

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Dedicatoria ii

Prefacio ix

Agradecimientos x



SECCIÓN

A

PRINCIPIOS DE GENÉTICA HUMANA

1 Historia e impacto de la genética en la medicina 3

Gregor Mendel y las leyes de la herencia 3

DNA como base de la herencia 5

La mosca de la fruta 6

Orígenes de la genética médica 7

El impacto de la enfermedad genética 9

Principales progresos 9

2 Bases celular y molecular de la herencia 12

La célula 12

DNA: el material hereditario 12

Estructura del cromosoma 14

Tipos de secuencia del DNA 14

Transcripción 17

Traducción 18

El código genético 20

Regulación de la expresión del gen 20

Síntesis del DNA dirigida por el RNA 22

Mutaciones 22

Mutaciones y mutagénesis 27

3 Cromosomas y división celular 30

Cromosomas humanos 30

Métodos de análisis de los cromosomas 32

Citogenética molecular 34

Nomenclatura de los cromosomas 38

División celular 40

Gametogénesis 43

Anomalías cromosómicas 45

4 Tecnología y aplicaciones del DNA 55

Clonación del DNA 55

Técnicas de análisis del DNA 59

Riesgos biológicos de la tecnología del DNA 70

5 Mapeo e identificación de genes en trastornos monogénicos 73

Identificación de los genes responsables de las enfermedades humanas de forma independiente a su posición 73

Clonación posicional 74

Proyecto Genoma humano 75

6 Genética del desarrollo 82

Fertilización y gastrulación 82

Familias de genes del desarrollo 84

Las extremidades como modelo de desarrollo 93

Genes de desarrollo y cáncer 94

Efectos de la posición y genes de desarrollo 95

Molas hidatídicas 96

Diferenciación y determinación sexual 96

Epigenética y desarrollo 98

Gemelos 101

7 Patrones de herencia 104

Estudios familiares 104

Herencia mendeliana 104

Alelos múltiples y rasgos complejos 114

Anticipación 115

Mosaicismo 116

Disomía uniparental 116

Impronta genómica 117

Herencia mitocondrial 121

8 Matemáticas y genética de poblaciones 123

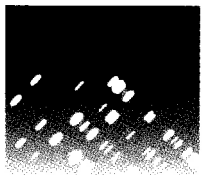
Frecuencia de los alelos en las poblaciones 123

Polimorfismo genético 130

Análisis de segregación 130

- Ligamiento genético 131
- Intervención médica y social 135
- Conclusión 136

- 9 Herencia poligénica y multifactorial 137**
- Herencia poligénica y distribución normal 137
 - Herencia multifactorial: el modelo de predisposición/ umbral 138
 - Heredabilidad 140
 - Identificación de los genes que causan trastornos multifactoriales 141
 - Conclusión 144



SECCIÓN

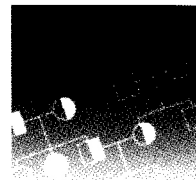
B

GENÉTICA EN MEDICINA

- 10 Hemoglobina y hemoglobinopatías 147**
- Estructura de la hemoglobina 147
 - Expresión durante el desarrollo de la hemoglobina 147
 - Estructura de la cadena de globina 148
 - Síntesis y control de la expresión de la hemoglobina 150
 - Trastornos de la hemoglobina 150
 - Variaciones clínicas de las hemoglobinopatías 156
- 11 Genética bioquímica 158**
- Errores congénitos del metabolismo 158
 - Trastornos del metabolismo de los aminoácidos 158
 - Trastornos del metabolismo de los aminoácidos ramificados 163
 - Trastornos del ciclo de la urea 163
 - Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono 164
 - Trastornos del metabolismo de los esteroides 165
 - Trastornos del metabolismo de los lípidos 167
 - Trastornos de almacenamiento en los lisosomas 168
 - Trastornos del metabolismo de la purina/ pirimidina 171
 - Trastornos del metabolismo de las porfirinas 171
 - Trastornos de los ácidos orgánicos 172
 - Trastornos del metabolismo del cobre 172
 - Trastornos de los peroxisomas 173
 - Trastornos que afectan a la función de las mitocondrias 174
 - Diagnóstico prenatal de los errores congénitos del metabolismo 176
- 12 Farmacogenética 177**
- Definición 177
 - Metabolismo de los fármacos 177

- Variaciones genéticas reveladas únicamente por los efectos de los fármacos 178
- Farmacogenética 181
- Ecogenética 182

