

ÍNDICE

PREFACIO	IX
AGRADECIMIENTOS	X
Capítulo 1: INTRODUCCIÓN	1
El problema central de la Genética Médica: factor genético versus factor ambiental. Fenocopias: raquitismo nutricional y raquitismo hipofosfatémico. Fenocopias en malformaciones: efecto de la talidomida y amelias congénitas. Interpretación de las fenocopias. Caracteres discretos y caracteres cuantitativos. Gemelos monocigóticos. Su uso en la determinación del factor hereditario. Herencia de caracteres cuantitativos. Dermatoglifos. Recuento total de crestas. Variaciones patológicas. Alteraciones de los patrones de dibujo en los dermatoglifos. Otros caracteres cuantitativos. Gen para la estatura en el cromosoma Y.	
Generación de caracteres continuos a través de la segregación de varios genes cooperantes: color de la piel humana. Complejidad en la relación entre genes y caracteres: pleiotropía y penetrancia. La heterogeneidad genética de enfermedades hereditarias.	
El enfoque molecular de las enfermedades hereditarias. Del ADN al fenotipo. Aplicación de las técnicas moleculares: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Proteína PMP22 y desarrollo de la neuropatía. Interpretación patológica de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.	
RESUMEN. Bibliografía. (14 Figs.).	
Capítulo 2: FENÓMENOS BÁSICOS Y TÉCNICAS DE GENÉTICA MOLECULAR	17
Técnicas de replicación, corte y repegado de ADN (técnicas de ADN recombinante). Enzimas de restricción (endonucleasas de restricción). Nomenclatura. Mecanismo de acción. Los "extremos pegajosos" permiten el corte y repegado de las moléculas de ADN. Propiedades de las enzimas de restricción. Enzimas de restricción de alta y baja frecuencia de corte. Visualización de los fragmentos de ADN: electroforesis en agarosa y tinción con bromuro de etidio.	
Los vehículos (vectores) para transportar fragmentos de ADN: plásmidos, fagos y CAL (YAC). Plásmidos comerciales-pUC19 y vectores de expresión. Bacteriófagos como vectores. Cromosomas artificiales de levadura (CAL = YAC). Clonación o multiplicación de fragmentos de ADN. Genotecas genómicas: colecciones de fragmentos de restricción que abarcan un genoma completo. Genotecas de ADN copia (genotecas de ADNc). La identificación de fragmentos de ADN; sondas de ADN. Secuenciación del ADN. Termocicladores para reacción en cadena de las polimerasas termorresistentes (RCP = PCR, en inglés).	
RESUMEN. Bibliografía. (17 figs.).	
Capítulo 3: EL MATERIAL GENÉTICO: ADN Y CROMOSOMAS	31
Estructura del ADN. Componentes del ADN. Estructura de la molécula de ADN. Morfología del ADN. Morfología con microscopia electrónica. Mapas de desnaturalización y de hibridación: lazos R y D. Conformaciones especiales: ADN circular. ADN cruciforme, ADN de lazos deslizantes y ADN de retorcido irregular. ADN de hélice triple. Propiedades funcionales del ADN: desnaturalización e hibridación. Desnaturalización del ADN: temperatura de "fusión" (T _m). Pasos de la hibridación. Determinación del grado de reiteración de secuencias. Curvas "Cot". Clasificación de las secuencias del ADN humano. Tipos de secuencia de acuerdo con el grado de repetición. Tipos de secuencias según su función. ADN de funciones estructurales: ADN satélites y teloméricos. ADN de secuencias accesorias: secuencias invasoras o "egoístas". Secuencias repetidas cortas y dispersas (SINES): familia Alu. Secuencias repetidas largas y dispersas: LINEs. Pseudogenes y pseudogenes procesados. Duplicación géni-	

ca y familias génicas. Empaquetamiento del ADN. Órdenes sucesivos del empaquetamiento del ADN. Elementos básicos del cromosoma: centrómeros, telómeros y orígenes de replicación. ADN centromérico. Proteínas centroméricas. ADN telomérico humano. Telómeros y envejecimiento celular. Orígenes de replicación y secuencias de replicación autónoma (SRA). El cromosoma como orgánulo funcional-informático. RESUMEN. Bibliografía. (19 figs.).

