

# **INTERFERENCIAS BIOLOGICAS DE LA TRASMISIÓN DE SIMPLES MUTACIONES**

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

# OBJETIVO:

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

# CONTENIDOS:

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

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

# **FENOMENOS BIOLOGICOS QUE INTERFIEREN LA TRANSMISION MENDELIANA DE SIMPLES MUTACIONES**

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

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

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

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

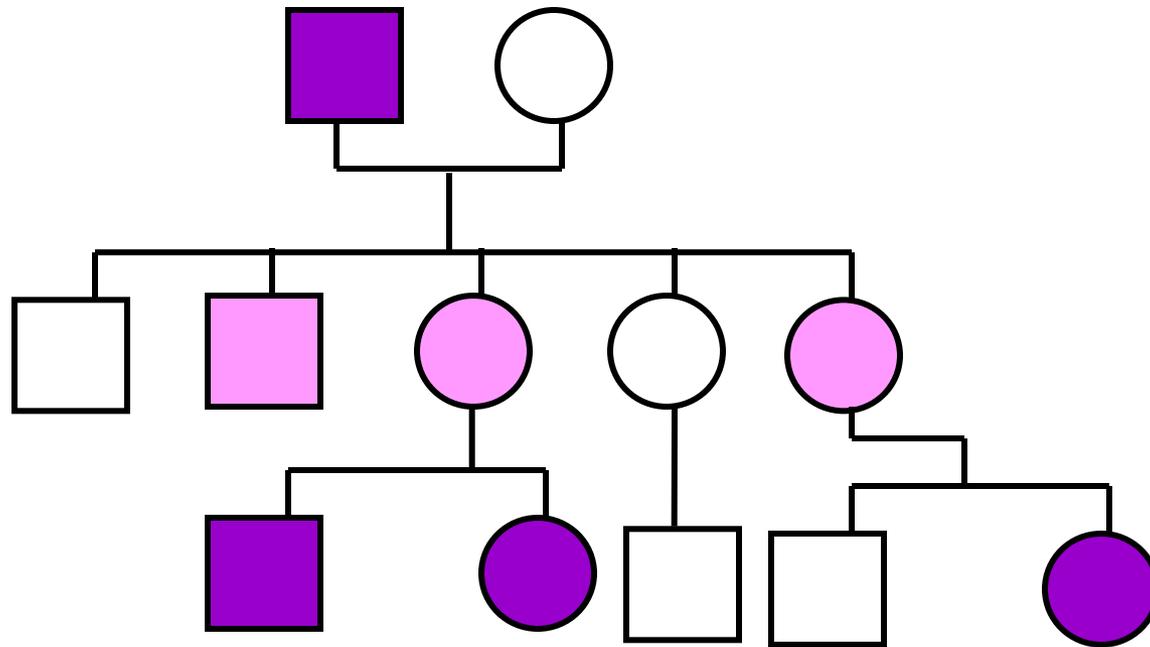
**El mecanismo epigenético de impronta genómica, asegura que dentro de una célula, sólo uno de los dos alelos heredados a través de la gametogénesis materna y paterna, se exprese, aun cuando la secuencia de bases de ambos genes se encuentre intacta.**

