

# Índice de capítulos

Prefacio vi

Agradecimientos vii

Dedicatoria viii

## 1 Historia y repercusión de la genética en la medicina 1

- Gregor Mendel y las leyes de la herencia 1
- DNA como base de la herencia 3
- La mosca de la fruta 4
- Orígenes de la genética médica 4
- Repercusiones de las enfermedades genéticas 6
- Nuevos desarrollos de alcance 6
- Consecuencias sociales de los avances en genética 8

## SECCIÓN A

### BASE CIENTÍFICA DE LA GENÉTICA HUMANA

## 2 Bases celulares y moleculares de la herencia 9

- Célula 9
- DNA: el material hereditario 9
- Estructura de los cromosomas 10
- Tipos de secuencias de DNA 11
- Transcripción 14
- Traducción 15
- Código genético 15
- Regulación de la expresión génica 16
- Síntesis de DNA dirigida por RNA 17
- Mutaciones 17
- Mutaciones y mutagénesis 21

## 3 Cromosomas y división celular 24

- Cromosomas humanos 24
- Métodos de análisis cromosómico 26
- Citogenética molecular 27
- Nomenclatura cromosómica 28
- División celular 29
- Gametogénesis 32
- Anomalías cromosómicas 33

## 4 Determinación de la causa de los trastornos monogénicos mediante la identificación de los genes causantes de las enfermedades 42

- Identificación de genes causantes de enfermedades humanas independientes de la posición 42
- Clonación posicional 43

Proyecto Genoma Humano 44

Identificación de la etiología genética de trastornos monogénicos mediante secuenciación de nueva generación 47

## 5 Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedades monogénicas 50

- Reacción en cadena de la polimerasa 50
- Aplicación de los polimorfismos del DNA 50
- Técnicas de hibridación de ácidos nucleicos 52
- Detección de mutaciones 54
- Métodos basados en la secuenciación 57
- Análisis de dosis 60
- Hacia la secuenciación genómica como prueba diagnóstica clínica 65

## 6 Patrones de herencia 66

- Estudios de familias 66
- Herencia mendeliana 66
- Alelos múltiples y rasgos complejos 75
- Anticipación 75
- Mosaicismo 76
- Disomía uniparental 77
- Impronta genómica 77
- Herencia mitocondrial 80

## 7 Genética de poblaciones y matemática 83

- Frecuencias alélicas en las poblaciones 83
- Polimorfismo genético 88
- Análisis de segregación 88
- Ligamiento genético 89
- Intervención médica y social 92
- Conclusión 93

## 8 Cálculo de riesgos 94

- Teoría de la probabilidad 94
- Herencia autosómica dominante 95
- Herencia autosómica recesiva 97
- Herencia ligada al sexo recesiva 98
- Uso de marcadores ligados 99
- Teorema de Bayes y cribado prenatal 99
- Riesgos empíricos 100

## 9 Genética del desarrollo 102

- Fecundación y gastrulación 102
- Familias de genes del desarrollo 103
- Arcos faríngeos 114
- Función de los cilios en las anomalías del desarrollo 115
- La extremidad como modelo de desarrollo 115

- Genes del desarrollo y cáncer 119
- Efectos posicionales y genes del desarrollo 121
- Molas hidatiformes 121
- Epigenética y desarrollo 121
- Determinación del sexo y trastornos del desarrollo sexual 123
- Gemelación 128

## SECCIÓN B

### GENÉTICA EN MEDICINA Y MEDICINA GENÓMICA

- 10 **Enfermedades frecuentes, genética poligénica y multifactorial** 130
  - Tipos y mecanismos de predisposición genética 130
  - Formas de demostrar la predisposición genética a enfermedades frecuentes 131
  - Herencia poligénica y distribución normal 132
  - Herencia multifactorial: el modelo de predisposición/umbral 133
  - Identificación de los genes que causan trastornos multifactoriales 134
  - Modelos de enfermedad de herencia multifactorial 137
- 11 **Cribado de las enfermedades genéticas** 144
  - Cribado en personas de alto riesgo 144
  - Pruebas de portadores de trastornos autosómicos recesivos y ligados al cromosoma X 144
  - Diagnóstico presintomático de trastornos autosómicos dominantes 146
  - Consideraciones éticas en la detección de portadores y las pruebas predictivas 147
  - Cribado poblacional 147
  - Criterios para un programa de cribado 148
  - Cribado prenatal y posnatal 149
  - Cribado de portadores en la población 151
  - Registros genéticos 152
- 12 **Hemoglobina y hemoglobinopatías** 154
  - Estructura de la hemoglobina 154
  - Expresión de la hemoglobina durante el desarrollo 154
  - Estructura de la cadena de globina 155
  - Síntesis y control de la expresión de hemoglobina 156
  - Trastornos de la hemoglobina 156
  - Presentaciones clínicas de las hemoglobinopatías 161
  - Cribado prenatal y posnatal de las hemoglobinopatías 162
- 13 **Inmunogenética** 164
  - Inmunidad 164
  - Inmunidad innata 164
  - Inmunidad adquirida específica 166
  - Trastornos de inmunodeficiencia hereditarios 171
  - Grupos sanguíneos 174