Capítulo 4: INFORMACIÓN GENÉTICA 53

Introducción: información genética. Concepto general de información. Código genético. Unidades codificantes - Codones. Códigos imbricados o superpuestos. Marco de lectura. Determinación del marco de lectura. Señales de terminación del mensaje. Ambigüedad del código (degeneración) - Codones sinónimos. Los sinónimos responden a las reglas del balanceo. Equivalencia de las secuencias de bases con lenguajes abstractos (formales). Conceptos de "gen". Números de genes en el genoma humano. Esquema general de un gen humano. Secuenciación de ADN (ADN genómico y ADN copia). Métodos de secuenciación. Mapas "físicos" de un segmento cromosómico. Uso de los "Sitios Rotulados por Secuencias Conocidas" (SRSC = STS). Acceso a la información genética en la célula. El complejo de transcripción. Las tres ARN polimerasas lectoras de ADN. Estructura del complejo de transcripción: complejos de transcripción basal y funcional. La información genética durante el procesamiento del ARN. RESUMEN. Bibliografía. (15 figs.).

Capítulo 5: MUTACIÓN 71

Características generales. Tipos de mutaciones. Mutaciones por expansión de tripletes repetidos. Mutaciones espontáneas y mutaciones inducidas. Tasas de mutación. Tasas de mutación espontánea. Relación entre tasa de mutación espontánea y cambios en el ADN. Factores implicados en la probabilidad de mutación de un gen. Métodos para la determinación de la tasa de mutación. Medición molecular de las tasas de mutación. Mecanismos de la mutación. Origen de las mutaciones espontáneas. Formas tautoméricas de bases y depurinación del ADN. Errores introducidos durante la replicación del ADN. Errores introducidos por las ADN polimerasas "in vitro". La "lectura de prueba" por las polimerasas provee una reducción de errores. Reparación de malapareamiento posreplicación. Hipermutabilidad del virus del SIDA. Sistemas de reparación del ADN no asociados a la replicación. Mecanismo de reparación en la desaminación y alquilación de bases. Reparación de los daños por radiación UV. Enfermedades por alteración de los sistemas de reparación. Las mutaciones en la naturaleza. Función biológica de las mutaciones. La teoría "neutralista" de la evolución. Secuencias conservadas de ADN. Inducción de mutaciones. Agentes "mutagénicos". Mecanismo de acción. Agentes mutagénicos químicos. Mutación dirigida por métodos de ingeniería genética. Espectros de mutación de genes humanos. RESUMEN. Bibliografía. (8 figs.).

Capítulo 6: PATRONES DE HERENCIA HUMANA 87

Introducción: tipos de herencia en Medicina. Enfermedades monogénicas. Herencia mendeliana. Genealogías (= árboles genealógicos). Enfermedades de herencia autosómica dominante. Enfermedades de herencia autosómica recesiva. Enfermedades con herencia dominante: corea de Huntington. Fenómeno de la "anticipación" en la corea de Huntington. Variaciones raciales de las repeticiones y evolución del gen de la huntingtina. El paradójico rechazo del diagnóstico precoz de la mutación de la huntingtina. Mecanismo de la dominancia en la enfermedad de Huntington.

La neurofibromatosis: otra enfermedad de herencia mendeliana dominante. Mutaciones de la neurofibromina. Explicación de la dominancia en la neurofibromatosis.

Enfermedades de herencia recesiva: la enfermedad fibroquística. Patogénesis de la enfermedad fibroquística. Relación entre genotipo y fenotipo en la enfermedad fibroquística. Mecanismo de la recesividad en la FQ. Las retinitis pigmentarias recesivas y dominantes: heterogeneidad genética. Comentarios sobre los mecanismos de dominancia y recesividad. Fenómenos complicantes de la expresión fenotípica: interacción alélica y epistasia. Albinismos y expresión génica variable. Relevancia de las enfermedades mendelianas. RESUMEN. Bibliografía. (13 figs.).

Capítulo 7: DETERMINACIÓN SEXUAL Y CROMOSOMAS SEXUALES 107

Introducción. Fenotipo sexual y criterios de asignación del sexo. Homologías embrionarias de los sexos en la especie humana. Diferenciación de la gónada primitiva: conceptos generales. Origen y características de las células germinales (gonocitos). La gónada indiferenciada humana y su diferenciación. Diferenciación sexual secundaria (posgonadal) de conductos y ge-

nitales externos. Cromosomas sexuales (X e Y) en la especie humana. Morfología de los cromosomas X e Y. Comportamiento meiótico de los cromosomas X e Y humanos. Contenido génico: región pseudoautosómica (RPA) de los cromosomas X e Y. Contenido génico del cromosoma Y. Contenido génico del cromosoma X. El gen determinante de testículo: SRY. El gen de la hormona anti-mülleriana (HAM, MIS: Müllerian Inhibiting Substance). El gen del receptor de andrógenos (RA = AR) y los efectos de esteroides. El gen de la 5 α -reductasa y la acción de los andrógenos. Ubicación del gen SRY y de otros genes en el esquema del desarrollo sexual. Alteraciones genéticas de la determinación sexual: varones XX. Mujeres "XY". Hermafroditas verdaderos. Pseudohermafroditismos.
RESUMEN. Bibliografía. (18 figs.).

