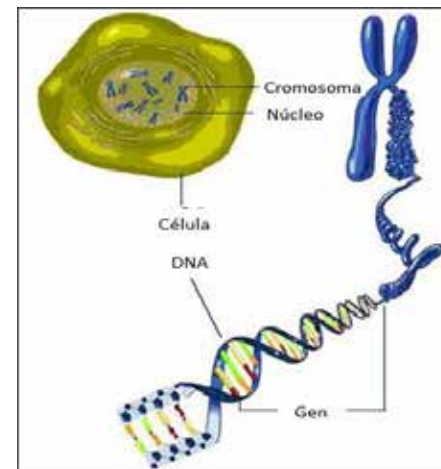




Curs de genètica aplicada a Medicina Fetal

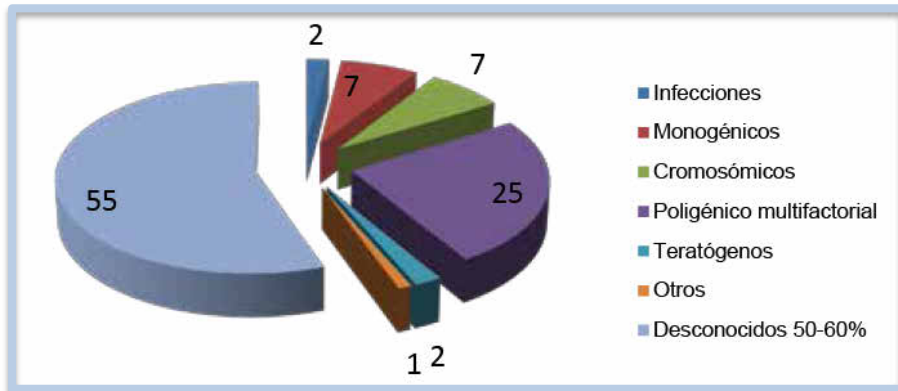
MA Sánchez Durán
Febrer 2017



INTRODUCCIÓN



Detección de defectos congénitos



Desarrollo Genética



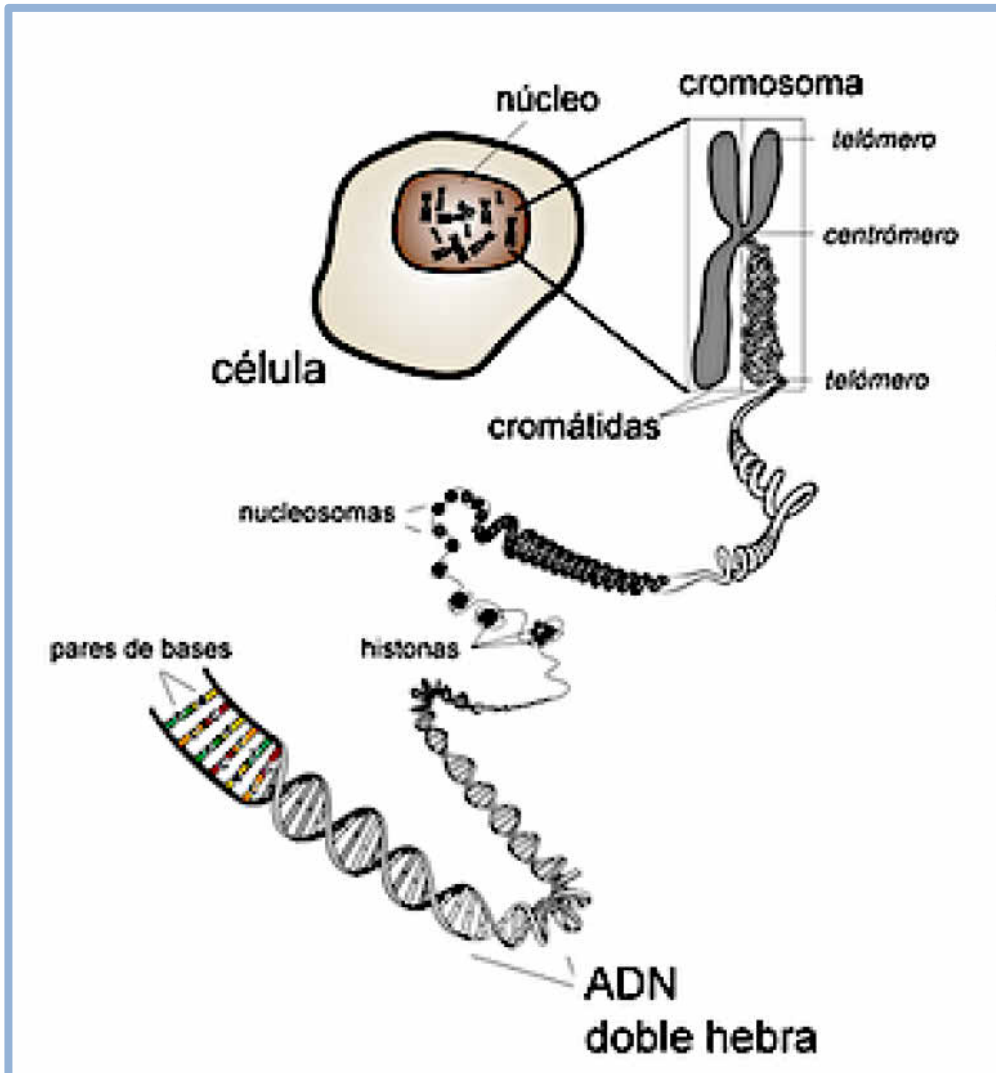
Alternativas reproductivas

D Prenatal

DGP-TRA

Técnicas de laboratorio: Indicaciones, limitaciones, interpretación

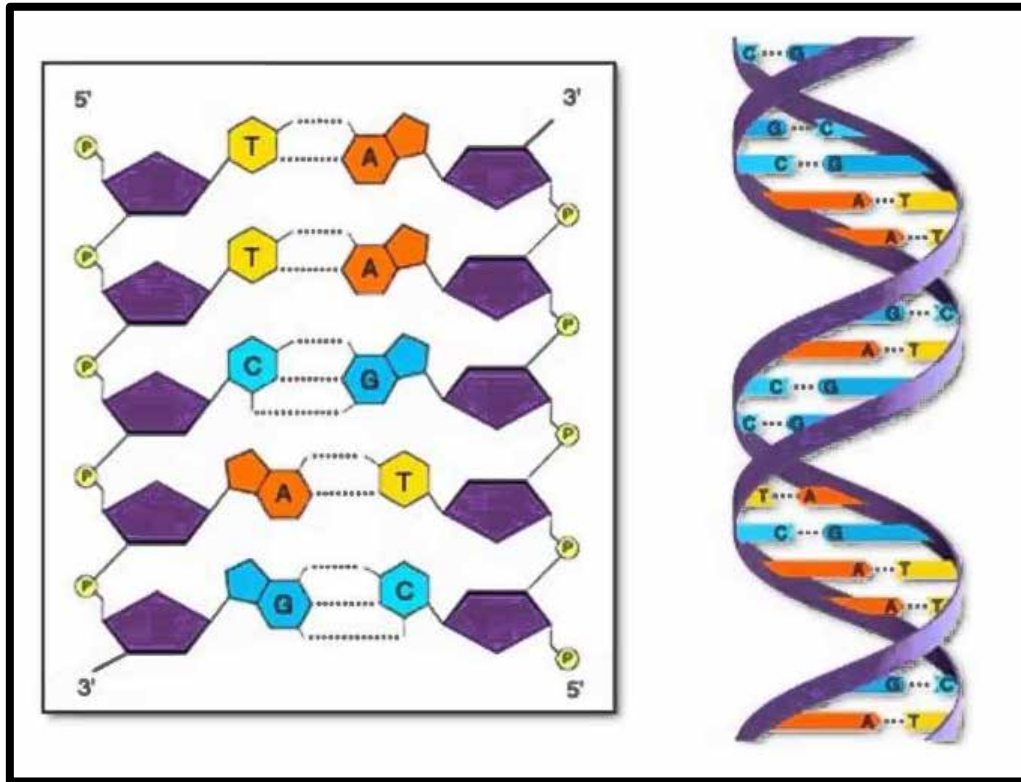
INTRODUCCIÓN



La información genética está codificada en la molécula de **ADN**.

Los **cromosomas** son paquetes de ADN y proteínas.

