación* (o Primera Ley de Mendel): los dos miembros de un par génico (que hoy se conocen con el nombre de alelos) se separan en la meiosis y pasan a gametos diferentes (Figura 1.2).
- *Ley de la distribución independiente* (o Segunda ley de Mendel): la segregación de los miembros de un par génico (alelos) es independiente de la segregación en otros pares génicos (Figura 1.2). No obstante Mendel no reconoció que si las posiciones (hoy conoci-

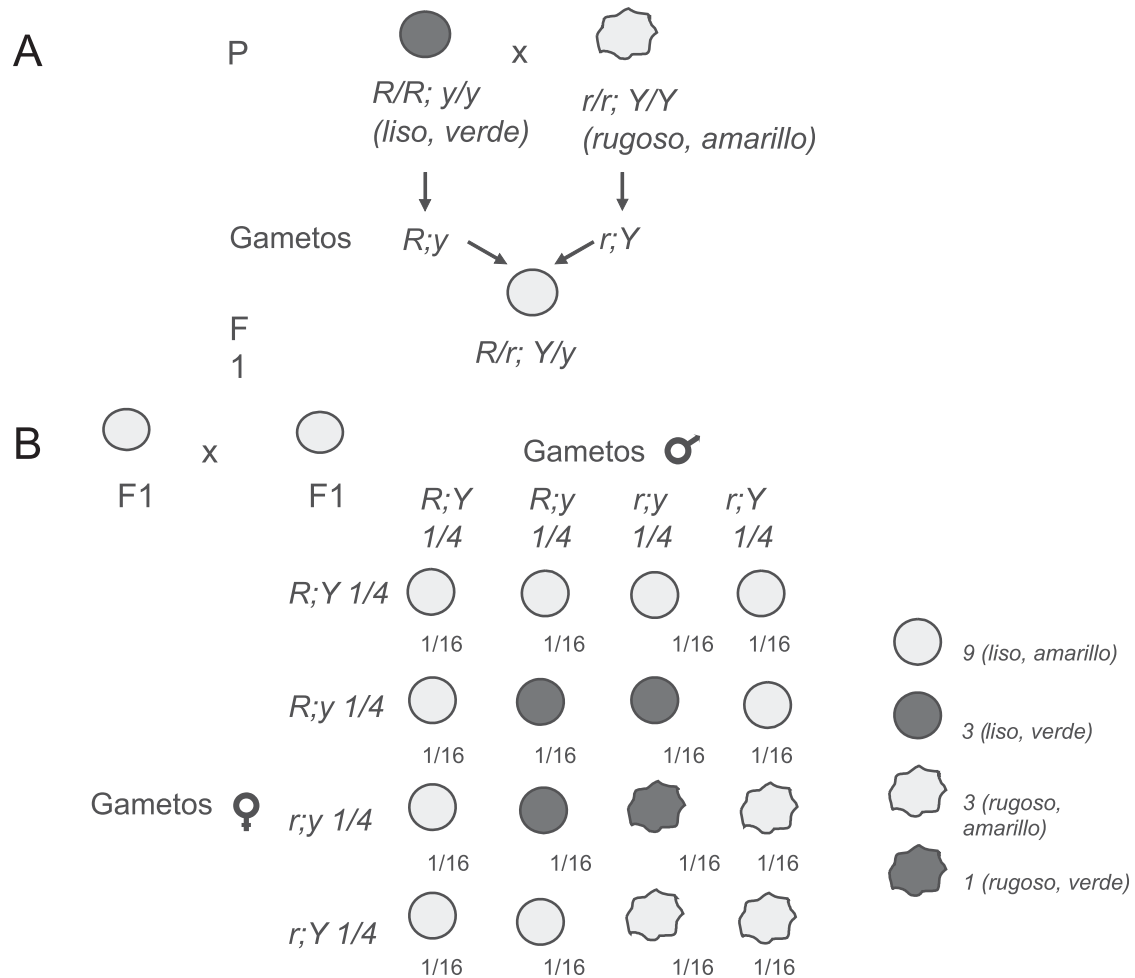


Figura 1.2. Experimentos básicos de Mendel. Las características o fenotipos presentes en los padres no se mezclan en la descendencia y aunque no aparezcan en la primera generación (A) pueden reaparecer en una generación posterior (B). La figura también ilustra las leyes de la segregación y de la distribución independiente (ver texto).

das como *loci*) correspondientes a dos pares génicos están en el mismo cromosoma y cerca una de la otra, los respectivos alelos no se distribuyen de forma independiente y tienden a permanecer juntos (ligados) generación tras generación.

Las leyes de Mendel son aplicables a cualquier especie eucariota en la que tenga lugar el proceso de meiosis. Pero estas observaciones de Mendel pasaron desapercibidas durante 35 años hasta que fueron redescubiertas o comunicadas a la comunidad científica por De Vries,

Correns y Tschamak. Desde el punto de vista médico, la importancia de los principios que dedujo Mendel es que son aplicables a muchas de las enfermedades y características humanas. Cualquier característica o enfermedad humana con un patrón de herencia autosómica dominante o recesiva puros puede ser descrita a través de las generaciones en los términos de los principios de Mendel. La influencia de Mendel se refleja incluso en el título de uno de los catálogos de enfermedades hereditarias más completos que existe: OMIM (On Line Mendelian Inheritance In Man).