# **LA IMPRONTA GENOMICA**

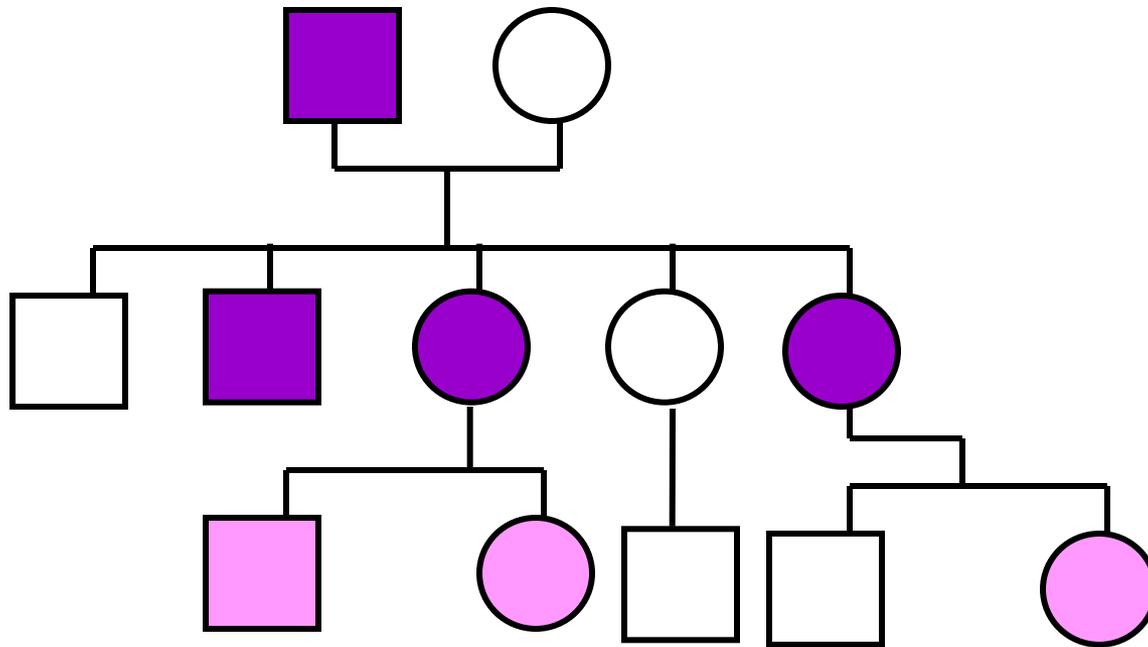
**Puede explicar la competencia de regiones de ADN que actúan como potencializadores o silenciadores de genes comprometidos en el proceso de la embriogénesis.**