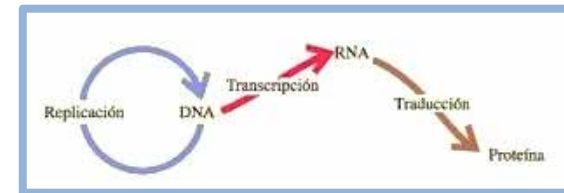
ESTRUCTURA DE ADN



El DNA está formada por un esqueleto de azúcares

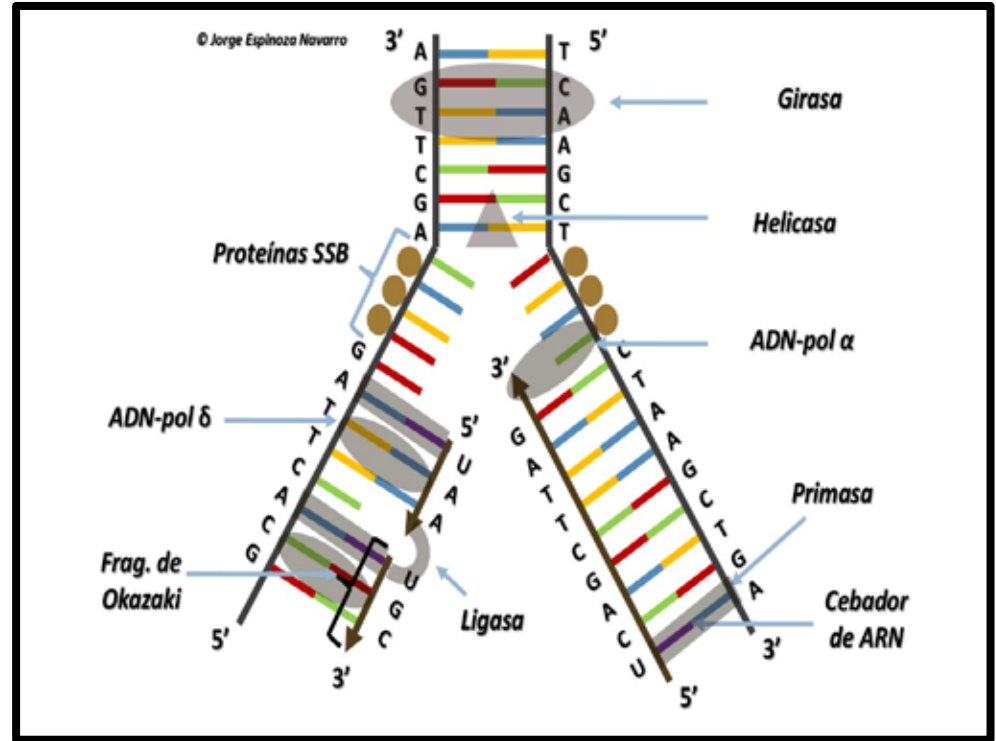
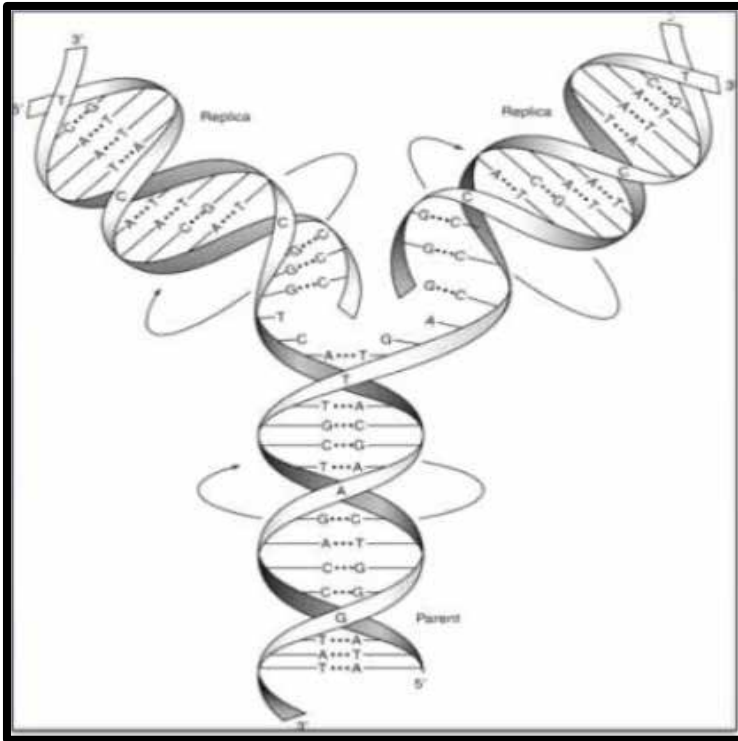
A cada azúcar se le une una base nitrogenada (A, G, C, T)

Cada base se une con su complementaria (C-G) (A-T)



- AUTODUPLICACIÓN (REPLICACIÓN). Transmisión información células hijas
- ALMACEN DE INFORMACIÓN GENÉTICA (codificación proteínas)

REPLICACIÓN

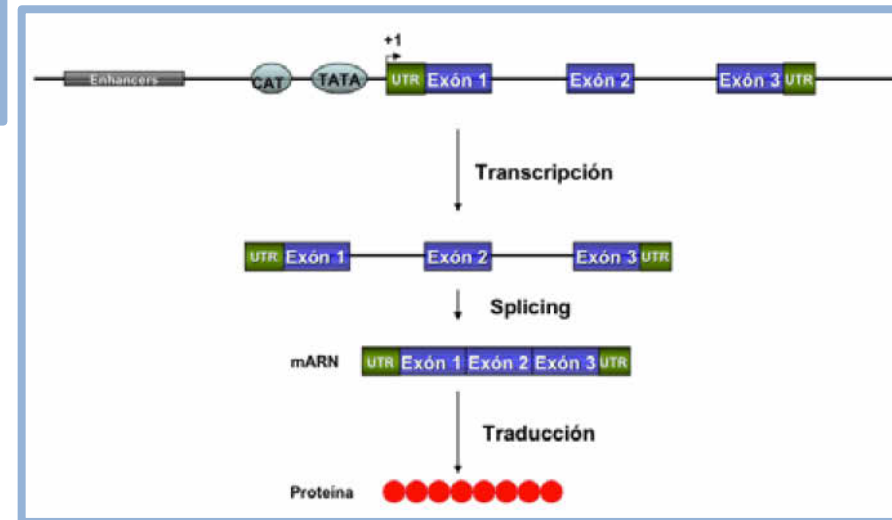
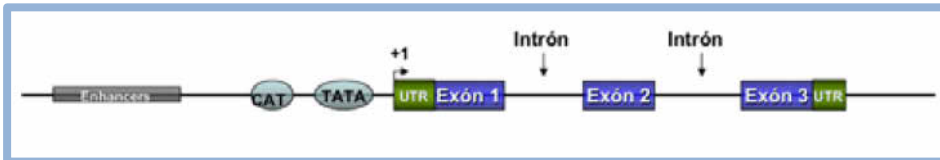


Dos moléculas hijas idénticas

GEN



Fragmento de ADN con la información para la síntesis de macromoléculas



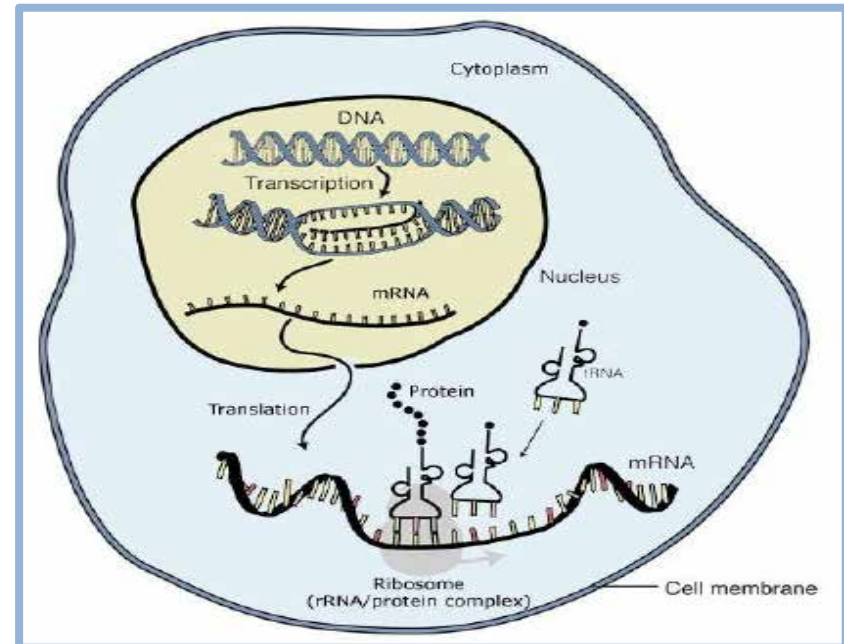
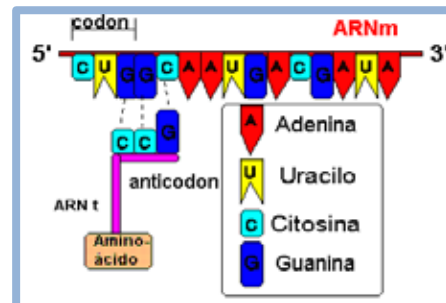
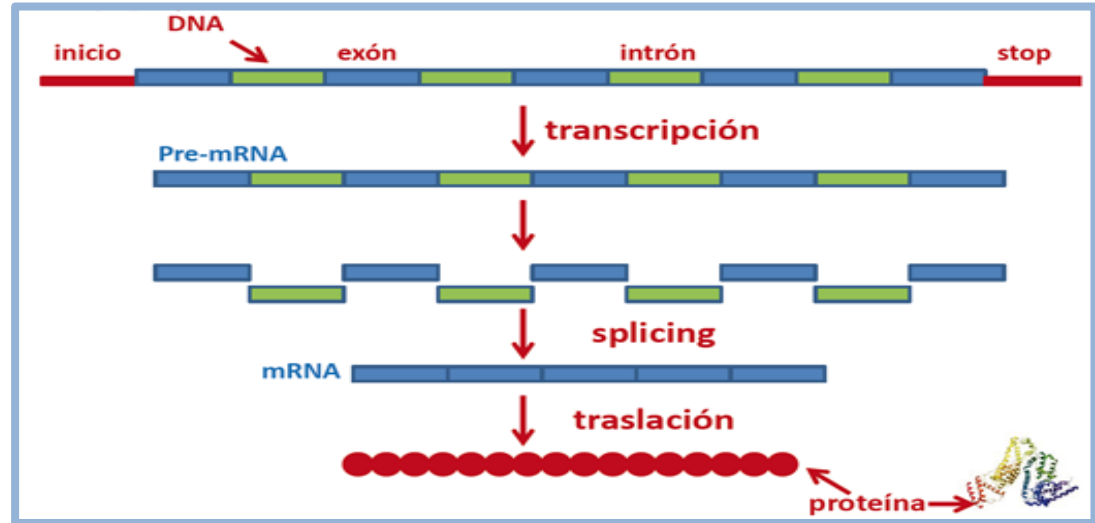
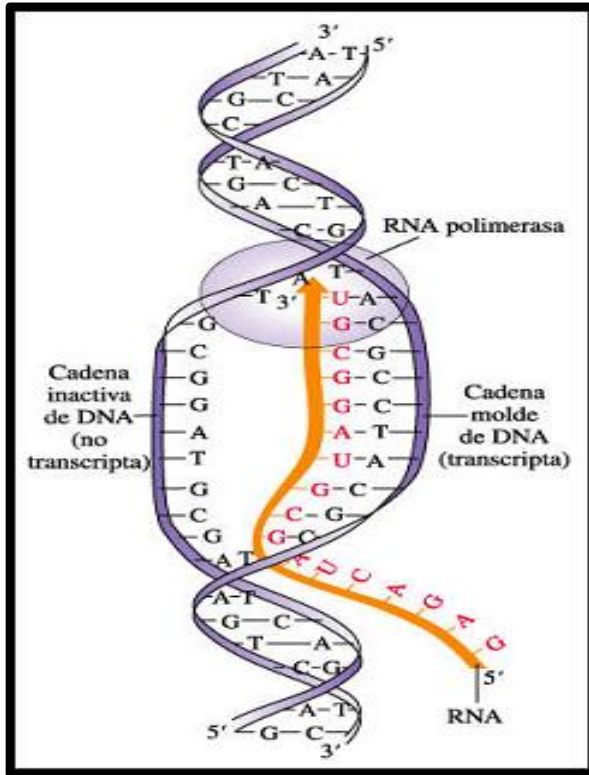
Regiones transcribibles