Capítulo 8: LIGAMIENTO. GENES LIGADOS AL SEXO Y FENÓMENOS DE COMPENSACIÓN DE DOSIS 127

Introducción. Bases físicas del ligamiento variable entre genes. Recombinación meiótica: entrecruzamientos simples y múltiples. Grupos de ligamiento y longitud total del mapa de ligamiento. Marcadores en el estudio del ligamiento. "Polimorfismos" en marcadores y en genes. Fases de ligamiento: acoplamiento y repulsión. Haplotipos. Uso de "lods" en ligamiento. Utilidad de los desequilibrios de ligamiento. Genes humanos ligados al sexo (al X) y enfermedades relacionadas. Gen de la distrofina y las distrofias musculares de Duchenne-Becker. El gen del factor VIII de la coagulación: hemofilia clásica (A). Factor IX y hemofilia B. El gen de la glucosa-6-P-deshidrogenasa. Anemias hemolíticas y favismo. Genes para pigmentos retinianos: PCR = RCP y PCV = GCP. Daltonismos. Gen HPRT y síndrome de Lesch-Nyhan. Síndrome de Hunter y otras enfermedades ligadas al sexo. Inactivación del cromosoma X. Gen *XIST* y compensación de dosis. Mecanismo de la lionización del cromosoma X. Aspectos moleculares de la lionización.
RESUMEN. Bibliografía. (19 figs.).

Capítulo 9: MEIOSIS, RECOMBINACIÓN Y DISYUNCIÓN. GENÉTICA E INFERTILIDAD 149

Introducción. Circunstancias temporales de la meiosis humana. Descripción esquemática de las fases de la meiosis. Estructura fina de los complejos sinaptonémicos. Síntesis de los componentes del complejo sinaptonémico: proteína Syn1 (SCP1). Proteína Cor1 y elementos laterales del complejo. Proteínas especiales del par XY. Cariotipado de complejos sinaptonémicos. Citogenética ultraestructural. Utilidad y confiabilidad de los cariotipos de complejos sinaptonémicos. Quiasmas. Conducta de los ejes durante el diplotene. Recombinación meiótica. Modelo molecular de la recombinación. Rol de las recombinasas: RecA (Rad51) y RecBCD. Nódulos de recombinación: tardíos (propios de recombinación). Segregación de homólogos: disyunción normal. No-disyunción en la meiosis humana. Conducta de los cromosomas X e Y en la meiosis masculina humana. Infertilidad masculina. Causas genéticas. Impronta génica. Síndromes de Prader-Willy y de Angelman.
RESUMEN. Bibliografía. (10 figs.).

Capítulo 10: ENFERMEDADES DE HERENCIA MULTIFACTORIAL Y OTROS TIPOS DE HERENCIA 167

Introducción. La correlación entre parientes: crestas dérmicas. Hipótesis de la herencia multifactorial. Características del riesgo para familiares de un afectado. "Dissección genética" en la diabetes mellitus: forma 1, insulino-dependiente. Análisis genético en la diabetes no insulino-dependiente (forma 2). Dissección genética de la hipertensión esencial. Hipertensión mendeliana: síndrome de Liddle. Hipertensión esencial. Rol del gen del angiotensinógeno. Las malformaciones congénitas como enfermedades multifactoriales. La hipótesis multifactorial en otras enfermedades. Enfermedades complejas: dissección genética de la enfermedad de Alzheimer. Patología de la enfermedad de Alzheimer. Formas mendelianas de la enfermedad de Alzheimer. Forma esporádica de la enfermedad de Alzheimer. Herencia mitocondrial. Enfermedades por alteración del ADN mitocondrial: neuropatía NOHL.
RESUMEN. Bibliografía. (9 fig.).

Capítulo 11: GENÉTICA BIOQUÍMICA. ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO 183

Introducción. Mecanismos patogénicos de los errores congénitos del metabolismo. Galactosemia: prototipo de enfermedad hereditaria con terapéutica exitosa. Mecanismos patogénicos en la galactosemia. Camino metabólico de la galactosa (camino de Leloir): mutaciones y bloqueos. Gen de GALT: mutaciones. Transmisión y tratamiento. Fenilcetonuria: bloqueo en el camino de la fenilalanina. Camino metabólico y bloqueos. Gen de la fenilalanina-hidroxilasa

(FAH = PAH). Patogenia y tratamiento de la fenilcetonuria. Las tesaurosos (enfermedades por acumulación). Enfermedades lisosómicas. Enfermedad de Tay-Sachs: gangliosidosis de tipo G(M2) (idiocia amaurotica). Patogénesis de la enfermedad de Tay-Sachs: deficiencia de hexosaminidasa A (subunidad α). Gen de la hexosaminidasa A (HEXA) y su mutación prevalente. Relevamiento de portadores y diagnóstico prenatal. La enfermedad de Gaucher: problemas de relevamiento y terapia. Síndrome de Hunter: tesaurosos por mutación puntual o recombinación ilegítima. Déficit de 21-hidroxilasa y pseudohermafroditismo femenino. Patogenia de la hiperplasia adrenal congénita (síndrome adrenogenital). Gen de la 21-hidroxilasa: CYP21B. Mutaciones. Otros errores hereditarios del metabolismo. RESUMEN. Bibliografía. (15 figs.).