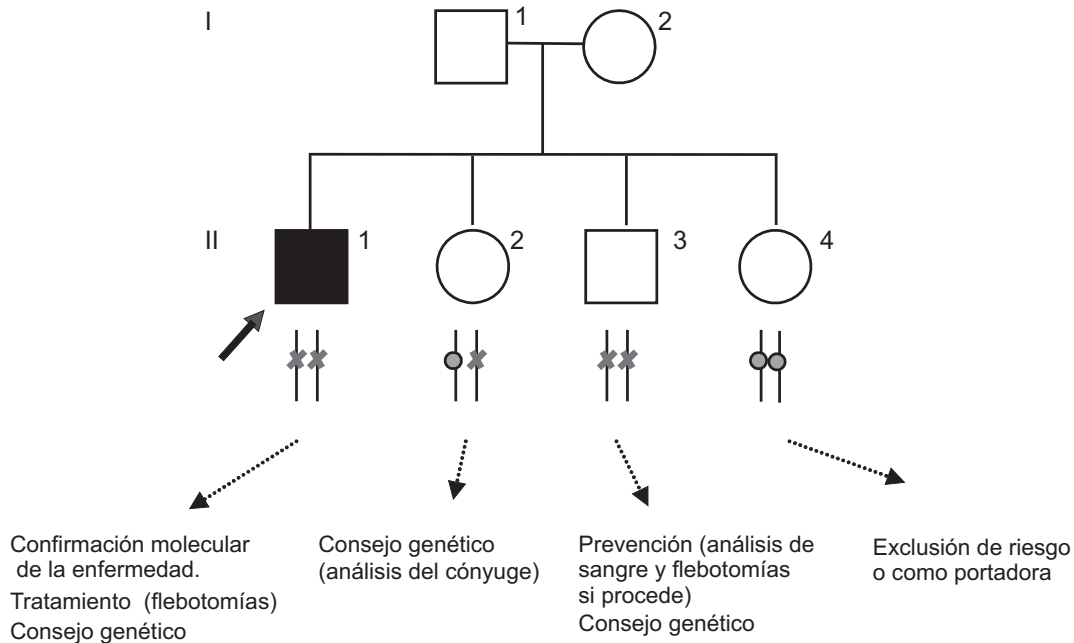


Figura 1.3. La genética médica tiene implicaciones tanto para el paciente como para sus familiares. En el consultante (II.1; flecha sólida) se detectó la presencia del genotipo C282Y/C282Y confirmando la sospecha clínica de hemocromatosis hereditaria (ver texto). El paciente fue tratado a través de flebotomías hasta la normalización de los niveles de hierro restaurando una esperanza de vida normal. Simultáneamente se indicó el estudio genético presintomático a sus dos hermanas y a su hermano. Una de las hermanas (II-2) resultó ser heterocigota (C282Y/Normal) para la mutación. El hermano (II.3) resultó ser homocigoto (C282Y/C282Y) y por lo tanto con riesgo de desarrollar hemocromatosis, con lo que se indicó una analítica. El resultado detectó una ferritina de 352, lo que indicó la realización de flebotomías hasta la normalización de los valores. En la otra hermana (II.4) se excluyó la herencia de la mutación C282Y del gen HFE. Tanto en los portadores heterocigotos como en los homocigotos está indicado también el estudio del cónyuge o de sus hijos.

1.2. ÁMBITOS DE LA GENÉTICA

La definición de genética como ciencia que se ocupa del estudio de la variación y herencia de todos los organismos vivos es muy amplia. Dado que los campos a los cuales es aplicable este estudio son muy variados, actualmente se utilizan distintos nombres para diferenciarlos.

1.2.1. Genética humana

La genética humana es el estudio de la variación y herencia en los humanos. Evidentemente este estudio puede aplicarse tanto a las características normales como a las patológicas.

Ejemplos de estudio de variación normal pueden incluir la coloración de la piel, aspectos de evolución del genoma humano, todos los mecanismos fisiológicos de adaptación que impliquen cambios en la expresión génica e incluso el estudio de la heredabilidad de aptitudes intelectuales. Muchos de los aspectos de variación normal en la especie humana llevados a su extremo acaban considerándose patológicos.

1.2.2. Genética médica

La genética médica se ocupa del estudio de la variación génica humana de significado médi-

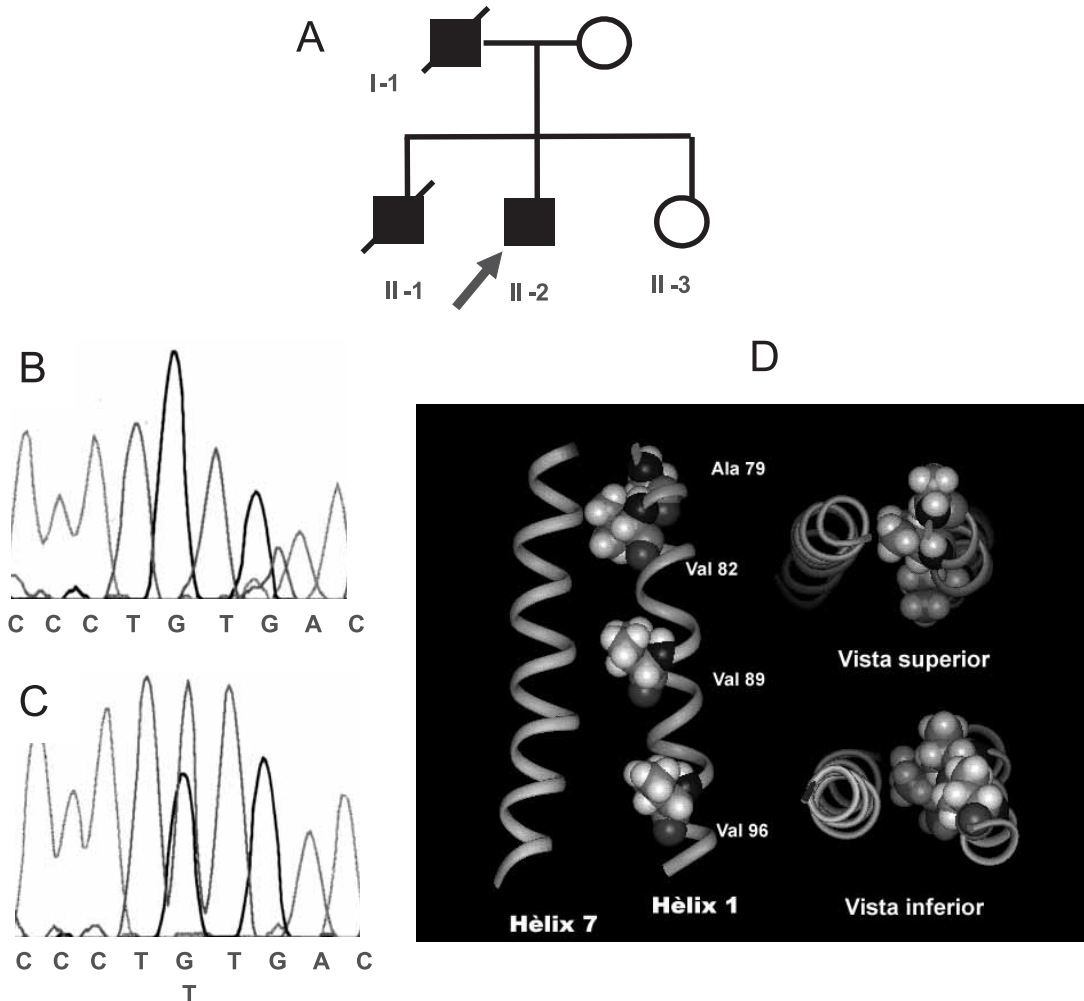


Figura 1.4. Detección molecular de la mutación Val89Leu del gen de la presenilina 1 (PS1) responsable de la enfermedad de Alzheimer. A: árbol genealógico correspondiente al paciente (II-2) en el que se le identificó la mutación. La edad de inicio de la enfermedad fue a los 47 años en el consultante y a los 43 años en su hermano. B: electroferograma de secuenciación normal correspondiente al gen PS1. C: Electroferograma correspondiente a un paciente con la mutación Val89Leu en estado heterocigoto. D: el modelaje molecular de la mutación Val89Leu permitió identificar que esta mutación está en el mismo lado del dominio transmembrana que otras mutaciones descritas para el mismo exón sugiriendo un mecanismo patológico común (Queralt et al., 2002).