- Exones
- Intrones
- UTR (no traducidas)

Regiones reguladoras

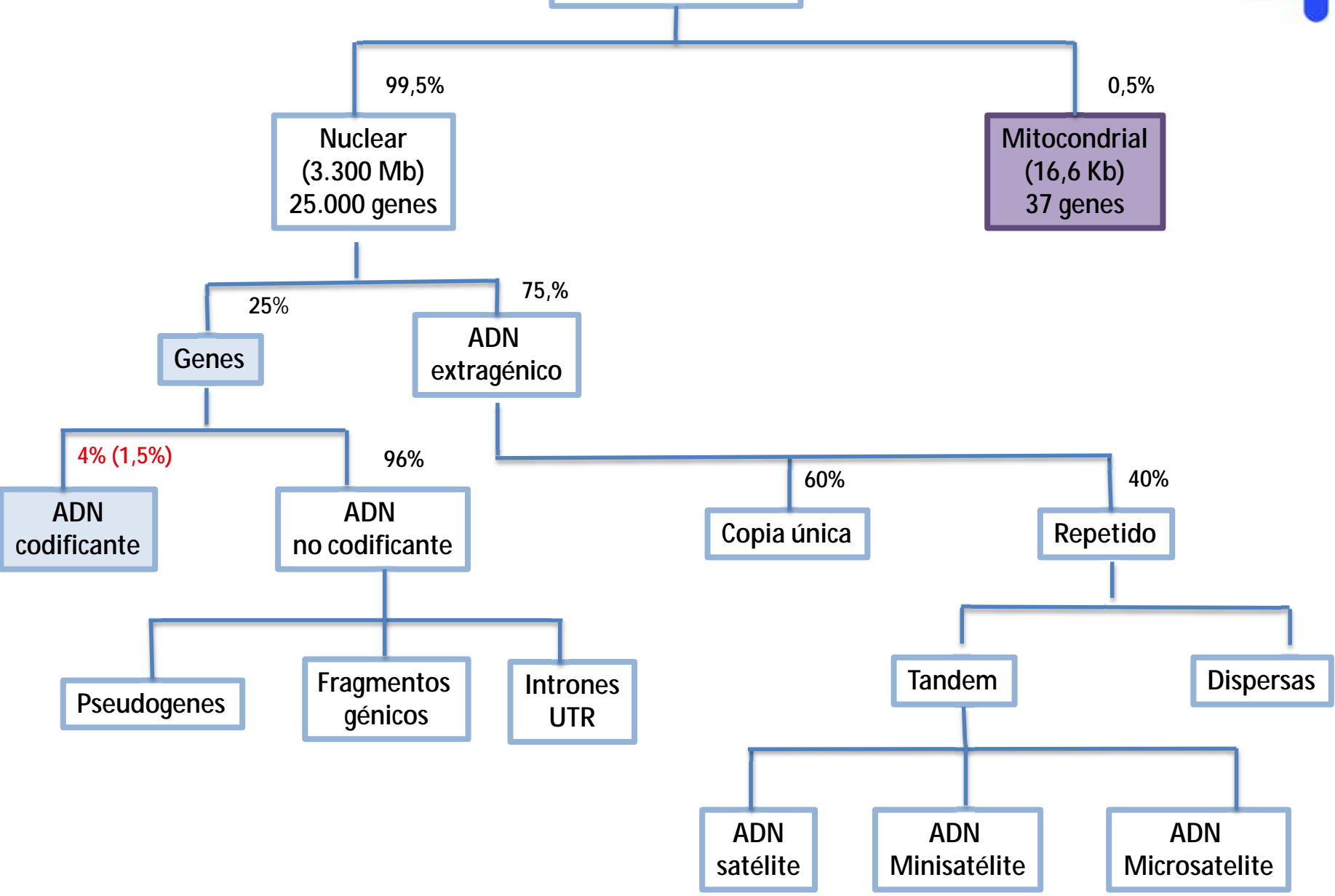
- Promotor
- Enhacer

TRANSCRIPCIÓN Y TRADUCCIÓN

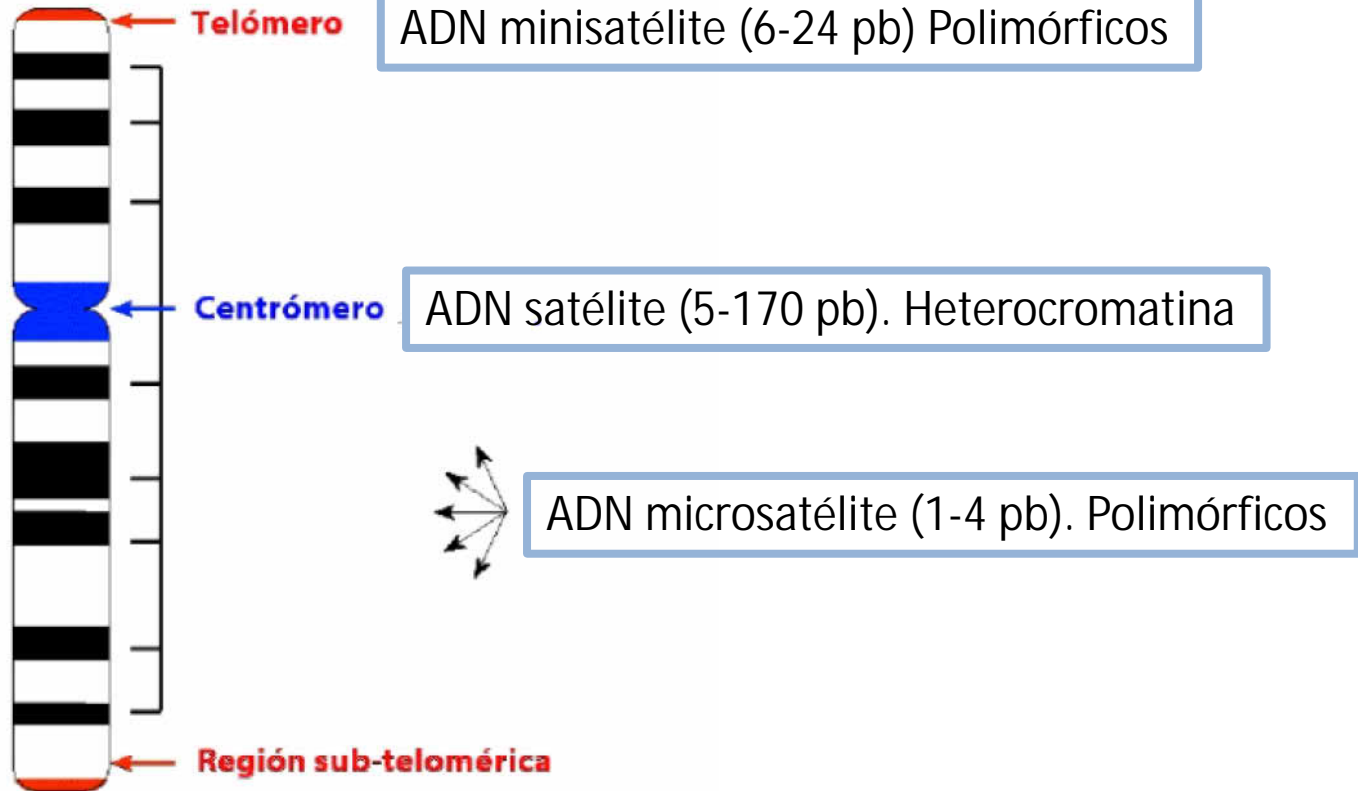




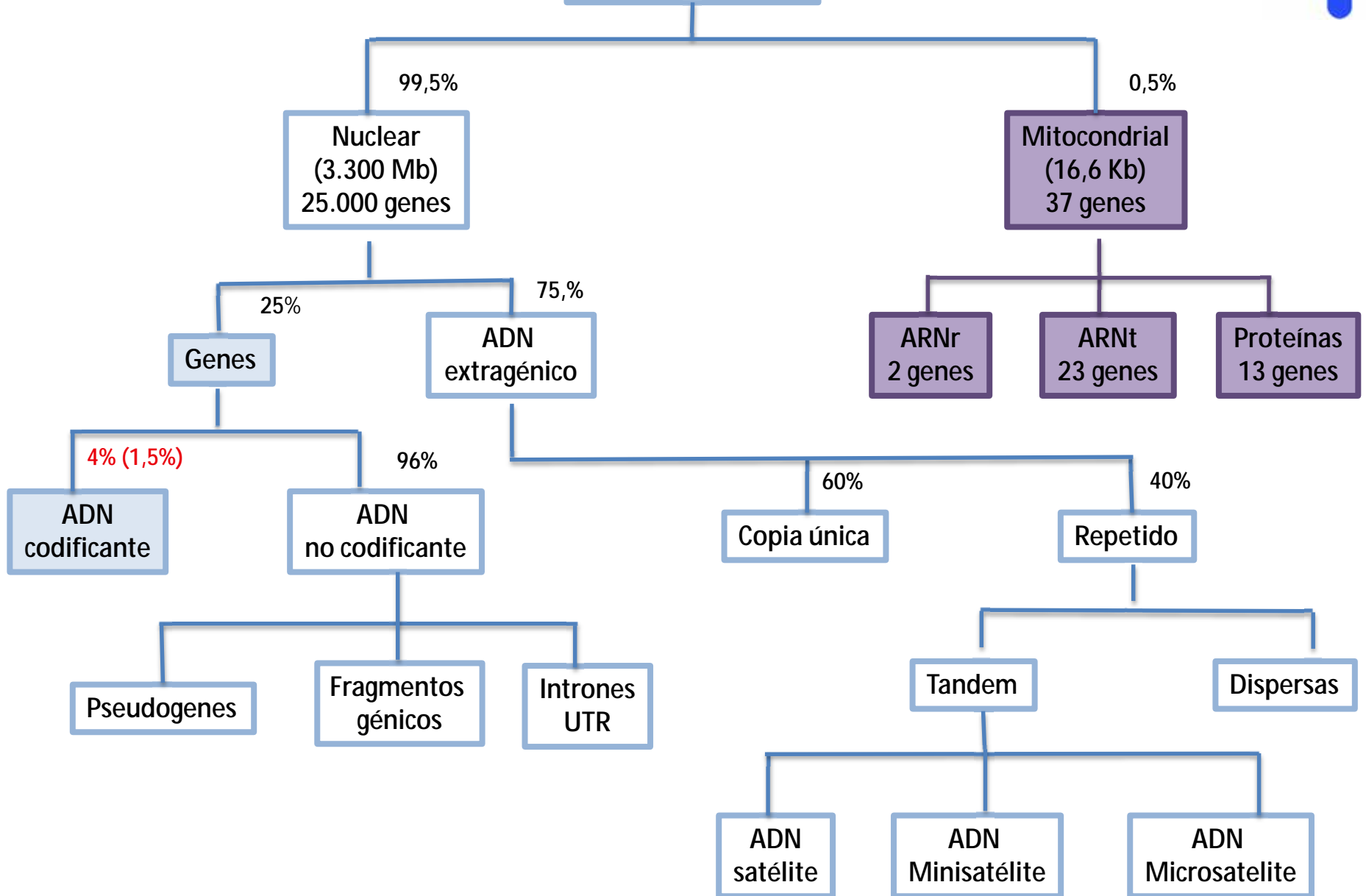
Genoma



Localización del ADN repetitivo



Genoma



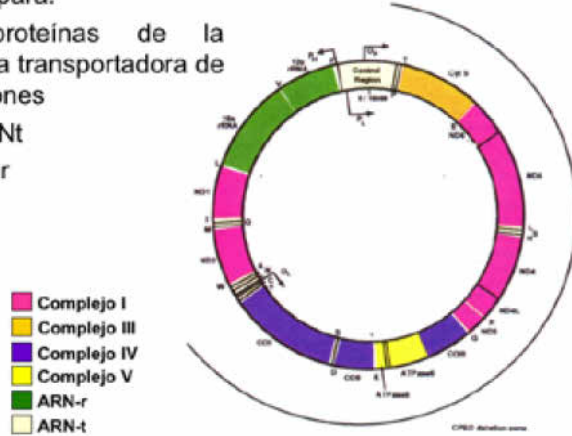
ADN mitocondrial



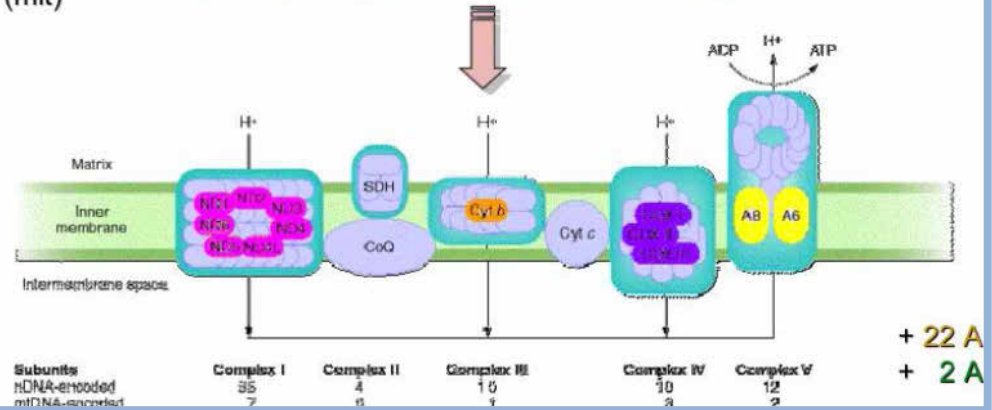
- Molécula circular ADN doble hebra (16,6kb)
- Sin intrones (93% codificante)

Codifica para:

- 13 proteínas de la cadena transportadora de electrones
- 22 ARNm
- 2 ARNr



ARNm (mit)



Codón	Código nuclear	Código mitocondrial
UGA	Stop	triptófano
AUA	Isoleucina	metionina