**A VECES SE SILENCIA COMPLETAMENTE LA EXPRESIÓN DEL GEN.**

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



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

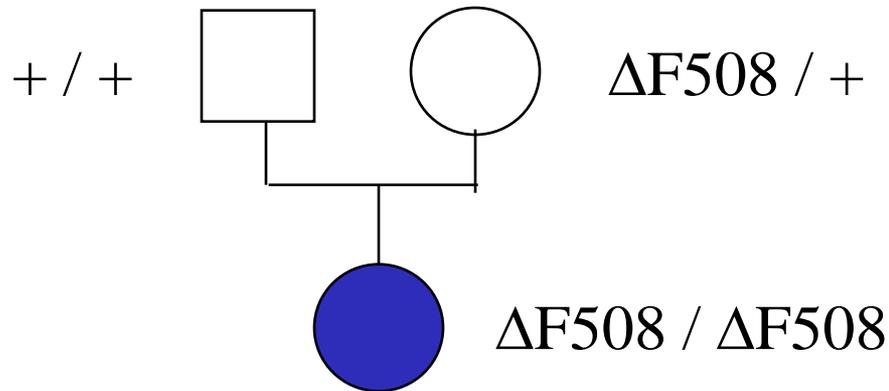


# DISOMIAS UNIPARENTALES

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

# DESCUBRIMIENTO DE LAS DISOMIAS UNIPARENTALES

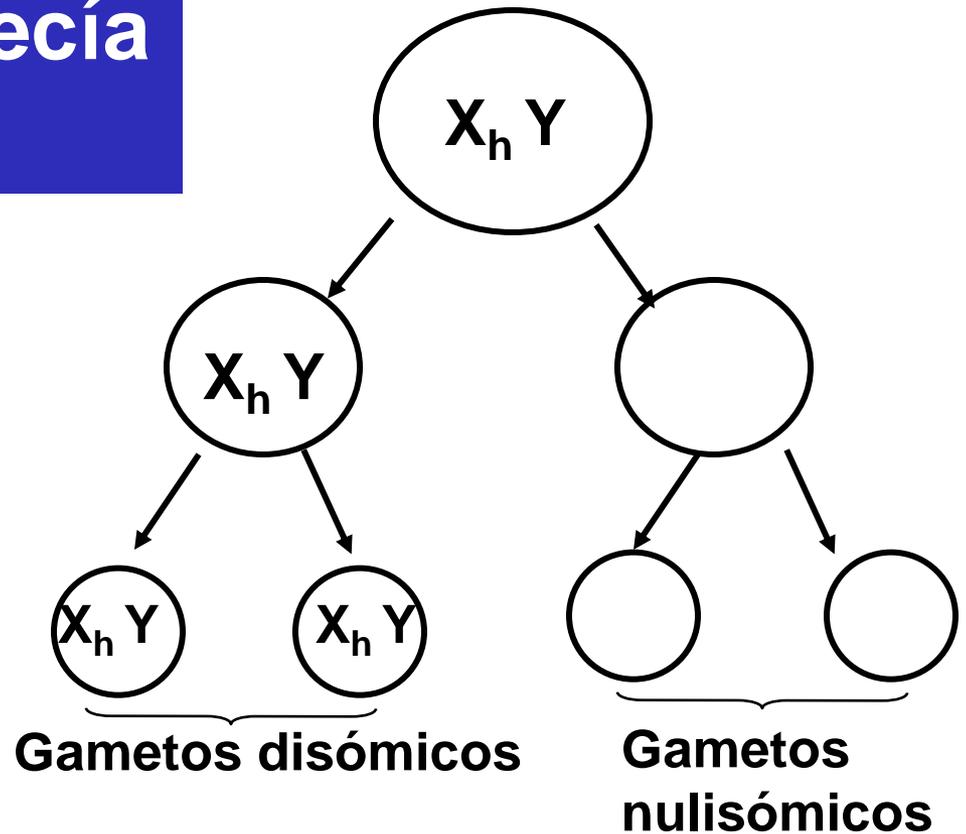
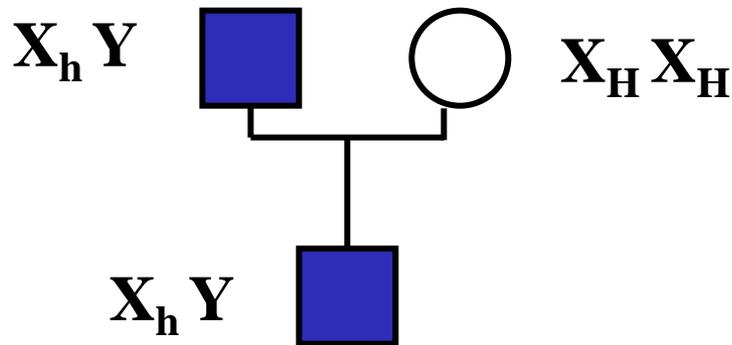
OCURRIO EN 1988 POR EL ANALISIS MOLECULAR DE UNA NIÑA CON FIBROSIS QUISTICA.