co. El campo de la genética humana se superpone de forma muy sustancial con el campo de la genética médica, ya que casi cualquier aspecto o principio extraído de la variación y herencia humana es aplicable a la medicina. Incluso para muchos genetistas, los términos de genética humana y de genética médica designan lo mismo. La genética médica incluye tanto aspectos de in-

vestigación básica como de indicación asistencial. Un ejemplo de investigación en genética médica puede ser la realización de un análisis de ligamiento, el descubrimiento del gen HFE y la identificación de las mutaciones responsables de la hemocromatosis hereditaria, una enfermedad potencialmente grave, ya que si no se establece una prevención puede originar la apari-

ción de cirrosis con riesgo de hepatocarcinoma (ver Figura 1.3 y Capítulo 15).

Un ejemplo de genética médica asistencial (también relacionado con la hemocromatosis) es el siguiente: Un paciente consulta por fatiga crónica y artralgias. En la exploración física se detecta una hepatomegalia y una cierta coloración oscura de la piel. Se efectúan diversos análisis de sangre que evidencian la presencia de unos niveles de hierro y de ferritina aumentados. Estos datos llevan al médico a sospechar una posible hemocromatosis. Se solicita un estudio molecular del gen HFE responsable de la hemocromatosis. Los resultados del estudio indican la presencia de la mutación C282Y del gen HFE en estado homocigoto, confirmando la sospecha clínica de hemocromatosis. Una biopsia hepática indica que no hay cirrosis. El médico inicia entonces un tratamiento a través de flebotomías periódicas con el fin de disminuir los niveles de hierro del organismo a los valores normales. De esta forma se puede prevenir la aparición de cirrosis y el individuo tendrá una esperanza de vida normal. Adicionalmente el médico procede a indicar un estudio genético a hermanos/as del paciente, ya que estos presentan un riesgo del 25% de ser homocigotos (Figura 1.3). Diversos ejemplos adicionales de genética médica pueden encontrarse en el Capítulo 30. Nótese que la genética médica y la genética clínica (ver punto 1.2.6) se solapan de forma sustancial.

1.2.3. Genética molecular

La genética molecular se ocupa del estudio de los genes a nivel molecular. El nivel más fino de todos, al cual se pueden estudiar los genes, es el que corresponde a su secuencia de bases (A, T, C y G; ver Figura 1.4) y a las modificaciones que experimentan (por ejemplo metilación). También se emplea el término molecular para referirse a resoluciones mucho más bajas (de hasta 100-500 Kb) o para referirse al estudio de la expresión de los genes. La genética molecular incluye tanto aspectos de investigación básica (ya sea en el hombre o en especies modelo) como de investigación aplicada, o

de análisis molecular por indicación asistencial. Como ejemplo aplicado al diagnóstico, un estudio de genética molecular puede suponer la secuenciación del gen BRCA1 en una consultante con antecedentes de cáncer de mama. En caso de detectar una mutación, la consultante puede someterse a revisiones más frecuentes o a estrategias de prevención (ver Capítulo 17). Otros ejemplos de estudios de genética molecular puede corresponder a identificación de una ausencia del gen DAZ en un paciente infértil azoospermico como causa de su infertilidad (ver Capítulo 12), o a la identificación de la mutación del gen de la presenilina 1 responsable de la enfermedad de Alzheimer en una familia (ver Figura 1.4).

1.2.4. Citogenética

La citogenética es rama de la genética que se ocupa del estudio de los cromosomas visualizados con el microscopio óptico. A través de las técnicas de la citogenética es cómo se diagnostican la mayoría de alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales (Figura 1.5). En 1955 se estableció que el hombre tiene 46 cromosomas, y en 1959 se describió que los enfermos con síndrome de Down tienen una copia extra del cromosoma 21 (Tabla 1.1). Recientemente se utiliza el término de citogenética molecular para referirse a la combinación de técnicas de identificación moleculares (hibridación de ácidos nucleicos) con las técnicas de análisis citogenético. Los Capítulos 10 y 11 de este texto docente están dedicados a la citogenética. El Capítulo 28 incluye diversos ejercicios y prácticas de citogenética.

1.2.5. Genética bioquímica

La genética bioquímica puede definirse como el estudio de la relación entre genes y enzimas, y de cómo los genes controlan las rutas bioquímicas. El fundador de la genética bioquímica humana fue Archibald Garrod (Tabla 1.1) que con sus reflexiones sobre las vías metabólicas y las variaciones en la herencia

mendeliana introdujo el concepto de «error congénito del metabolismo». La genética bioquímica clínica es la disciplina del laboratorio centrada en la evaluación y diagnóstico de pacientes y familias con enfermedades metabólicas hereditarias, así como en la monitorización de tratamientos, estudios de portadores y diagnóstico prenatal mediante estudios en fluidos biológicos y tejidos de los productos génicos (enzimas u otras proteínas) y de los metabolitos (Hommes, 1991, Pampols, 1995, Scriver 2001; Scriver *et al.*, 2001). El diagnóstico de los pacientes, así como el acceso al tratamiento y al consejo genético familiar, depende por lo tanto del reconocimiento de los síntomas por los clínicos y el acceso coordinado a los servicios de genética bioquímica. Son excepción, un número muy limitado de enfermedades para las cuales la eficacia de la intervención terapéutica depende de su detección antes de que debuten los síntomas clínicos. En estos casos sí existen además técnicas de detección específicas, automatizables y de bajo coste, y tienen una prevalencia relativamente elevada (> 1:15.000), son objeto de programas de cribado neonatal. Una de estas enfermedades es

la fenilcetonuria, para la cual Guthrie (1961) inició su cribado neonatal a partir de una gota de sangre del talón. Actualmente el ensayo para la fenilcetonuria al que son sometidos todos los recién nacidos se basa en la medición de fenilalanina en plasma. En caso de detectar a un recién nacido con niveles alterados es posible proceder a análisis más completo y establecer una prevención del retraso mental potencialmente asociado a través de una dieta pobre en fenilalanina. De esta forma estos individuos pueden acabar llevando una vida normal.