AGA	Arginina	Stop
AGG	Arginina	Stop

	Genoma nuclear	Genoma mitocondrial
Tamaño	3300 Mb	16,6 kb
ADN por célula	23 o 24 moléculas lineales	1 molécula circular repetida
Nº genes	20-25000	37
% ADN codificante	1,5%	93%
Intrones	Mayoría de genes	NO

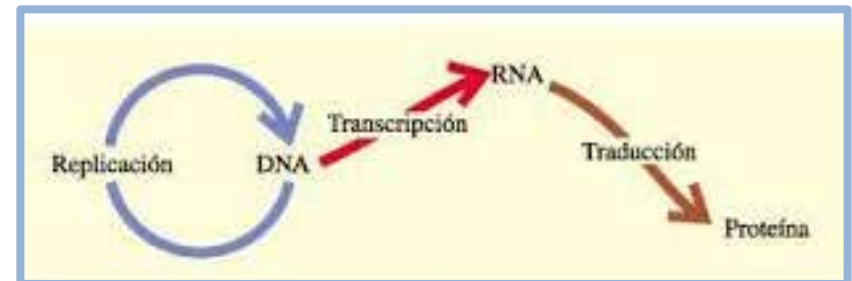
MUTACIONES



Alteración secuencia normal ADN



Mutación



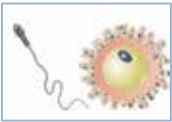
- En una persona se producen 10^7 divisiones celulares. Cada vez se copian 6×10^9 nucleótidos.
- Hay un error cada 10^{10} nucleótidos incorporados. La mayoría son **polimorfismos**, afectan a genes no usados por la célula implicada, o producen la muerte de la célula