Capítulo 12: ANOMALÍAS GENÉTICAS DE PROTEÍNAS ESTRUCTURALES 199

Introducción. Filamentos intermedios y sus proteínas normales. Organización de las queratinas. Función normal de las queratinas. Mutaciones de los genes de queratinas. Epidermolísis ampollar simple. Anomalías genéticas del colágeno y otras proteínas estructurales extracelulares. Genes de colágeno y sus proteínas. Mutaciones de los genes COL: el "suicidio proteínico". Osteogénesis imperfecta (OI). Mutaciones del gen de la fibrilina y síndrome de Marfan. Mutaciones de receptores de membrana: el receptor de lipoproteína de baja densidad (R-LBD). Gen del receptor de LBD y proteína receptora. Mutaciones del gen del R-LBD. Hipercolesterolemia familiar (déficit del receptor de LBD = LDL). Proteínas transportadoras. Las hemoglobinas (Hbs). Familias génicas de las globinas. Familia génica α . Familia génica de las β globinas. Regulación génica en la familia β de globinas. Hemoglobina de la anemia falciforme: primera enfermedad molecular. Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal (PHHF). Talasemias. RESUMEN. Bibliografía. (15 figs.).

Capítulo 13: GENÉTICA DEL DESARROLLO NORMAL Y DEL DESARROLLO DE LOS TUMORES 217

Introducción. Mecanismo general de los genes reguladores del desarrollo: cascadas regulatorias. Proteínas ligadoras de ADN y sus "motivos". Determinación de los ejes del embrión. Genes "HOX" humanos. Genes "PAX": síndrome de Waardenburg y gen PAX 3. La aniridia en el hombre: gen PAX 6. Genética del desarrollo de los miembros. Receptor del factor de crecimiento fibroblástico (R3FCF) y acondroplasia humana. Naturaleza genética del crecimiento tumoral. Hipótesis de los múltiples impactos mutacionales. Tumores benignos y hereditarios de distribución múltiple: esclerosis tuberosa. Oncogenes, proto-oncogenes y oncogenes celulares. Replicación de los retrovirus y su integración al genoma celular. Genes supresores de tumores. El retinoblastoma. La "proteína de retinoblastoma" (pRB) y su rol regulador del ciclo celular. La proteína p53 y su papel supresor del desarrollo tumoral. Función normal de la proteína p53: interruptora del ciclo celular. Mecanismo de acción de p53. Otros genes supresores de tumores. El gen BCRA1 y el gen FCC. RESUMEN. Bibliografía. (18 figs.).

Capítulo 14: CARIOTIPO HUMANO Y CROMOSOMOPATÍAS 237

Introducción. Métodos de estudio de los cromosomas. Bandeado cromosómico: significado del patrón fundamental G y Q. Otros tipos de bandeado: bandeado C, bandeado R y bandas N. Aplicaciones de la hibridación in situ y fluorescencia (HISYF = FISH). Aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa: técnica SISP (= PRINS). El cariotipo humano. Clasificación de SINCH (= ISCN). Cromosomopatías. Clasificación. Tipos de alteraciones estructurales de los cromosomas. Anomalías numéricas. Trisomía 21 y síndrome de Down. Síndrome de Down por translocación. Fenotipo en el síndrome de Down. Patogenia del síndrome de Down. Trisomía del cromosoma 18 (síndrome de Edwards). Trisomía del cromosoma 13 (síndrome de Patau). Alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales: síndrome de Turner (45,X). Fenotipo en el síndrome de Turner. Genes "anti-Turner" y patogenia. Síndrome de Klinefelter. Polisomías del cromosoma X con presencia del Y. Fenotipo y patogenia. Condición XYY de los varones. Trisomía del cromosoma X (47,XXX) y polisomías del X. Anomalías estructurales. Sitios frágiles: de las cromosomopatías a las mutaciones por expansión de repeticiones. Fenotipo del síndrome de X frágil. La mutación en el síndrome de X frágil. Expansión de tripletes CGG. Transmisión de la premutación y la mutación de X frágil. Efectos en el gen FMR-1. RESUMEN. Bibliografía. (12 figs.).

ÍNDICE ANALÍTICO 257