- 14 **Genética del cáncer... y cáncer genético** 177
  - Diferenciación entre factores genéticos y ambientales en el cáncer 177
  - Oncogenes 179
  - Genes supresores tumorales 182
  - Epigenética y cáncer 185
  - Genética de los tipos de cáncer frecuentes 186
  - Perfiles del DNA tumoral y distintivos mutacionales 188
  - Asesoramiento genético en el cáncer familiar 193
- 15 **Farmacogenética, medicina personalizada y tratamiento de las enfermedades genéticas** 200
  - Farmacogenética 200
  - Metabolismo de los fármacos 200
  - Variaciones genéticas identificadas a partir del estudio de los efectos de los fármacos 201
  - Medicina personalizada 202
  - Tratamiento de las enfermedades genéticas 204
  - Aplicaciones terapéuticas de la tecnología del DNA recombinante 206
  - Terapia génica 207
  - Modificación del RNA 210
  - Corrección génica dirigida 210
  - Terapia con células madre 210

## SECCIÓN C

### GENÉTICA CLÍNICA, ASESORAMIENTO Y ÉTICA

- 16 **Anomalías congénitas, síndromes dismórficos y dificultad de aprendizaje** 215
  - Incidencia 215
  - Definición y clasificación de los defectos neonatales 216
  - Causas genéticas de las malformaciones 219
  - Agentes ambientales (teratógenos) 225
  - Malformaciones de causa desconocida 228
  - Asesoramiento 229
  - Dificultad de aprendizaje 229
- 17 **Trastornos cromosómicos** 236
  - Incidencia de las anomalías cromosómicas 236
  - Trastornos de los cromosomas sexuales 239
  - Síndromes de delección cromosómica «clásicos» 243
  - Micromatrices de CGH 245
  - Trastornos cromosómicos y fenotipos conductuales 250
  - Síndromes de rotura cromosómica 250
  - Indicaciones para el análisis cromosómico/de micromatrices de CGH 253
- 18 **Metabolopatías congénitas** 255
  - Trastornos del metabolismo de aminoácidos y péptidos 255
  - Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono 260

- Trastornos del metabolismo de los esteroides 261
- Trastornos del metabolismo de lípidos y lipoproteínas 262
- Trastornos del almacenamiento lisosomal 263
- Trastornos del metabolismo de purinas, pirimidinas y nucleótidos 265
- Trastornos del metabolismo de las porfirinas y el hemo 266
- Trastornos del metabolismo de oligoelementos y oligometales 266
- Trastornos de los peroxisomas 268
- Trastornos del metabolismo de ácidos grasos y cuerpos cetónicos 269
- Trastornos del metabolismo energético 269
- Diagnóstico prenatal de las metabolopatías congénitas 271
- 19 Principales trastornos monogénicos 273**
  - Trastornos neurológicos 273
  - Ataxias hereditarias 274
  - Neuropatías periféricas hereditarias 275
  - Enfermedad de la neurona motora 278
  - Trastornos neurocutáneos 278
  - Distrofias musculares 281
  - Trastornos respiratorios 286
  - Cardiopatías hereditarias 289
  - Trastornos del tejido conjuntivo 291
  - Trastornos renales 296
  - Trastornos sanguíneos 300
- 20 Pruebas prenatales y genética de la reproducción 303**
  - Técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal 303
  - Cribado prenatal 306
  - Indicaciones para pruebas prenatales 309
  - Problemas especiales en el diagnóstico prenatal 311
  - Interrupción del embarazo 312
  - Diagnóstico genético preimplantacional 313
  - Reproducción asistida e implicaciones para las enfermedades genéticas 313
  - Pruebas prenatales no invasivas (PPNI) 314
  - Tratamiento prenatal 315
- 21 Asesoramiento genético 317**
  - Definición 317
  - Establecimiento del diagnóstico 317
  - Cálculo y presentación del riesgo 318
  - Análisis de las opciones 319
  - Comunicación y apoyo 319
  - Asesoramiento genético: ¿dirigido o no dirigido? 319
  - Resultados del asesoramiento genético 319
  - Aspectos especiales del asesoramiento genético 320
- 22 Aspectos éticos y legales en genética médica 323**
  - Principios generales 323
  - Dilemas éticos en la consulta genética 325
  - Dilemas éticos e interés público 327
  - Conclusión 330
- Glosario 332**
- Apéndice: Páginas web y bases de datos clínicas 349**
- Preguntas de opción múltiple 351**
- Preguntas basadas en casos 360**
- Respuestas de opción múltiple 365**
- Respuestas basadas en casos 375**
- Índice alfabético 382**