

GENÈTICA MÈDICA

Codi de l'assignatura: 34473



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Professor: Javier Megías
Universitat de València

ÍNDEX DE CONTINGUTS

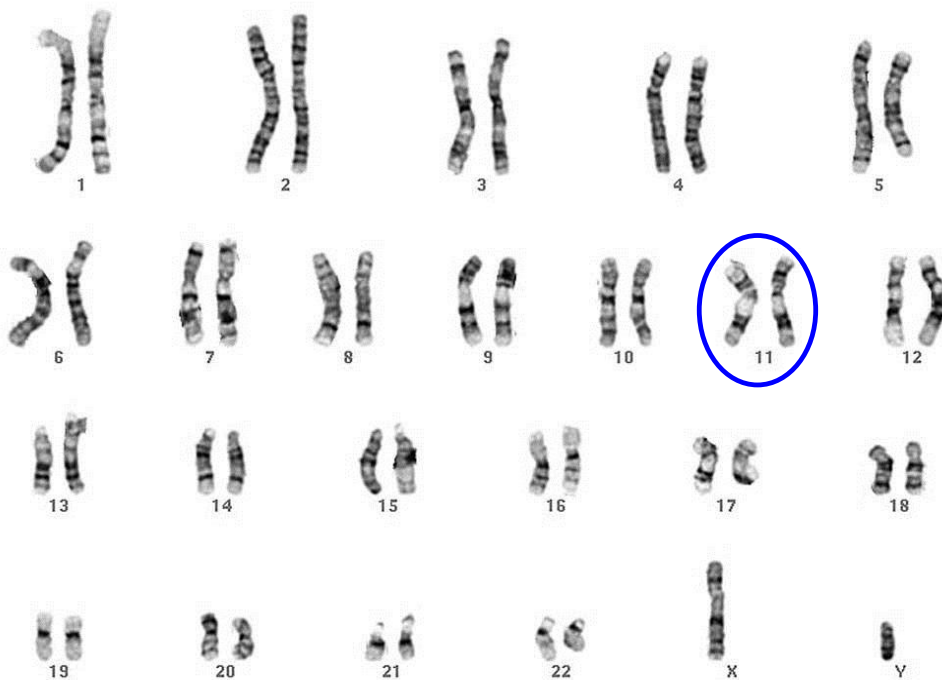
1. Malalties monogèniques. Patrons de transmissió de l'herència mendeliana.
2. Factors modificadors de l'herència I.
3. Factors modificadors de l'herència II.
4. Herència lligada al cromosoma X.
5. Cromosomopaties. Autosomopaties.
6. Cromosomopaties. Gonosomopaties.
7. Diagnòstic genètic prenatal. Consell genètic.

MALALTIES MONOGÈNIQUES: PATRONS DE TRANSMISSIÓ GENÈTICA

- 1.- INTRODUCCIÓ: HERÈNCIA AUTOSÒMICA DOMINANT I RECESSIVA. CAUSES D'INCREMENT DE LA FREQUÈNCIA DE MALALTIES AUTOSÒMIQUES RECESSIVES
- 2.- EXEMPLE DE MALALTIA MONOGÈNICA: FIBROSI QUÍSTICA
- 3.- HERÈNCIA DOMINANT ENFRONT DE HERÈNCIA RECESSIVA
- 4.- HERÈNCIA AUTOSÒMICA ENFRONT DE HERÈNCIA LLIGADA AL X

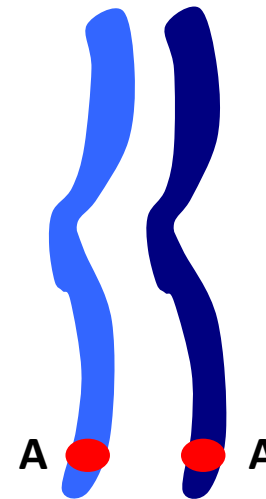
1. INTRODUCCIÓ. HERÈNCIA: CONCEPTES BÀSICS