1.2.6. Genética clínica

La genética clínica se ocupa del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades genéticas. El término «clínica» proviene del griego *clínicos* que significa «junto a la cama». El genetista clínico es el profesional encargado del paciente que consulta o que está afecto por una enfermedad que puede tener una base genética. Un ejemplo de actuación en genética clínica ya se ha descrito en el apartado de genética médica, ya que ambas disciplinas se solapan de forma

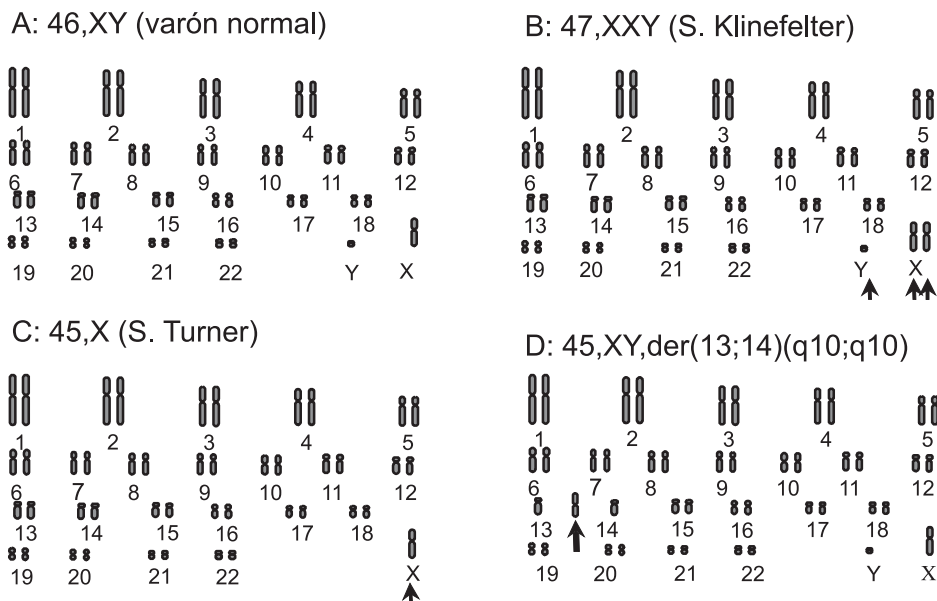


Figura 1.5. Esquema de distintos tipos de cariotipos. A: cariotipo normal. B: paciente infértil con síndrome de Klinefelter. C: mujer estéril con síndrome de Turner. D: varón con traslocación equilibrada entre los cromosomas 13 y 14 con riesgo incrementado de abortos en su pareja.

sustancial (ver punto 1.2.2). El Capítulo 9 de este texto docente está dedicado a la genética clínica y los Capítulos 19 y 20 a aspectos de prevención, consejo genético y tratamiento.

1.2.7. Otros ámbitos de la genética

La *genética del desarrollo* se ocupa del estudio de los mecanismos de la formación y desarrollo de los organismos. En el Capítulo 12 se tratan algunos de los aspectos de genética del desarrollo. La *genética poblacional* trata del estudio de la variación génica en las poblaciones (ver Capítulo 8). La *epidemiología genética* estudia la prevalencia de las distintas enfermedades con base hereditaria en las distintas poblaciones y las posibles interrelaciones entre genotipo y ambiente. La *farmacogenética* y la *farmacogenómica* tratan de la respuesta a fármacos basada en la variación alélica conocida (ver Capítulo 20). La *inmunogenética* trata del estudio del sistema inmunológico desde el punto de vista de la genética e incluye el estudio de diversas inmunodeficiencias heredadas. La *genómica* trata del estudio de los genes desde una perspectiva global del genoma humano. Recientemente se ha creado el término de *proteómica* para designar al estudio del conjunto de proteínas de la célula. Las herramientas de la proteómica son relevantes a la genética por cuanto permiten identificar y medir el producto final de todos los procesos de expresión génica. Por último, mencionar que actualmente la genética tiene aplicación en todos los campos de la biomedicina, con lo que es frecuente que surjan nombres como la oncogenética o la neurogenética.

1.3. FENOTIPO Y GENOTIPO

El fenotipo es lo que se observa en los individuos. El genotipo es lo que un individuo hereda. El fenotipo depende de lo que se hereda (genotipo) y de la influencia del ambiente (en sentido amplio incluyendo dieta, tóxicos, fármacos, elementos físicos y entorno social). En el caso de características patológicas o de enferme-

dad, el fenotipo es el conjunto de síntomas y signos característicos. Estos principios pueden designarse con la siguiente ecuación entendiendo el signo «+» no como una mera suma sino, además, indicando la interacción entre el genotipo y el ambiente:

$$\text{Fenotipo} = \text{genotipo} + \text{ambiente}$$

La aparición de algunas enfermedades depende exclusivamente del genotipo, de tal forma que el ambiente no interviene en su aparición. Por ejemplo la enfermedad de Alzheimer debida a la mutación Ser169Pro del gen de la presenilina 1 (ver Capítulo 14) o la existencia de una infertilidad debida a una microdelección de Yq (ver Capítulo 12). En otros casos la aparición de la enfermedad (fenotipo) depende de lo heredado (genotipo) más el efecto de los factores ambientales. Por ejemplo, en un enfermo de Alzheimer con el genotipo APOE 4/4 sabemos que su genotipo se ha comportado como factor de riesgo para el desarrollo de su enfermedad, pero este genotipo por sí sólo no ha sido condición suficiente para que desarrollase la enfermedad, sino que ha sido necesaria la concurrencia de factores ambientales. Finalmente existen enfermedades puramente ambientales sin que el genotipo tenga una influencia sustancial. Por ejemplo casi todas las intoxicaciones, las enfermedades infecciosas o las alteraciones por traumatismo.

1.4. FRECUENCIA DE LAS ENFERMEDADES CON BASE GENÉTICA

Una concepción errónea existente es que, si nos encontramos bien, las alteraciones génicas no nos afectan. Para ayudar a desmentir esta concepción errónea resulta útil clasificar las enfermedades génicas en monogénicas, cromosómicas y en multifactoriales.