LOS DOS CROMOSOMAS 7 DE ORIGEN MATERNO

# LAS DISOMIAS UNIPARENTALES TAMBIEN INVOLUCRAN A LOS CROMOSOMAS SEXUALES

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



# MUTACIONES DINAMICAS

## EJEMPLO EL SINDROME FRAGIL X O DEL X FRAGIL

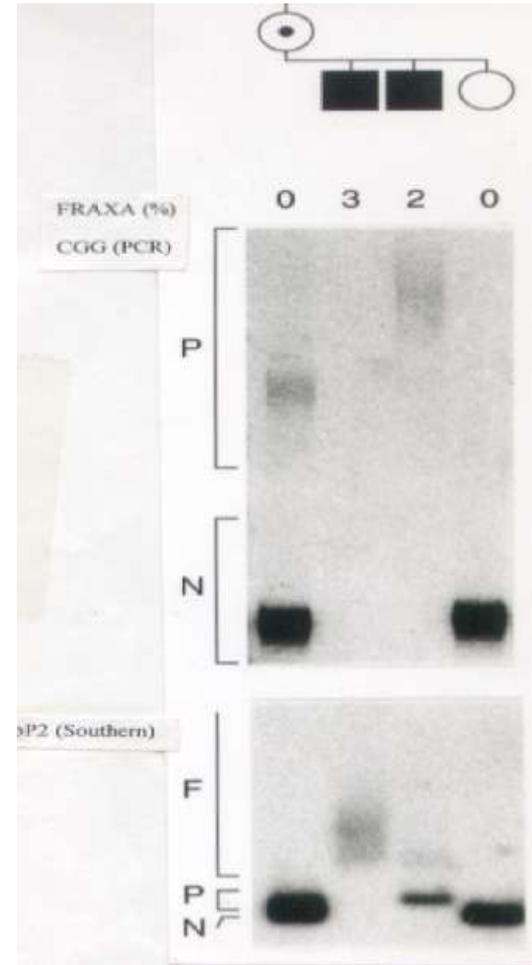
*(PRIMERA CAUSA GENETICA HEREDITARIA DE RETRASO MENTAL)*

### ✓ Caracterización de las mutaciones FMR1

#### Mutación dinámica

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