- 13 Inmunogenética 184**
- Inmunidad 184
 - Inmunidad innata 184
 - Inmunidad adquirida específica 185
 - Trastornos por inmunodeficiencia heredados 190
 - Grupos sanguíneos 193
- 14 Genética del cáncer 196**
- Diferenciación entre factores ambientales y genéticos en el cáncer 196
 - Oncogenes 198
 - Genes supresores de tumores 202
 - Epigenética y cáncer 206
 - Genética de los cánceres comunes 207
 - Consejo genético en el cáncer familiar 212
- 15 Factores genéticos en las enfermedades comunes 219**
- Susceptibilidad genética a las enfermedades comunes 220
 - Diabetes mellitus 223
 - Enfermedad de Crohn 225
 - Hipertensión 226
 - Coronariopatía 226
 - Epilepsias 228
 - Autismo 229
 - Esquizofrenia 229
 - Enfermedad de Alzheimer 230
 - Hemocromatosis 332
 - Trombosis venosa 232
 - Atopia 233
 - Degeneración macular asociada a la edad 234



SECCIÓN

C

GENÉTICA CLÍNICA

- 16 Anomalías congénitas y síndromes dismórficos 239**
- Incidencia 239
 - Definición y clasificación de los defectos congénitos 240
 - Causas genéticas de las malformaciones 245
 - Agentes ambientales (teratógenos) 250
 - Malformaciones de causa desconocida 253
 - Consejo genético 254

- 17 Consejo genético** 255
 Definición 255
 Establecer el diagnóstico 255
 Cálculo y presentación del riesgo 256
 Discusión de las opciones 257
 Comunicación y apoyo 257
 Consejo genético: ¿directivo o no directivo? 258
 Resultados en el consejo genético 258
 Problemas especiales en el consejo genético 259
- 18 Trastornos cromosómicos** 263
 Incidencia de las anomalías cromosómicas 263
 Trastornos de los cromosomas sexuales 273
 Trastornos cromosómicos y fenotipos
 comportamentales 277
 Trastornos de la diferenciación sexual 278
 Síndromes de rotura cromosómica 279
 Indicaciones de análisis cromosómico 281
- 19 Trastornos monogénicos** 284
 Enfermedad de Huntington 284
 Distrofia miotónica 286
 Neuropatía hereditaria sensoriomotora 288
 Neurofibromatosis 289
 Síndrome de Marfan 291
 Fibrosis quística 293
 Arritmias cardíacas y cardiomiopatías heredadas 296
 Atrofia muscular medular 298
 Distrofia muscular de Duchenne 299
 Hemofilia 301
- 20 Cribado de las enfermedades genéticas** 306
 Cribado de los individuos con riesgo alto 306
 Pruebas de detección de portadores para trastornos
 recesivos autosómicos y ligados al X 306
 Diagnóstico presintomático de los trastornos
 autosómicos dominantes 309
 Consideraciones éticas de la detección de portadores
 y de las pruebas predictivas 311
 Cribados poblacionales 311
 Criterios para un programa de cribado 312
 Cribado neonatal 313
 Cribado de portadores en la población 314
 Registros genéticos 316
- 21 Pruebas prenatales y genética de la
 reproducción** 318
 Técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal 318
 Cribado prenatal 321
 Indicaciones para el diagnóstico prenatal 324
 Problemas especiales en el diagnóstico prenatal 327
 Interrupción del embarazo 329
 Diagnóstico genético preimplantacional 329
 Fecundación asistida e implicaciones para las
 enfermedades genéticas 330
 Detección de las células fetales en la circulación
 materna 331
 Tratamiento prenatal 331
- 22 Cálculo de riesgo** 333
 Teoría de las probabilidades 333
 Herencia autosómica dominante 334
 Herencia autosómica recesiva 336
 Herencia recesiva ligada al sexo 338
 Empleo de marcadores de ligamiento 339
 Teorema de Bayes y cribado prenatal 340
 Riesgos empíricos 340
- 23 Tratamiento de las enfermedades genéticas** 343
 Métodos convencionales para el tratamiento
 de las enfermedades genéticas 343
 Aplicaciones terapéuticas de la técnica de DNA
 recombinante 345
 Terapia génica 345
- 24 Problemas éticos y legales en genética
 médica** 357
 Principios generales 357
 Dilemas éticos 359
 Dilemas éticos en un contexto más amplio 362
 Conclusión 366
- Apéndice - webs y bases de datos clínicas** 367
- Glosario** 369
- Preguntas tipo test** 382
- Preguntas basadas en casos** 394
- Respuestas a las preguntas de tipo test** 399
- Respuestas a los casos** 412
- Índice alfabético** 419