1.4.1. Enfermedades monogénicas

Se estima que todos nosotros somos portadores de unos siete defectos recesivos en estado heterocigoto por lo que, aunque no tengamos

una enfermedad hereditaria, podemos tener, en potencia, descendencia afecta. De este tipo de enfermedades monogénicas existen aproximadamente unas 3.000, si bien individualmente son muy infrecuentes (afectan a uno de cada 80 hasta uno de cada 1.000.000 de individuos en la población). Globalmente este tipo de enfermedades acaban afectando muy aproximadamente a un 1% de los recién nacidos. Los Capítulos 6-8, y 13-15 de este texto docente se dedican a las enfermedades monogénicas. Si nos centramos en los alelos letales recesivos se estima que cada individuo posee un promedio de 1,4 en su genoma (Halligan y Keightley, 2003).

1.4.2. Alteraciones cromosómicas

A efectos prácticos pueden definirse las alteraciones cromosómicas como aquéllas que son visibles con el microscopio óptico. Este tipo de alteración incluye duplicaciones, pérdidas o traslocaciones de cromosomas enteros o de partes de un cromosoma. El 0,7% de los neonatos, y el 50% de los abortos espontáneos presenta una alteración cromosómica. Cualquiera de nosotros posee un riesgo de no disyunción o de alteración cromosómica en nuestra línea germinal, y este riesgo se incrementa con la edad. Por ejemplo, el riesgo de síndrome de Down es de uno en 1.734 a los 20 años y de uno en 386 a los 35. Los Capítulos 10 y 11 de este texto se dedican a las alteraciones cromosómicas.

1.4.3. Enfermedades multifactoriales

Las enfermedades multifactoriales son aquéllas en las que en su génesis intervienen diversos factores que se comportan como factor de riesgo. Estos factores pueden ser heredados o ambientales. Las enfermedades multifactoriales suelen ser también enfermedades de la edad adulta. Ejemplos de esta categoría son la enfermedad coronaria, el cáncer, la enfermedad de Alzheimer senil, o la diabetes. Estas enfermedades acaban afectando a la mayoría de la población. El Capítulo 16 de este texto se dedica a las enfermedades multifactoriales, y el Capítulo 17 se dedica al cáncer.

1.5. ASPECTOS ACTUALES, ORGANIZATIVOS Y ECONÓMICOS EN LA GENÉTICA MÉDICA

Actualmente los avances en genética se suceden a un ritmo sin precedentes. Cada semana se descubre algún gen cuyas mutaciones son causa de enfermedad. El genoma humano ya está secuenciado, aunque todavía falta mucho por comprender acerca de la expresión y función de los genes. Los catálogos de enfermedades hereditarias contienen más de 10.000 entradas distintas. Estas cifras aumentan cada mes. La mejora en el desarrollo tecnológico permite que los estudios moleculares sean cada vez más accesibles a todos. La información derivada del análisis genético aporta la etiología, una confirmación diagnóstica, un pronóstico, y orienta en muchos casos hacia un tratamiento o una prevención. Con la terapia génica y la farmacogenómica se abren además las puertas hacia nuevos tratamientos basados en el genotipo. Sin duda, la genética está incidiendo en muchos aspectos de la práctica médica y de nuestra sociedad.

En contraste con la avalancha actual de información genética, nos encontramos en un país con relativamente poca tradición en genética en el terreno médico. Hasta hace pocos años la genética no se impartía como una asignatura propia en muchas Facultades de Medicina. España es todavía uno de los países desarrollados en donde en estos momentos la Genética no está reconocida como especialidad, si bien la Sociedad Española de Genética Humana otorga una «Acreditación en Genética Humana» tras superar un importante baremo curricular. Afortunadamente las directrices Europeas incluyen a la genética como una de las especialidades médicas importantes, por lo que es previsible un mejor futuro. A pesar de estas limitaciones, los expertos en genética del país han dedicado todo su esfuerzo personal para conseguir que nuestro país pueda estar al día en el campo de la genética en todas sus vertientes, tanto en la asistencial como en la docente o en la investigadora. También los profesionales de otras especialidades reconocen la necesidad de actualizar sus conocimientos en este campo. Una de las principales

diferencias de la genética respecto al resto de especialidades es que su atención no se dirige sólo al paciente, sino también al resto de su familia.

El potencial de análisis genético es muy elevado, ya que se conocen cerca de 3.000 enfermedades hereditarias (el catálogo OMIM contiene unas 20.000 entradas, si bien muchas de éstas corresponden a genes causantes de enfermedades y son redundantes con las entradas de fenotipos clínicos). Los deseos humanos en materia de salud son ilimitados, pero los recursos disponibles son muy limitados. El análisis molecular de las enfermedades hereditarias actualmente sale entre 6 y 600 € por muestra analizada. El rango es elevado porque no es lo mismo analizar una sola mutación que secuenciar por completo todo un gen grande. Todo esto lleva a una situación en la que no es posible realizar todo lo que técnicamente se podría hacer en la actualidad. Cada centro hospitalario se especializa en algunas enfermedades hereditarias (unas 2-20) por lo que es frecuente tener que remitir muestras a otros hospitales del país o incluso del extranjero para su estudio. Es previsible que, con la mejora de la tecnología y el abaratamiento de los costes asociados, esta situación mejore en un futuro. Incluso es previsible que pueda llegarse a secuenciar a demanda todo el genoma de un individuo a un precio razonable. De hecho los genomas de Craig Venter, el impulsor del proyecto genoma privado y de James Watson ya han sido secuenciados (Levy *et al.*, 2007).

El estado del conocimiento cambia muy rápidamente en este campo. Además, el volumen de información disponible excede lo que una sola persona es capaz de retener (sólo OMIM contiene más de 10.000 documentos). Esto implica que actualmente es más importante conocer las herramientas disponibles para actualizarse y buscar información que el memorizar ingentes cantidades de ésta. Pero para poder buscar información en el terreno de la genética y poder asimilar o interpretar esta información hacen falta unos principios o bases. El transmitir estos principios al estudiante de genética médica es uno de los principales objetivos de la asignatura y de este manual. Actualmente las principales bases de datos y herramientas de búsqueda en genética pueden consultarse a través de Internet.

1.6. CONSULTA DE BASES DE DATOS DE GENÉTICA, TEXTOS Y BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN EN INTERNET

En Internet es posible encontrar ingentes cantidades de *basura* si bien, afortunadamente, en el terreno de la genética existen también bases de datos de una calidad científica muy elevada. Las secuencias del genoma y de genes pueden ser consultadas o comparadas en <http://genome.ucsc.edu> o en el GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/>). Si lo que se pretende es comparar, detectar homología o buscar secuencias, entonces es muy popular el programa BLAST: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>.