TIPOS DE MUTACIONES



Según la célula

Germinales



Somáticas



Según el tamaño

Génicas

Cromosómicas

Genómicas

Según su efecto

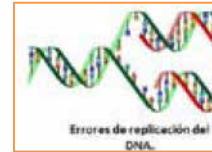
Perjudicial

Neutra

Beneficiosa

Según su origen

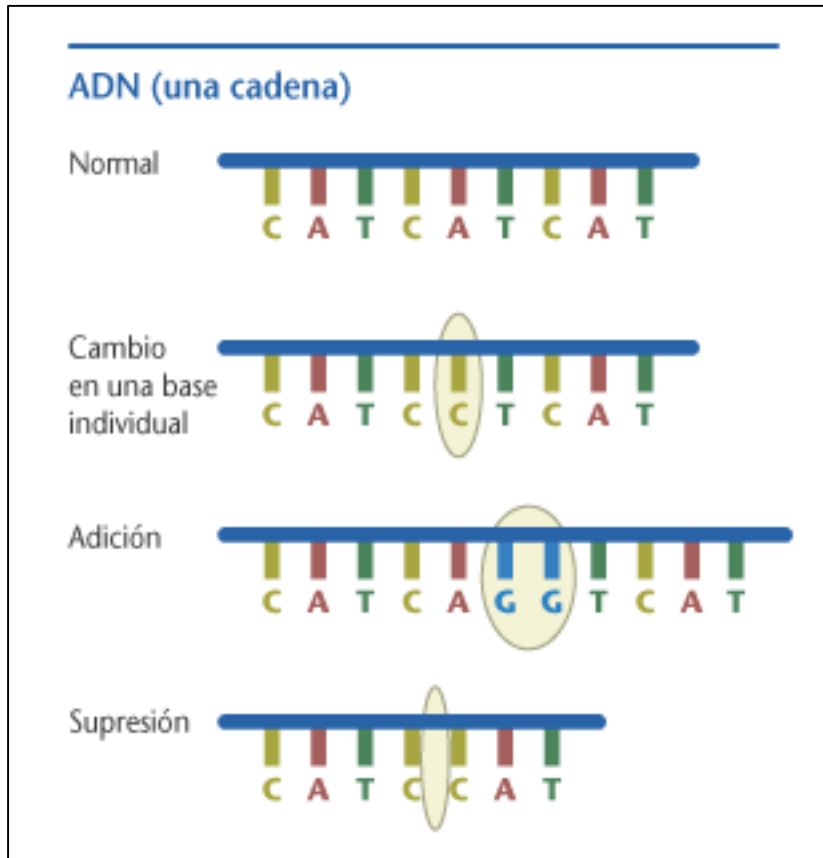
Espontánea



Agente mutágeno



MUTACIÓN GÉNICA



Son aquellas que sólo afectan a nucleótidos aislados

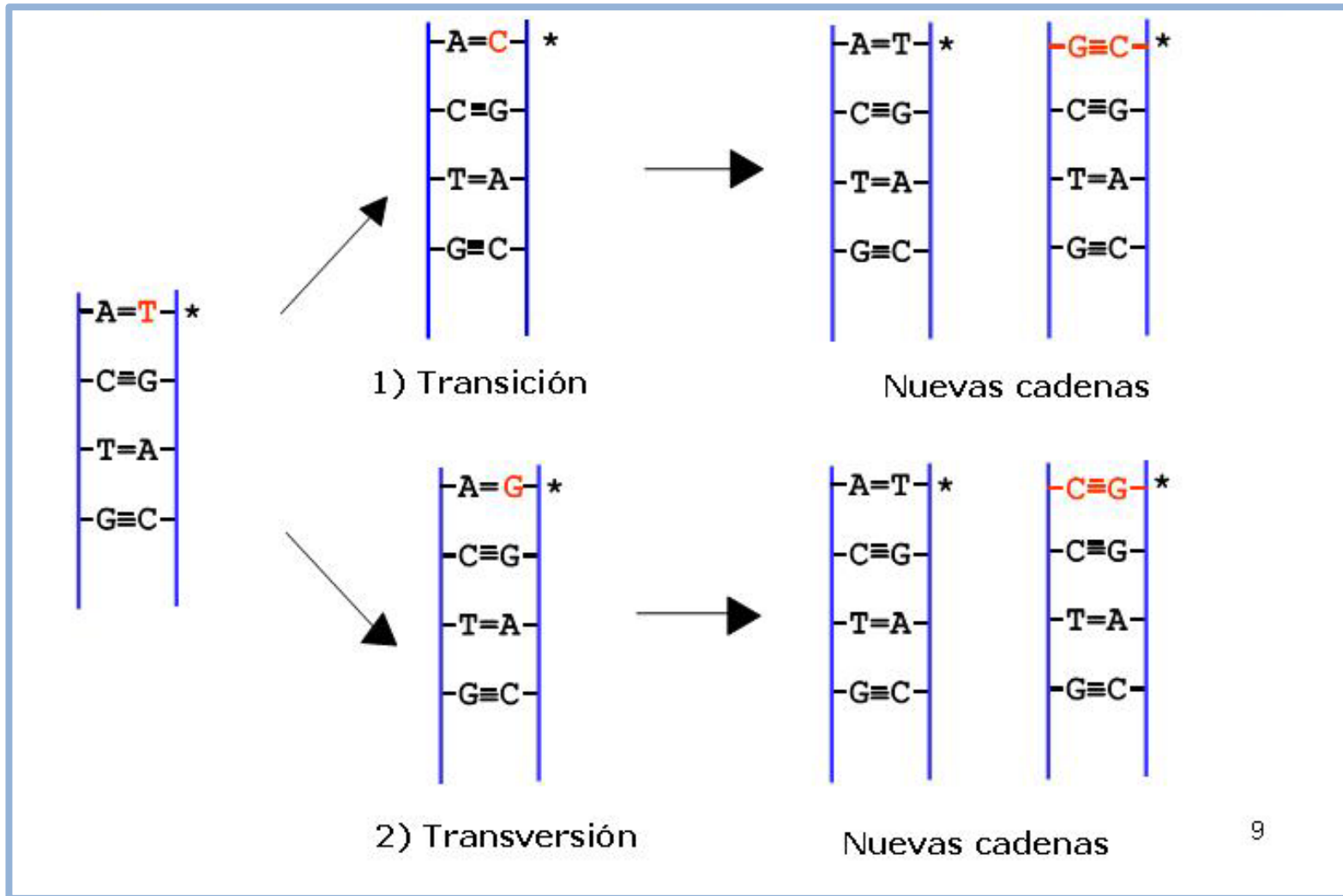


Alteración del patrón de lectura



Proteína alterada

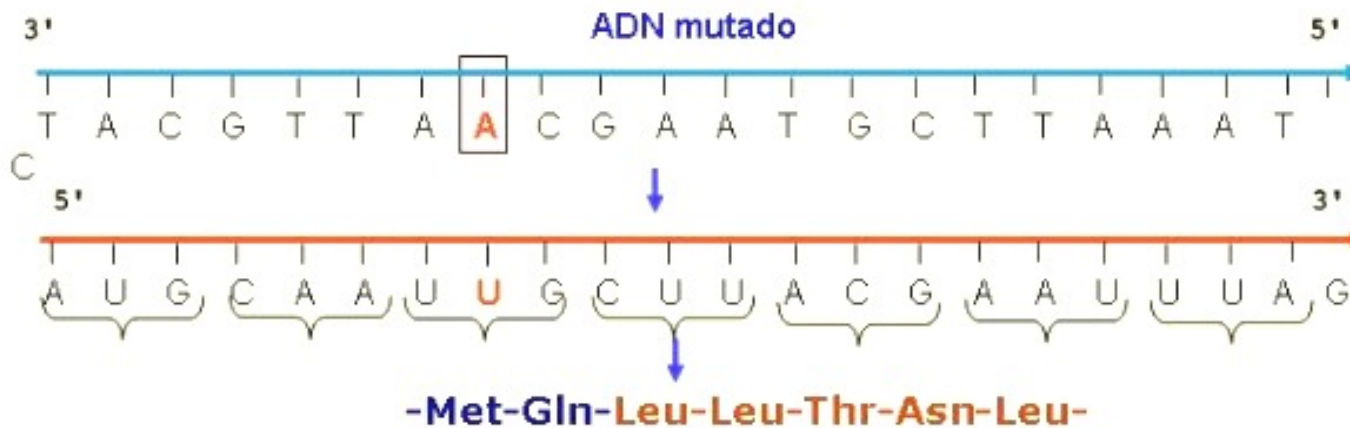
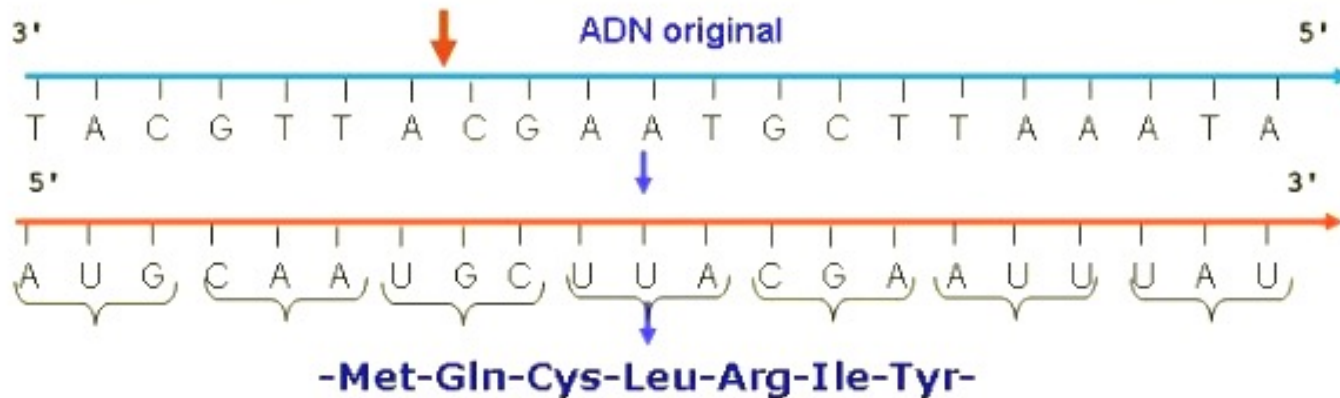
MUTACIÓN GÉNICA