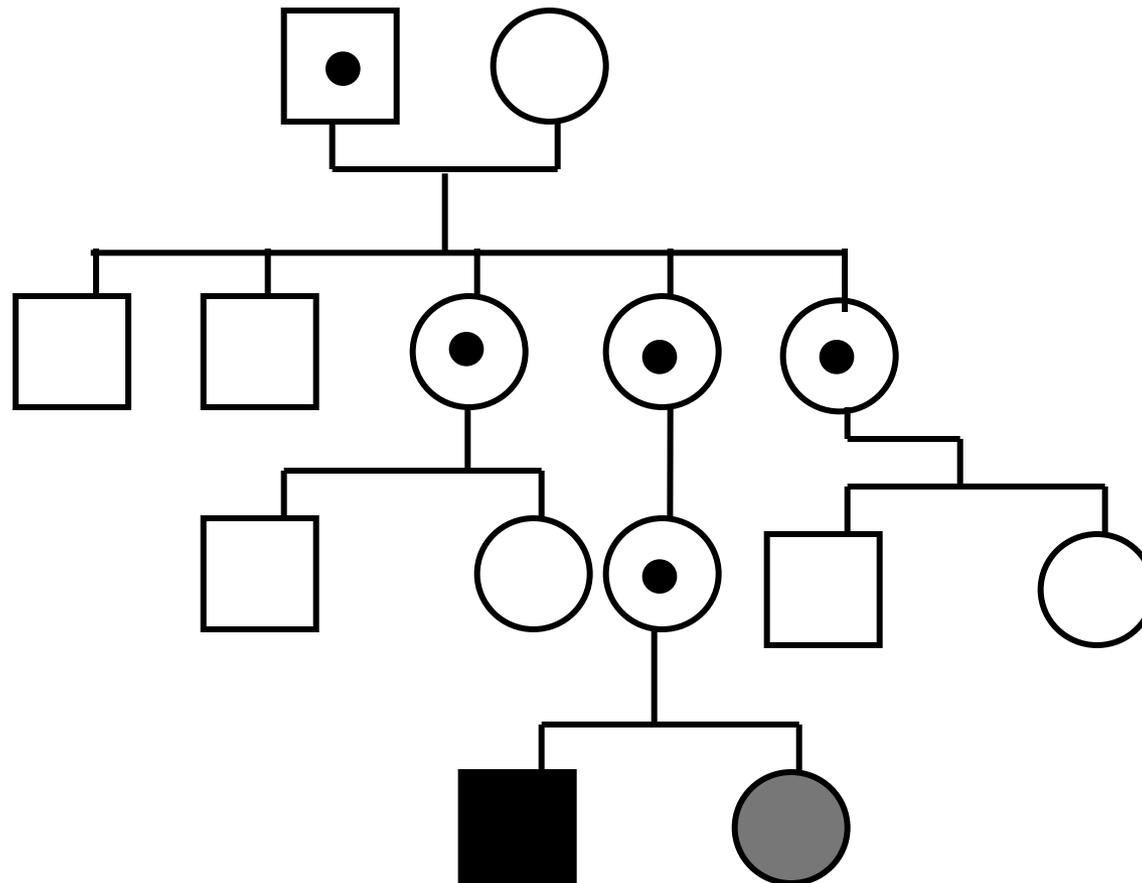
# DIAGNOSTICO CITOGENETICO Y MOLECULAR



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

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

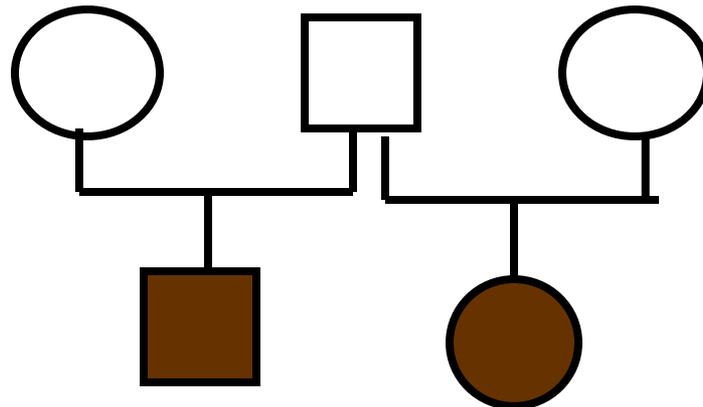
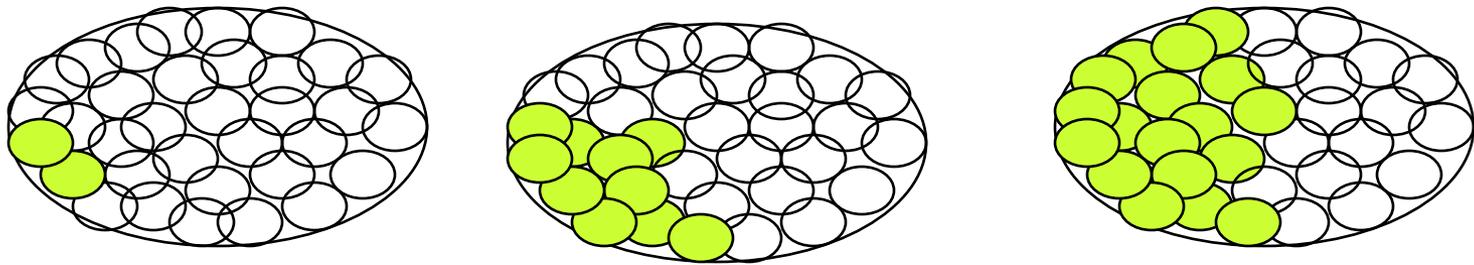
# LOS CRITERIOS PARA IDENTIFICAR LA HERENCIA RECESIVA LIGADA AL X NO SE CUMPLEN