Ante una enfermedad hereditaria se plantea si el gen mutante se ha descubierto, qué patrón de herencia tiene y qué implica su diagnóstico molecular. Actualmente es posible buscar información actualizada sobre enfermedades hereditarias en la bases de datos OMIM (On Line Mendelian Inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>. También es posible obtener información a partir de las fuentes originales a través del Medline: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>.

Como tratado convencional pero muy completo y estructurado puede consultarse *The metabolic and inherited basis of inherited disease* (Scriver *et al.*, 2001; son 4 volúmenes). Otro tratado (3 volúmenes) es el *Emery and Rimoin's Principles of Practicing Medical Genetics* (Rimoin, 2002). Como libros de texto convencionales pueden consultarse el Thompson (1996), el Jorde (2002) o el de Epstein (2003). El libro de Harper (1998) es muy sencillo pero uno de los mejores respecto al consejo genético. Como bases de datos en Dismorfología puede consultarse la *London Dysmorphology Database*. Una vez se conoce que es posible el estudio molecular de una enfermedad hereditaria se plantea en qué laboratorio es posible realizar el análisis genético. Actualmente esto es posible en la siguientes direcciones:

EDDNAL (European Directory DNA Laboratories): <http://www.eddnal.com/>

AEGH (Asociación Española Genética Humana): <http://www.uam.es/otros/AEGH/paginas/GeneTests> (una Web pública Americana): <http://www.geneclinics.org>

Aparte de las bases de datos indicadas anteriormente, existen también páginas web dedicadas a la docencia de la genética. Así, formando parte de este manual se ha incluido en el dossier de la asignatura. Diversas webs complementarias a otros textos de genética médica contienen preguntas tipo test con respuesta y fotografías de pacientes que el lector puede encontrar útil (por ejemplo en medgen.genetics.utah.edu; Jorde *et al.* (2000). Particularmente recomendable resulta la página web del centro médico de la Universidad de Kansas (www.kumc.edu/gec/) que contiene numerosos links relacionados con la educación en genética.

El saber buscar información es tan importante que el estudiante de genética tiene que empezar a conectar con estas bases de datos desde el primer día de clase. La mejor forma de aprender a consultar es empezar primero *curioseando* o jugando un poco, y luego utilizando estas bases de datos para resolver actividades de aplicación incluidas al final de este texto docente. De hecho, algunas de las prácticas que el estudiante deberá de realizar y que se han incluido en este texto implican la utilización muy activa de Internet.

1.7. COMPETENCIAS QUE HAN DE TENER LOS LICENCIADOS EN MEDICINA EN CUANTO A LA FORMACIÓN EN GENÉTICA MÉDICA

A continuación se reproducen las recomendaciones del Comité de Educación Médica de la Asociación Americana de Genética Humana publicadas por primera vez en 1995 en el *American Journal of Human Genetics* («Report from the ASHG Information and Education Committee: Medical School Core Curriculum in Genetics» *Am. J. Hum. Genet.* 56:535-537, 1995) y actualizadas en su versión online en el año 2001 (genetics.faseb.org/genetics/ashg/pubs/001.shtml). Estas recomendaciones se siguen actualmente

en muchas de las Facultades de Medicina de Estados Unidos y de otros países.

1.7.1. Preámbulo

La genética médica es uno de los campos que más rápidamente ha avanzado en la medicina y actualmente la genética molecular está integrada en todos los aspectos de las ciencias biomédicas. Los médicos del siglo XXI deben de poseer un conocimiento exhaustivo de los principios de la genética humana así como su aplicación a una gran variedad de problemas clínicos. La Sociedad Americana de Genética Humana (ASHG) y la Asociación de Profesores de Genética Médica y Humana han desarrollado las siguientes pautas comunes en el itinerario curricular por las Facultades de Medicina. El objetivo es proporcionar a los decanos y a los comités encargados de los planes d'estudios, una guía o recomendaciones relativas a los conocimientos médicos en genética, a la adquisición de habilidades, y al establecimiento de conductas que todos los estudiantes de medicina necesitarán durante sus carreras como médicos. Cada Facultad de Medicina debe encontrar la mejor manera de incorporar la enseñanza de la genética en su propio plan, pero se pueden seguir algunas pautas generales:

La genética médica proporciona una perspectiva única de la función del cuerpo humano en la salud y en la enfermedad. Es una especialidad clínica y una ciencia básica. La enseñanza médica de la genética ha de estar presente en el plan de pregrado de la Facultad de Medicina y continuar en los años de postgrado.

La genética Médica ha de estar incluida explícitamente en el itinerario curricular. Aunque algunos aspectos de la genética médica se solapan y pueden ser enseñados en otras disciplinas, se han de establecer unos aprendizajes básicos y específicos que son propios de la genética médica.

Un médico especialista bien cualificado en genética (o un comité de médicos genetistas) debe ser quien tome la responsabilidad para aplicar el plan de de estudios de genética en cada Facultad de Medicina. Este plan ha de extenderse a lo largo

del pregrado y debe de tener en cuenta todos los cursos en los que se expliquen principios básicos de genética y enfermedades hereditarias.

La genética médica puede ser enseñada a través de diversas metodologías. El aprendizaje basado en problemas (PBL) es fácilmente aplicable en la genética médica porque implica la integración de habilidades y el conocimiento de muchos campos. La genética se puede enseñar también en diferentes contextos clínicos y a diferentes niveles durante el aprendizaje de la medicina, adaptándose a las particularidades de cada Facultad. Es evidente que los ejemplos clínicos son importantes, pero el objetivo ha de estar en el aprendizaje de los principios genéticos médicos ilustrados con ejemplos.

Dado el rápido avance de la Genética Médica, estas pautas son un trabajo que está en revisión constante (la versión previa fue publicada en *The American Journal of Human Genetics* (1995) 56:535-537). La Sociedad Americana de Genética Humana y la Asociación de Profesores de Genética Médica y Humana agradecerán todos los comentarios que se hagan de estos objetivos, los cuales serán revisados siempre que sea necesario para reflejar los cambios experimentados en nuestra comprensión de la genética y su aplicación a la medicina.