MUTACIÓN GÉNICA



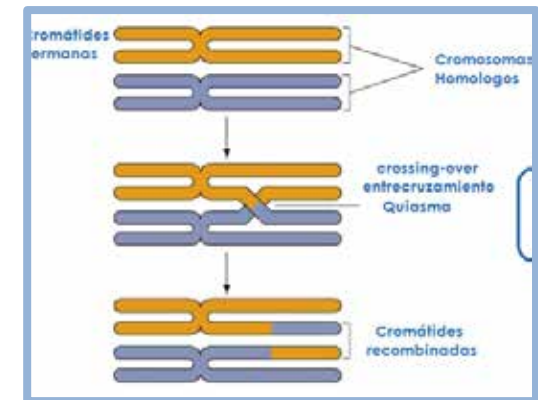
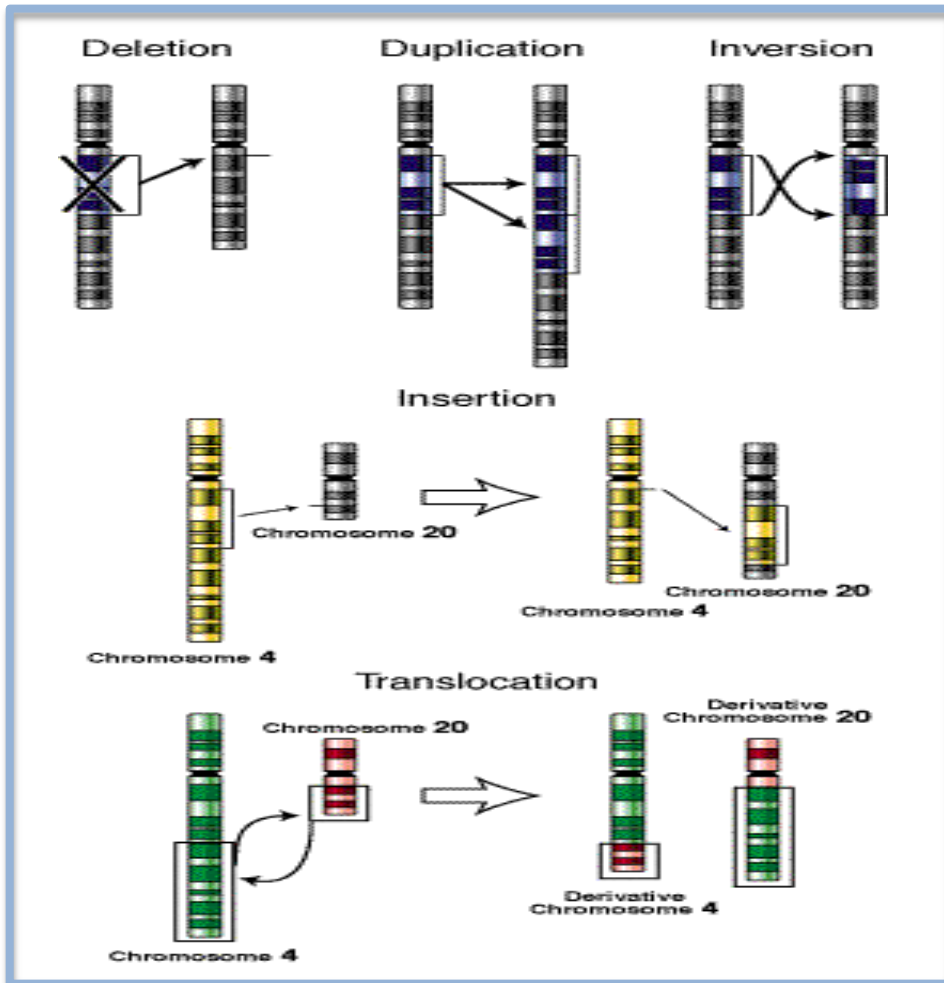
Consecuencias de una adición: Corrimiento en el orden de lectura.



MUTACIÓN CROMOSÓMICA



Afectan a la integridad de los cromosomas (recombinación)



- Delección
- Duplicación
- Inversión
- Inserción
- Translocación

MUTACIÓN GENÓMICA

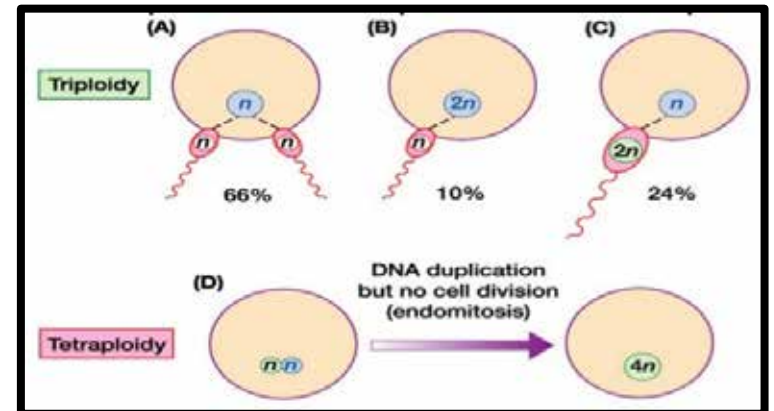
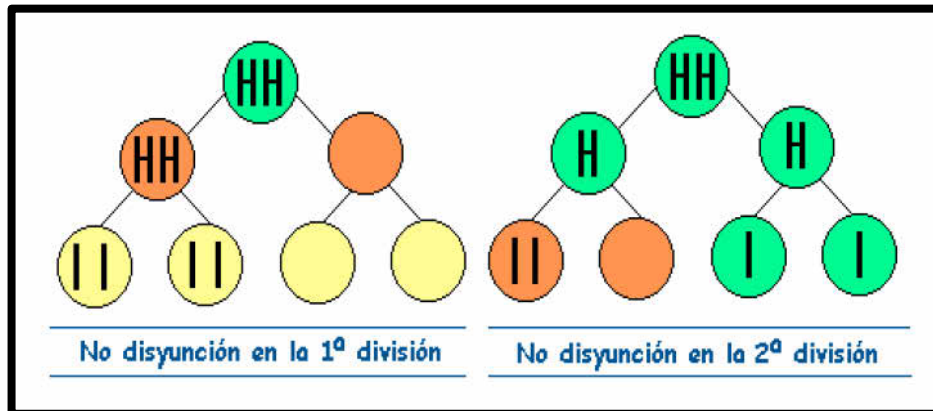
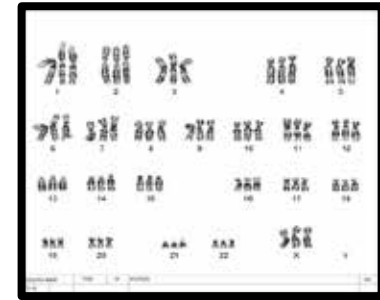
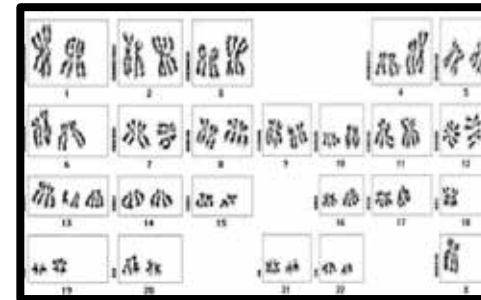
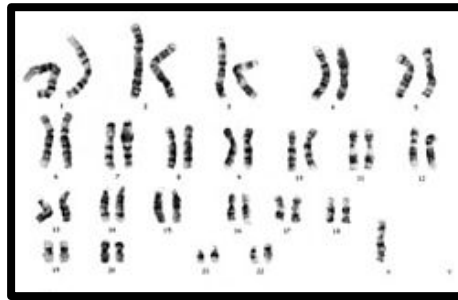
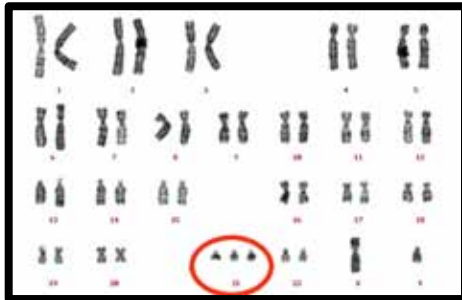


Aquellas que afectan al número de cromosomas (Meiosis)



Aneuploidías
MONOSOMÍAS, TRISOMÍAS

Poliploidías
TRIPLOIDÍA/TETRAPLOIDÍA



TIPOS DE HERENCIA



MENDELIANA

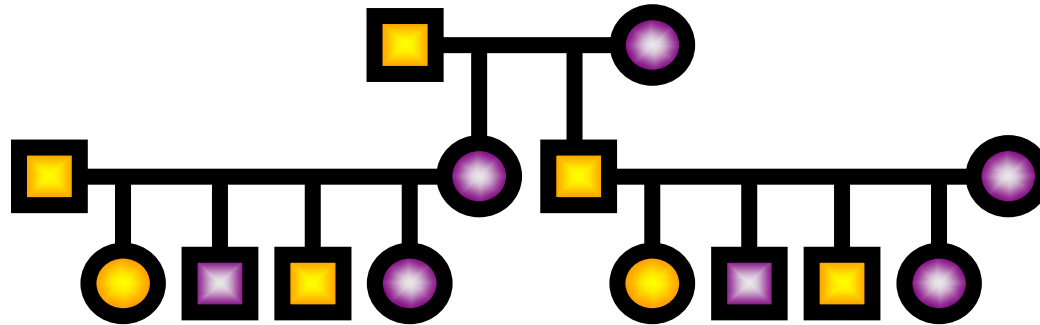
- **Depende de un solo gen**
- **Autosómica dominante**
- **Autosómica recesiva**
- **Ligada a X**

NO MENDELIANA

- **Poligénica multifactorial**
- **Mitocondrial**
- **Mutaciones dinámicas**
- **Impronta genética**
- **Disomía uniparental**

Arbol familiar

AUTOSÓMICA DOMINANTE

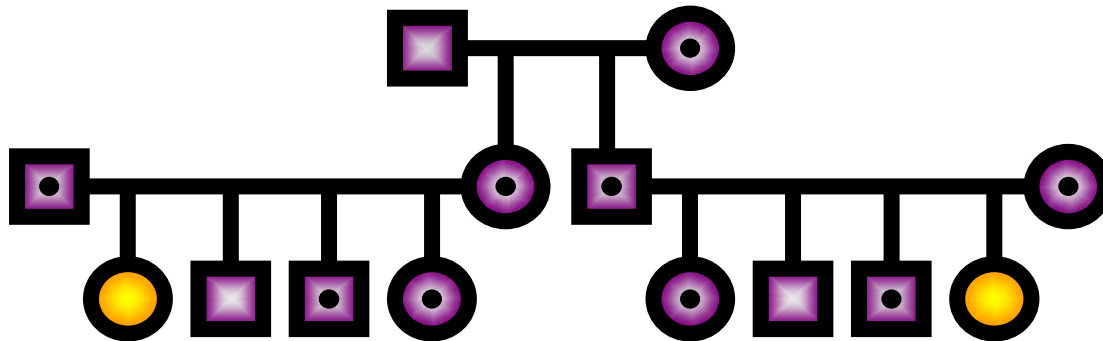


- Las personas afectas son usualmente heterocigotas
- Un hijo de una persona afecta tiene un riesgo del **50%** de heredar el gen anormal, sin importar el sexo.