# MOSAICISMOS GERMINALES

SE TRATA DE NUEVAS MUTACIONES EN LINEAS CELULARES GERMINALES

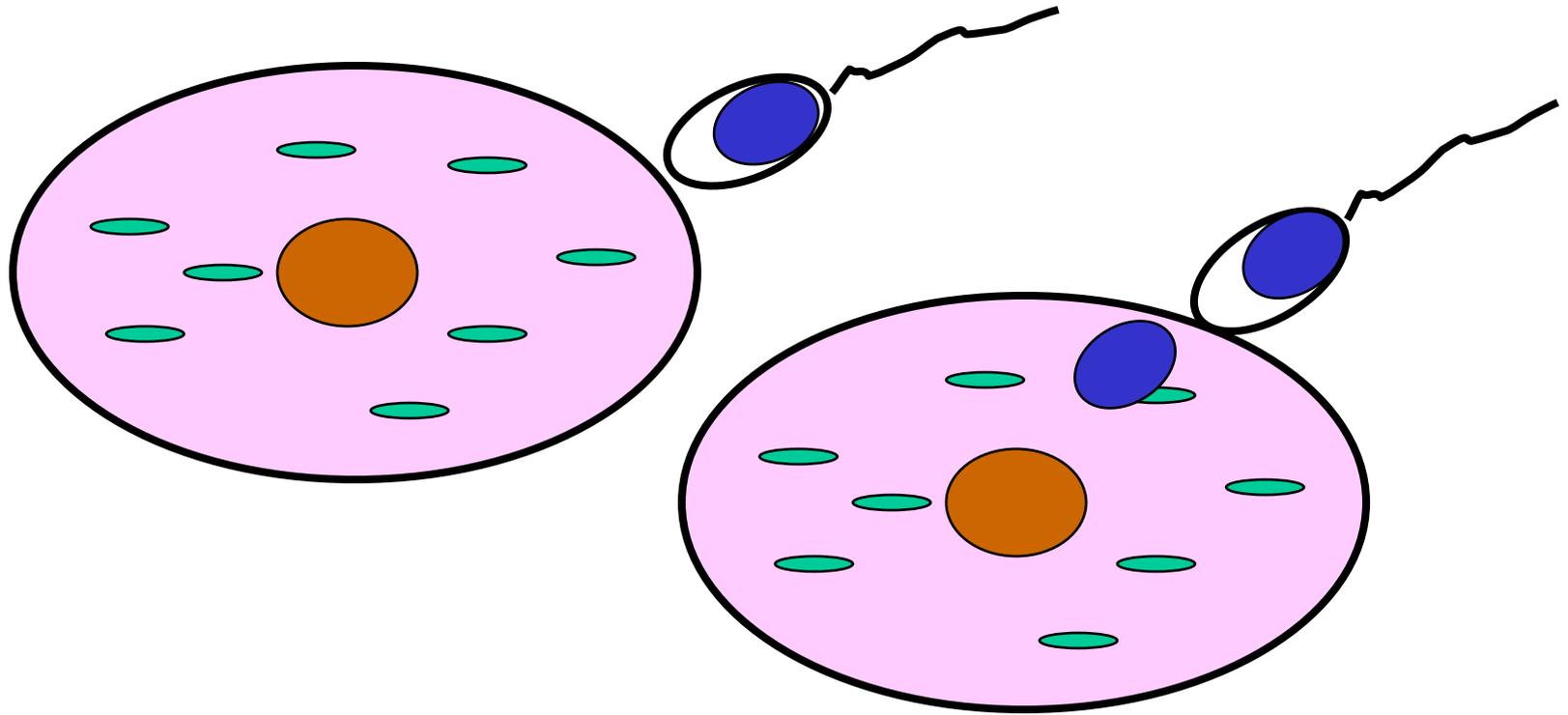
## OVARIOS O TESTICULOS



# GENOMA MITOCONDRIAL

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

¿ Por qué solo una herencia materna?