1.7.2. Competencias médicas generales, esenciales en la Genética Médica

Durante la carrera, los estudiantes de medicina han de adquirir muchos conocimientos, habilidades y competencias generales que son importantes en todos los aspectos de la práctica clínica, incluyendo las de la genética médica. Estas competencias generales debe ser:

- explicar la importancia de la predicción y prevención de la enfermedad.
- entender las etapas del desarrollo, del comportamiento humano, de la maduración y de la inteligencia.
- aplicar las técnicas apropiadas para transmitir información médica difícil.
- entender como responder apropiadamente a los mecanismos de defensa de los pacientes.
- reconocer la importancia de repetir la información a pacientes que están ansiosos o no familiarizados con los conceptos que se les explica.
- reconocer la importancia de la confidencialidad del paciente.
- hacer referencia a los grupos de apoyo, a los grupos de la comunidad, o a otros recursos que puedan beneficiar el paciente y a la familia.
- respetar la autonomía de todos los pacientes, pero proporcionar también una orientación en la toma de decisiones cuando se solicite.
- respetar las creencias religiosas, culturales, sociales y éticas, incluso si estas difieren de nuestras propias creencias.
- interpretar las actitudes relativas a aspectos éticos, sociales, culturales, religiosos y étnicos y desarrollar la habilidad de individualizar cada paciente o miembro de la familia.
- enfrentarse emocionalmente con las respuestas de los pacientes.
- reconocer nuestras limitaciones y buscar consulta cuando sea necesario.
- utilizar todos los recursos necesarios como libros, artículos científicos o sistemas informáticos, para obtener toda la información necesaria para la mejor atención de los enfermos.
- aplicar los principios de la medicina basada en la evidencia en la práctica clínica.
- entender como las observaciones clínicas pueden proporcionar información de la biología humana así como de la patogénesis humana y cómo a través de la investigación se puede llegar a mejoras en la salud.
- comprometerse a mantener un aprendizaje continuado a lo largo de toda la vida.

1.7.3. Conocimientos específicos en la Genética Médica

La práctica de la medicina moderna incluye el reconocimiento del papel de los factores genéticos en la salud y la enfermedad. Los estudiantes deben saber:

1. La estructura y la función de los genes así como la Organización General del Genoma Humano.

- que son los genes, como están organizados y controlados, qué hacen y como se segregan.
- como su expresión es influida por diferencias en las regiones codificantes y no codificantes, los factores que actúan en trans y la estructura de la cromatina.
- como en la función de la proteína interviene el mRNA y el procesamiento del polipéptido.
- como la actividad de un gen varía durante el desarrollo y en las funciones celulares normales y patológicas.
- qué información puede y qué información no puede ser predecida a partir de la secuencia del DNA de un gen.
- qué información puede ser obtenida de la valoración de los niveles del RNA o de la proteína que no puede ser obtenida sólo de la secuencia del DNA.
- como los procesos de duplicación de genes y divergencia, «exon shuffling» y la actividad de los elementos transponibles ayudan a explicar la variabilidad, la redundancia y la plasticidad del genoma.

2. Genes y Enfermedad

- características de los patrones de herencia básicos: autosómico dominante, autosómico recesivo, dominante atado al X y recesivo atado al X.
- factores que alteran el desarrollo del fenotipo en enfermedades monogénicas, incluyendo genes modificadores, y efectos estocásticos y pleiotrópicos, que dan lugar a una expresividad variable y a una penetrancia incompleta.
- los principios básicos de los errores innatos del metabolismo y las variaciones en la respuesta a fármacos y las manifestaciones clínicas generales.
- la base genética de enfermedades mitocondriales y las patrones de herencias correspondientes esperados.
- la naturaleza de las mutaciones y de las pre-mutaciones y como contribuyen a la variabilidad humana y a la enfermedad.

- los conceptos y la importancia clínica del «imprinting genético» y de la disomía uniparental.
- como los polimorfismos, el mapeo de los genes, y el ligamiento genético son utilizados en medicina para estudios de asociación.
- la naturaleza multifactorial de la mayoría de los rasgos humanos, tanto normales como anormales. Principios de herencia multifactorial.
- como los genes interactúan con otros genes y con varios factores ambientales para producir enfermedad, y como la mejora de los factores no-genéticos puede prevenir el desarrollo de la enfermedad en un individuo predispuesto genéticamente.

3. Cromosomas y anomalías cromosómicas.

- como los genes están organizados en los cromosomas, como los cromosomas se replican en la mitosis y la meiosis, y como se transmiten de padres a hijos.
- características clínicas de las anomalías cromosómicas numéricas, estructurales y en mosaico más comunes.

4. Genética de poblaciones.

- como los principios de la genética de poblaciones explican las variaciones en las frecuencias de mutaciones concretas en distintas poblaciones, los efectos de la consanguinidad, la aparición de nuevas mutaciones y la poca variación de las frecuencias de mutaciones como consecuencia de la intervención médica.
- como los principios evolutivos pueden ser utilizados para entender la biología y la enfermedad humanas.

5. Genética en la práctica clínica.

- como el conocimiento del genotipo de un paciente puede ser utilizado para desarrollar un enfoque más efectivo para la conservación de la salud, la prevención de la enfermedad, el diagnóstico de la enfermedad, y el tratamiento para este individuo en particular.
- qué y como son aplicadas las técnicas de diagnóstico molecular y citogenético a las enfermedades genéticas.

- como las alteraciones genéticas constitucionales o adquiridas pueden dar origen a neoplasias malignas y como la identificación de estos cambios pueden ser utilizados en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la enfermedad.
- las ventajas potenciales, las limitaciones, y las desventajas del test pre-sintomático para una enfermedad genética.
- las ventajas potenciales, las limitaciones, y las desventajas del test predictivo para una enfermedad genética.
- Comprender como intervenciones apropiadas en la genética médica pueden mejorar la salud pública y el procedimiento para determinar si tales intervenciones están justificadas en una población concreta.
- como enfoques alternativos y metas en los programas de cribado para enfermedades genéticas en niños, en mujeres embarazadas, y en otros adultos, y como los asuntos éticos, pueden estar implicados en la justificación de cada programa.
- la existencia de y la justificación de programas de cribado para la detección de enfermedades genéticas, y la diferencia entre el cribado y el test definitivo.
- los enfoques convencionales para el tratamiento de enfermedades genéticas y el estado actual de las terapias génicas.
- que exposiciones pueden ser teratogénicas en humanos y como pueden ser prevenidas.
- como reconocer y clasificar las anomalías y síndromes congénitos.
- el propósito del consejo médico.
- cuando y como derivar a individuos con una enfermedad genética o anomalía congénita a especialistas en genética, y por qué es beneficioso para los pacientes.
- como los nuevos descubrimientos científicos son evaluados en los contextos clínicos y aplicados apropiadamente al cuidado de los pacientes.
- como los asuntos legales y éticos relacionados con la genética afectan la práctica médica.
- como los aspectos de organización y económicos del sistema de salud afectan la oferta de los servicios de genética clínica.