Distrofia miotónica, Acondroplasia, Esclerosis tuberosa, Síndrome de Marfan.

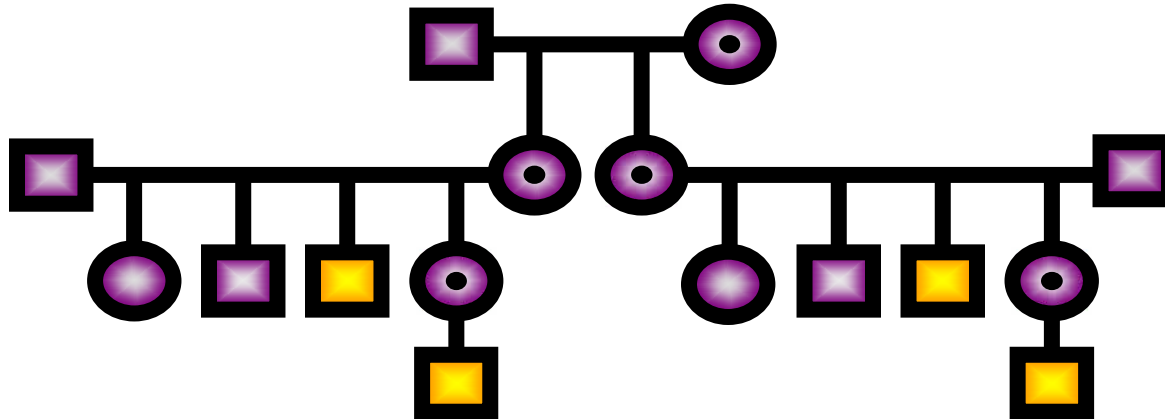
- *Neomutaciones*
- *Expresividad variable*
- *Penetrancia*

AUTOSÓMICA RECESIVA



- Los afectados tienen las dos copias del gen mutadas. Ambos progenitores portadores sanos (consanguinidad fr).
- El riesgo de recurrencia para otra gestación es del **25%** (sin importar el sexo).
- Los enfermos pueden tener mutaciones diferentes.
- *Fibrosis quística de páncreas, errores congénitos del metabolismo, talasemias, atrofia muscular espinal*

LIGADA AL SEXO



- La mitad de los varones de una portadora (sana) serán afectados y la mitad de las hembras serán portadoras .
- Todas las hijas de un varón afecto serán portadoras y todos los hijos serán sanos
- **Hemofilia, Distrofia muscular de Duchenne, Enf BRUTON.**

POLIGÉNICA MULTIFACTORIAL



Efecto de **múltiples genes** + factores **ambientales**

Características biológicas cuantitativas

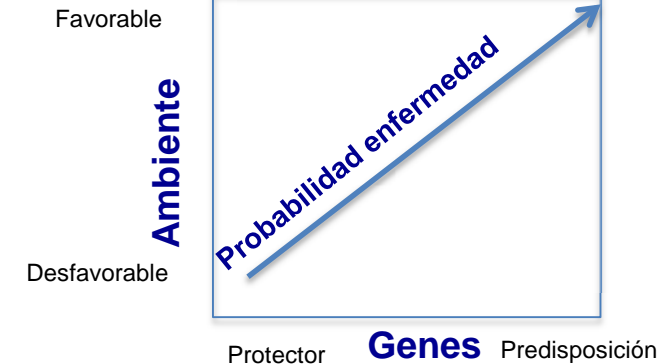
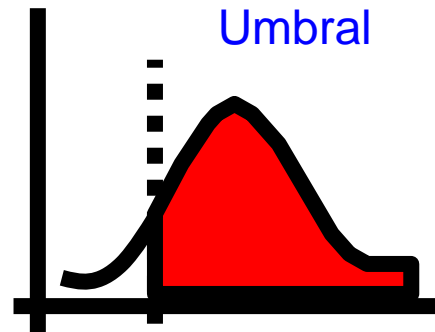
- Presión arterial
- Talla
- IQ

Malformaciones congénitas

- Fisura labiopalatina
- LCC
- Cardiopatías congénitas
- DTN
- Estenosis pilórica

Enfermedades adulto

- DM
- Epilepsia
- Glaucoma
- HTA
- Cardiopat isquémica
- Esquizofrenia



HERENCIA MITOCONDRIAL



Herencia materna

Las mitocondrias se transmiten SOLO a través del óvulo

Heteroplasma

Varias moléculas de ADNmt mutadas en la célula

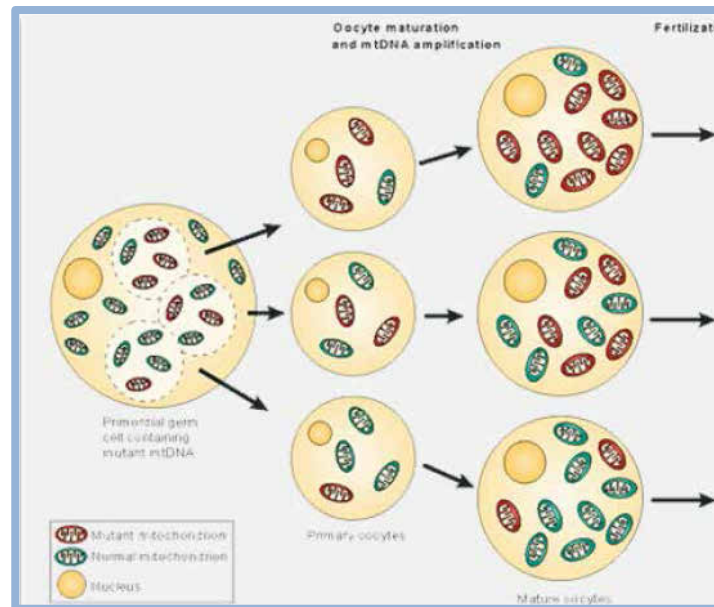
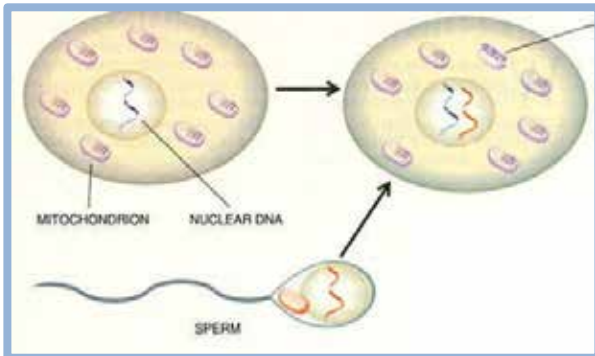
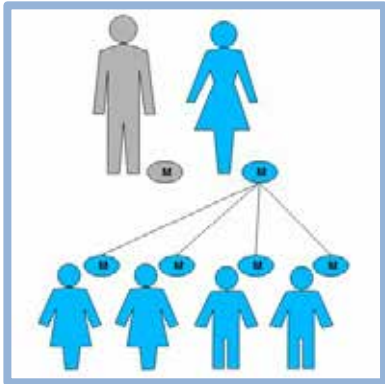
Segregación mitótica

Durante la división celular las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas

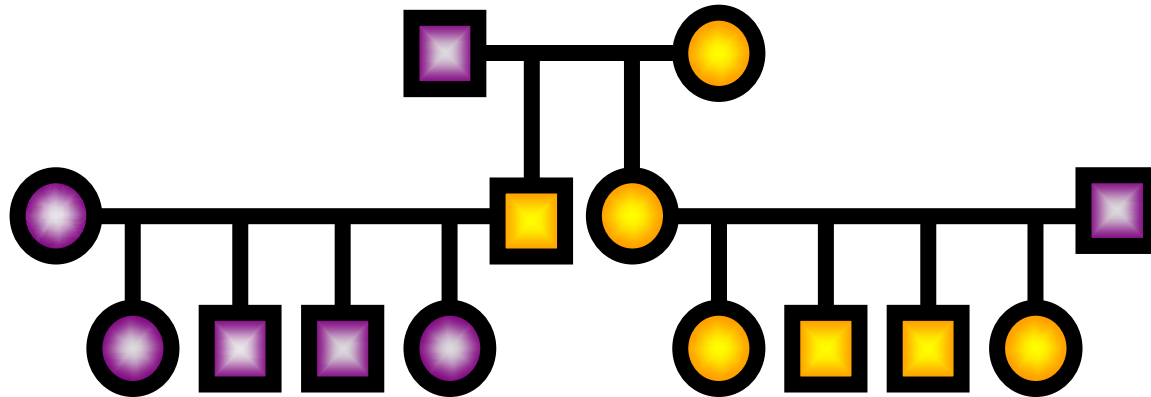
Alta tasa mutación

10 veces mayor que el ADN nuclear.