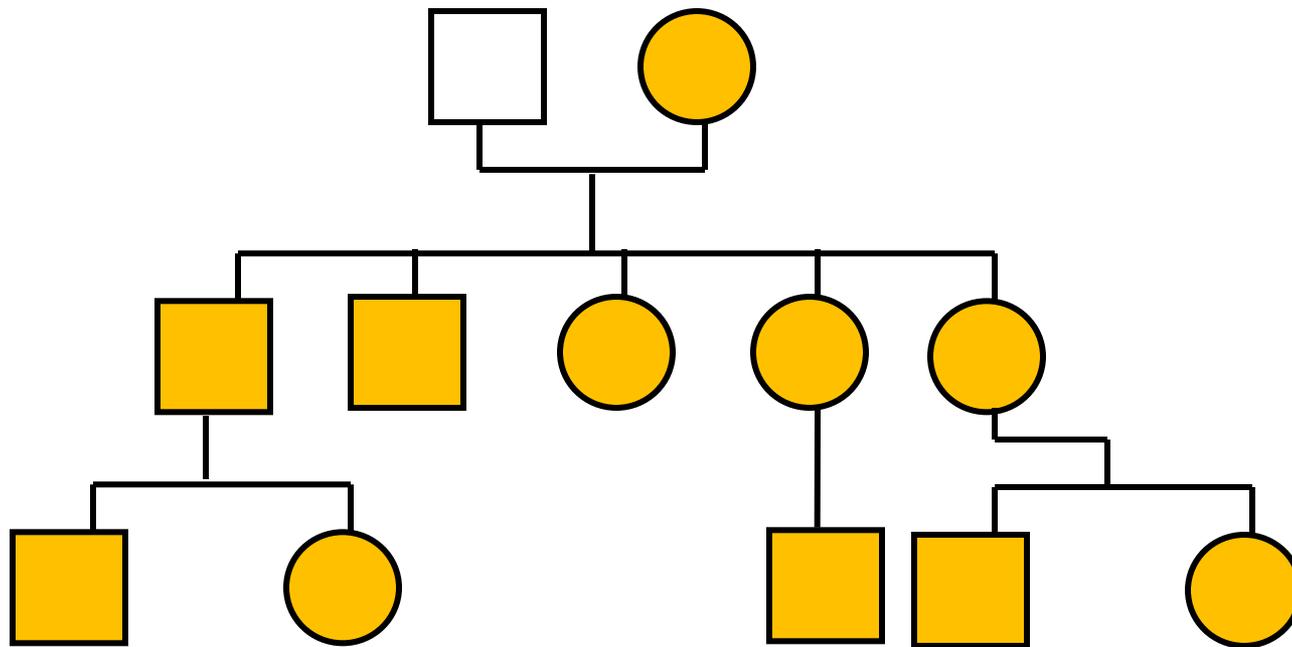
# HERENCIA MITOCONDRIAL

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

## **EJEMPLOS DE ENFERMEDADES CON HERENCIA MITOCONDRIAL SON:**

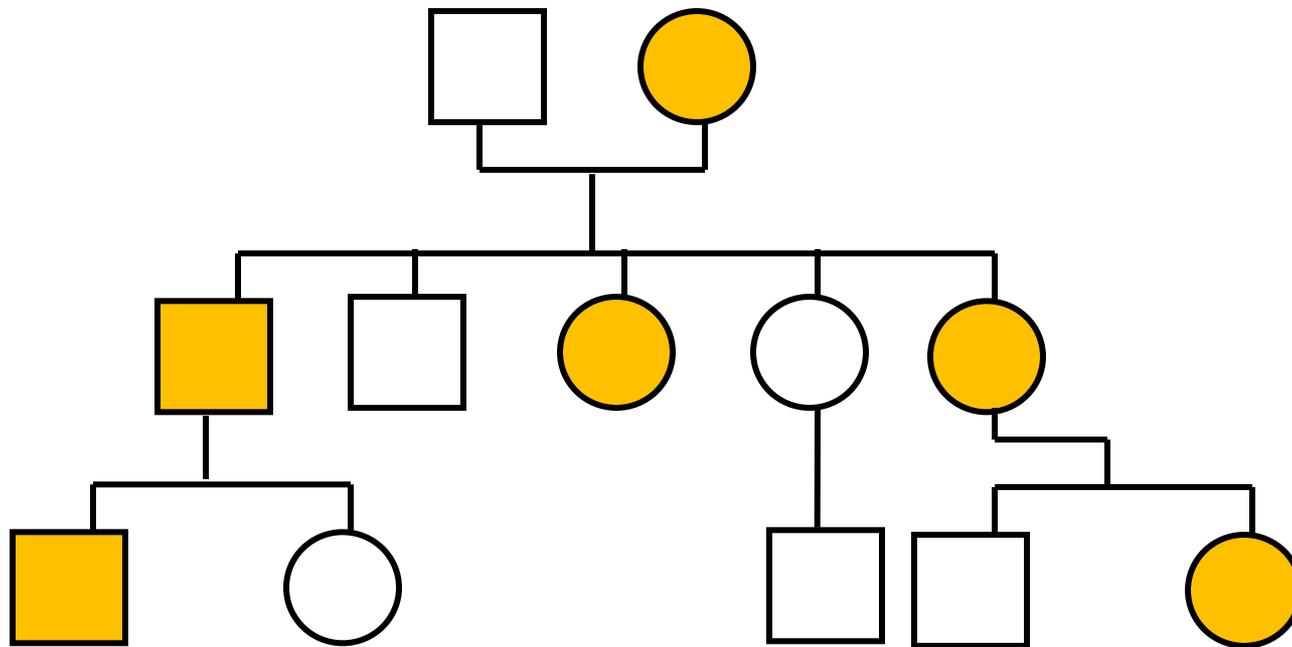
- La atrofia optica hereditaria Leber**
- La encefalomiopatía “MELAS”**
- La epilepsia mioclónica “MERRF”**
- La anemia inducida por el cloranfenicol**

# HERENCIA MITOCONDRIAL



**HOMEOPLASMIA**

# HERENCIA MITOCONDRIAL



**HETEROPLASMIA**

# CONCLUSIONES:

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