- qué lecciones nos enseña la historia, relativas al uso o al mal uso de la genética humana, sobre la aplicación apropiada del conocimiento genético en la actualidad.

1.7.4. *Habilidades específicas*

Los estudiantes han de aprender a sintetizar la materia basada en hechos relacionada con enfermedades genéticas y utilizar esta información para formular un plan apropiado para la evaluación diagnóstica y el tratamiento del paciente. Necesitan desarrollar habilidades en:

- elaborar una historia clínica completa de la familia, construir un árbol genealógico apropiado, y reconocer los patrones de herencia y otros signos indicativos de la enfermedad genética en la historia de la familia.
- reconocer características en una historia clínica del paciente, examen físico o resultados de laboratorio, que sugieran la presencia de una enfermedad genética.
- identificar pacientes con una fuerte predisposición a enfermedades comunes y facilitar un consejo apropiado a otros miembros de la familia a riesgo.
- reconocer y clasificar anomalías congénitas comunes y patrones de anomalías.
- reconocer e iniciar la evaluación de pacientes con errores innatos del metabolismo.
- interpretar correctamente los resultados citogenéticos, de técnicas de genética molecular y bioquímicas.
- estimación de los riesgos de recurrencia en enfermedades Mendelianas y en enfermedades multifactoriales en familias afectadas.
- utilizar la información que se tiene de un paciente que presenta una predisposición genética para una enfermedad particular para ayudar a reducir el riesgo de desarrollar esta enfermedad o a tratarla de la forma más efectiva posible en el caso que se desarrolle.
- describir las técnicas y los enfoques apropiados para proporcionar consejo genético para enfermedades genéticas comunes.

- comunicar la información genética de una manera clara y no directiva que sea entendida por individuos con diferentes niveles educativos, socioeconómicos, étnicos y culturales.
- reconocer y aceptar las diferentes actitudes culturales, sociales y religiosas en relación con asuntos como por ejemplo la contracepción, el aborto, el cuidado y la educación de los hijos y el género.
- la utilización de los servicios de la comunidad y agentes sociales, en particular, los grupos de apoyo para enfermedades genéticas.
- proporcionar a los pacientes el acceso a pruebas diagnósticas y predictivas que son apropiadas para su familia y aconsejar los pacientes de los beneficios, de las limitaciones, y de los riesgos de tales pruebas.
- trabajar con un especialista médico en genética para desarrollar un plan completo para la evaluación y consejo a pacientes con una enfermedad genética.
- hacer disponible a los pacientes con enfermedades genéticas los tratamientos apropiados, incluyendo los dietéticos, farmacológicos, de reemplazo enzimático, trasplante y las terapias génicas, así como una guía respecto a las prácticas de cribado específicas para su diagnóstico.
- reconocer el papel importante de la investigación biomédica y adquirir las habilidades que permiten un análisis crítico de los desarrollos científicos.
- darse cuenta de las implicaciones que la información respecto a una anomalía genética puede tener para la propia imagen de una persona, para las relaciones de la familia y para su posición social, y que las reacciones de los pacientes pueden diferir dependiente de factores como por ejemplo el género, la edad, la cultura, y la educación.
- cuando sea apropiado ha de animarse al paciente a que participe en la investigación médica de la enfermedad proporcionando al paciente y o/a la familia toda la información necesaria para que entiendan los riesgos y beneficios de la participación en términos de su propia enfermedad, del tratamiento y del contexto social.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cummings R. *Herencia humana*. Nueva York: McGraw-Hill, 1995.
2. Epstein RJ. *Human molecular biology*. Cambridge University Press, 2003.
3. Griffiths AJF, Gelbart WM, Miller JH, Lewontin RC. *Genética moderna*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2000.
4. Halligan DL, Keightley PD. How many letal alleles? *TRENDS in Genetics*, 2003; 19: 57-59.
5. Harper PS. *Practical genetic counselling*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998.
6. Hommes F (Ed.) *Techniques in diagnostic human biochemical genetics*. New York. Willey-Liss, 1991.
7. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Medical genetics*. Mosby, 2000.
8. Levy S, Sutton G, Ng PC, Feuk L, Halpern AL, Walenz BP *et al*. The diploid sequence of an individual human. *PLoS Biol*, 2007; 5: 2113-2144.
9. Luque y Herráez. *Texto ilustrado de biología molecular e ingeniería genética. Conceptos*. Madrid: Harcourt, 2001.
10. McKusick VA. *Mendelian inheritance in man. Catalogs of human genes and genetic disorders*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1998 (12th). Ver OMIM (On Line Mendelian Inheritance in Man):<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>.
11. Oliva R, Ballesta F, Bruguera M, Carreras E, Carrió A, Casademont J *et al*. (a) Monográfico: Genética básica. *JANO*, 2001; 61: 719-1039.
12. Oliva R. *Genoma humano*. Barcelona: Masson SA, 1996.

1.7.5. Conductas específicas

Los estudiantes han de aprender a ser comprensivos, imparciales y no coactivos. También deben reconocer sus propias limitaciones y consultar información siempre que sea necesario. Los estudiantes deben:

- presentar todas las opciones de forma clara, detallada y no coactiva.
- darse cuenta de los dilemas derivados de la confidencialidad cuando los familiares presentan riesgo de desarrollar una enfermedad grave.

13. Oliva R, Vidal-Taboada JM. *Genoma humano. Nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento*. Publicacions i Edicions. Universitat de Barcelona, 2006.
14. OMIM (On Line Mendelian inheritance in Man): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>. Ver versión impresa en McKusick VA (1998), 2003.
15. Queralt R, Ezquerro M, Lleó A, Castellv M, Gelpí J, Ferrer I *et al*. A novel mutation (V89L) in the presenilin 1 gene in a family with early onset Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002; 72: 266-269.
16. Pàmols T. *Del cromosoma al gen. Las anomalías cromosómicas y las enfermedades metabólicas hereditarias: Dos modelos paradigmáticos de enfermedad genética*. Barcelona. Institut d'Edicions de la Diputació de Barcelona, 1995.
17. Rimoin DL. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of medical genetics*. Amsterdam: Elsevier, 2002.
18. Scriver CR, Valle D, Beaudet AL, Sly WS. *The metabolic and inherited basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 2001.
19. Scriver CR. Henry Friesen Award Lecture «Work, the clinician-scientist and human biochemical genetics». *Clin Invest.*, 2001; 24: 179-195.
20. Strachan T, Read AR. *Human molecular genetics 2*. New York: BIOS, 2000.
21. Thompson MW, Mcinnes RR, Willard HF. *Genética en medicina*. Barcelona: Masson SA, 1996.