Pocos mecanismos autoreparación



HERENCIA MITOCONDRIAL



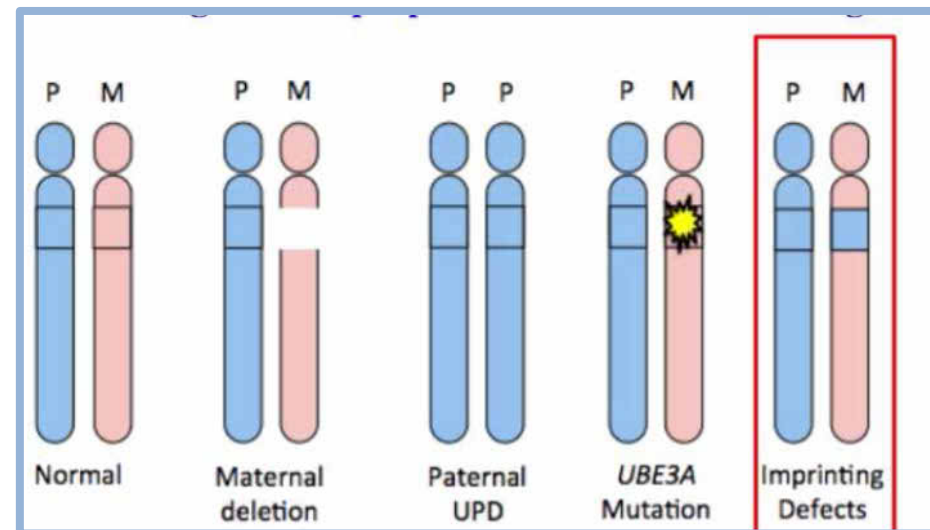
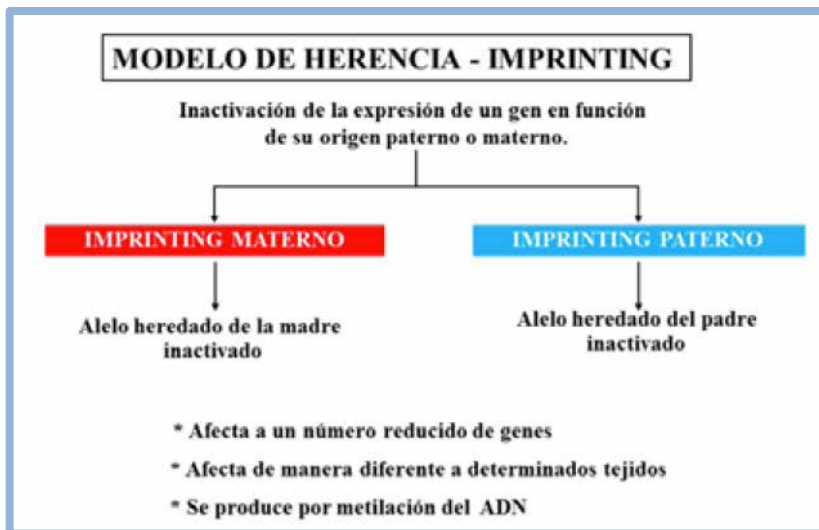
- Herencia materna
- Varones y hembras portadoras manifiestan la enfermedad
- Un varón afecto nunca tiene hijos/as afectados.
- Una hembra afecta transmite la mutación al 100% de su descendencia (que pueden o no manifestar la enfermedad dependiendo de la distribución y número de mitocondrias mutadas. Heteroplasmia)
- **Sd MELAS, Neuropatía óptica de Leber**

Enfermedad mitocondrial (alteración de ADN nuclear o mitocondrial)

IMPRONTA GENÉTICA (“Imprinting”)



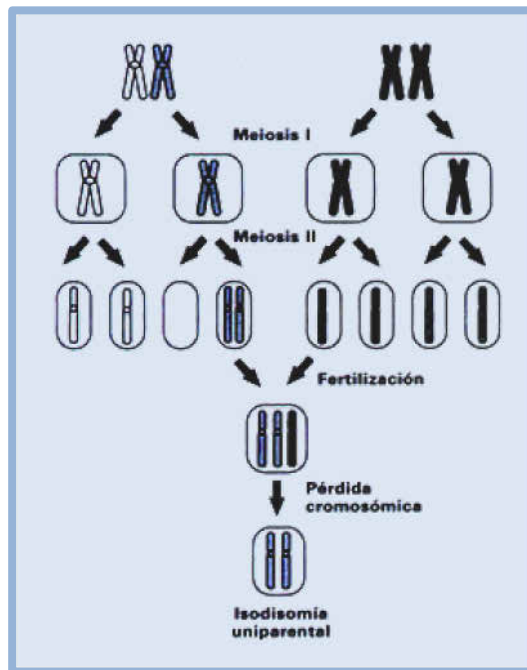
- Unos pocos genes se heredan en un estado diferente (activado o desactivado) según procedan del padre o de la madre.
- Un individuo normal posee una copia activa y otra inactiva de estos genes. Cualquier otra combinación es patológica



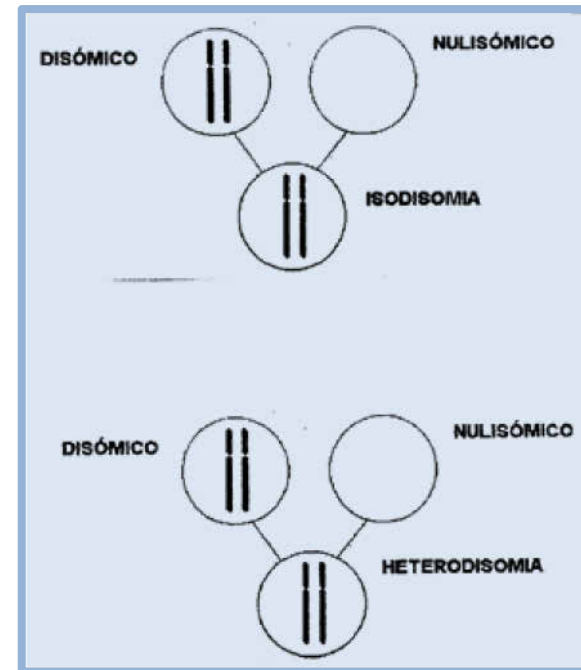
DISOMIA UNIPARENTAL



- Dos cromosomas **HOMÓLOGOS** provienen del **MISMO PROGENITOR**
- Cromosoma sometido a regulación por *impronta génica*



Rescate trisómico
(postcigótico)



gameto disómico
+
gameto nulisómico

MUTACIONES DINÁMICAS



REPETICIÓN TRIPLETES

Enfermedad	Secuencias repetidas	N.º de repeticiones	N.º de mutaciones	Localización de las repeticiones
Enfermedad de Huntington	CAG	9-35	37-100	Codificante
Enfermedad de Kennedy	CAG	17-24	40-55	Codificante
Ataxia espino-cerebelosa 1 (SCA1)	CAG	19-36	43-81	Codificante
Ataxia espino-cerebelosa 2 (SCA2)	CAG	15-24	35-39	Codificante
Enfermedad de Joseph-Machado (MJD, SCA3)	CAG	12-36	67- >79	Codificante
Ataxia espino-cerebelosa 6 (SCA6)	CAG	4-16	21-27	Codificante
Atrofia palidolusiana dentatorrubral (DRPLA)	CAG	7-23	49- >75	Codificante
Ataxia de Freidreich	GAA	17-22	200-900	Intrónica
Distrofia miotónica	CTG	5-35	50-4000	3' UTR
X frágil sitio A (FRAXA)	CGG	6-54	200- >1000	5' UTR
X frágil sitio E (FRAXE)	CCG	6-25	>200	?
X frágil sitio F (FRAXF)	GCC	6-29	>500	?
16 frágil sitio A (FRA16A)	CCG	16-49	1000-2000	?

UTR = siglas en inglés de región no transcrita.

ESTUDIO GENÉTICO



Alteración cromosómica



CARIOTIPO

Microdelección o microduplicación



Array-CGH

Enfermedad mendeliana



**Secuenciación
o análisis directo de la mutación**

ESTUDIO GENÉTICO



ANTECEDENTE PREVIO

- Anomalía cromosómica
- Enfermedad mendeliana
- Defecto multifactorial

SIN ANTECEDENTE PREVIO

- Cribado de alto riesgo
- Marcador ecográfico
- Anomalía estructural ecográfica

ANTECEDENTE PREVIO



Alteración cromosómica



CARIOTIPO FETAL
(citogenética)

Enfermedad mendeliana



Mutación conocida en caso índice



Estudio directo mutación familiar
en feto /DGP
(Estudio molecular)

Defecto multifactorial



Técnicas de imagen

NO ANTECEDENTE PREVIO



Cribado combinado alto riesgo



QF-PCR + CARIOTIPO FETAL
cfADN

TN aumentada (>p99)



QF-PCR + array-CGH

Anomalia estructural



Estudio dirigido
Secuenciación



Microdelección/microduplicación
Array-CGH
Panel genes dirigido
Exoma



Muchas gracias