1. Cromosomes homòlegs
2. Locus, loci (exemple gen LDHA, locus 11p15.1)
3. Al·lel
4. Homozigosi, heterozigosi



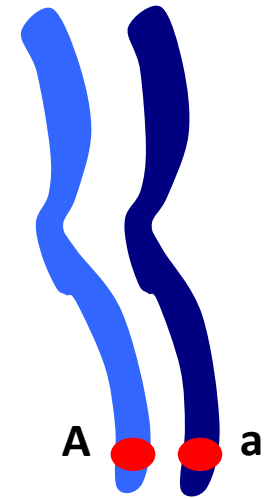
Cariotip humà

INDIVIDU 1
PARELLA 11



HOMOZIGOSI

INDIVIDU 2
PARELLA 11

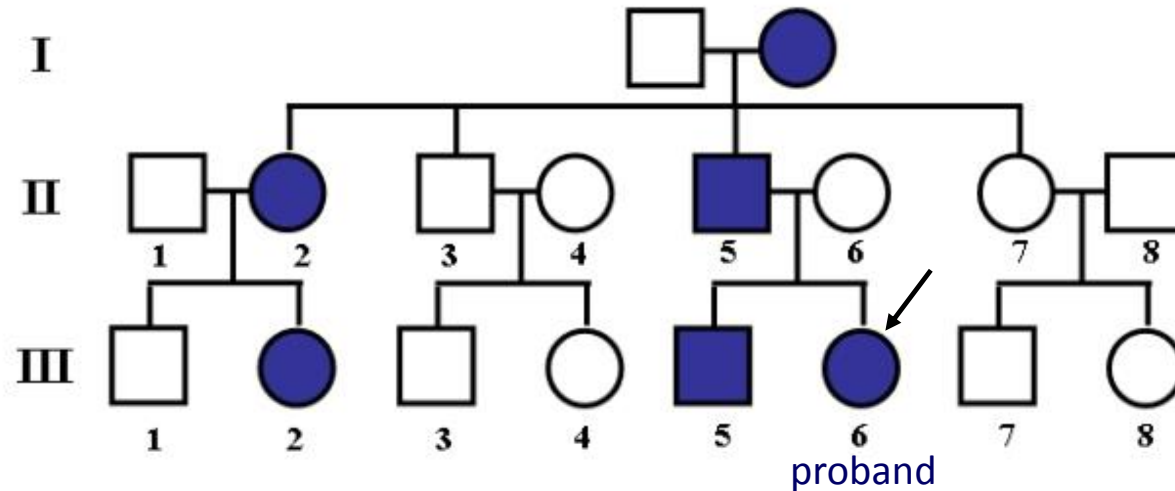


HETEROZIGOSI

1. INTRODUCCIÓ. MALALTIES GENÈTIQUES HEREDITÀRIES

- Monogèniques
- Cromosòmiques
- Multifactorials
- Mitocondrials







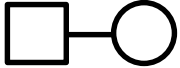


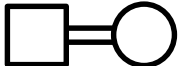

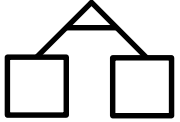


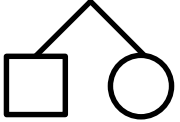






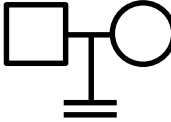

Arbre genealògic



Xifres romanes: Generacions

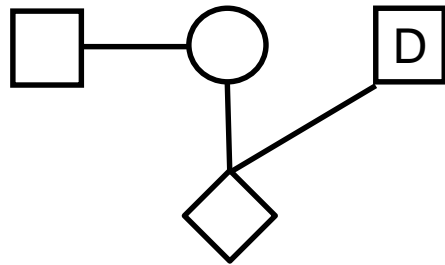
Xifres aràbigues: Individus dins d'una mateixa generació

Símbols estàndar utilitzats en els arbres genealògics

	Home			Nombre de fills/filles
	Dona			Individus afectats/malalts
	Aparellament			Heterozigot recessiu
	Unió consanguínia			Portadora de malaltia lligada a l'X
	Bessons monozigòtics			Avortament espontani
	Bessons dizigòtics			Interrupció de l'embaràs
	Sexe no especificat			Proband o propòsitus (origen)
	Adopció			Infertilitat
	Mort			

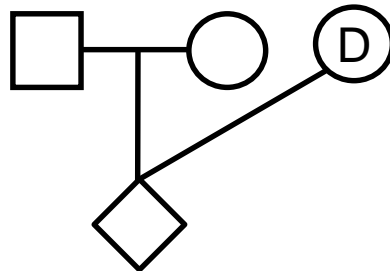
Símbols estàndar utilitzats en els arbres genealògics

Reproducció assistida

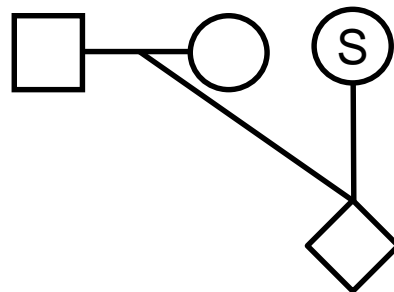


Donació d'esperma:

Embaràs de la dona de la parella per donació d'esperma.



Donació d'òvul: Embaràs de la dona de la parella per donació d'òvul i esperma de la seua parella.



Mare substituïda: Els gàmetes de la parella són utilitzats per a fertilitzar una dona substituïda que porta l'embaràs.

1. MALALTIES MONOGÈNIQUES: HERÈNCIA MENDELIANA

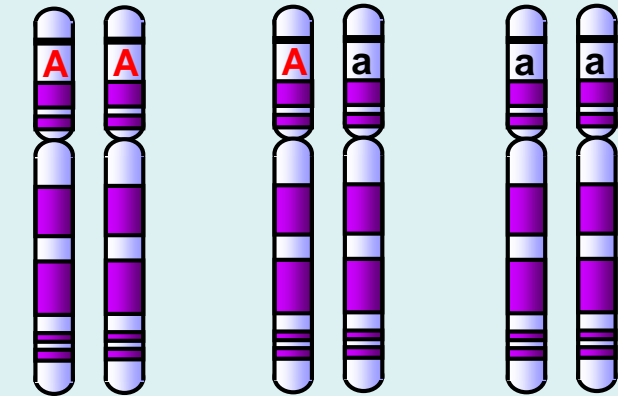
Dels cromosomes autosomes:

- Herència autosòmica dominant
- Herència autosòmica recessiva

Dels cromosomes gonosomes:

- Herència lligada al sexe

MALALTIA amb herència dominant
al·lel normal – *al·lel mutat*

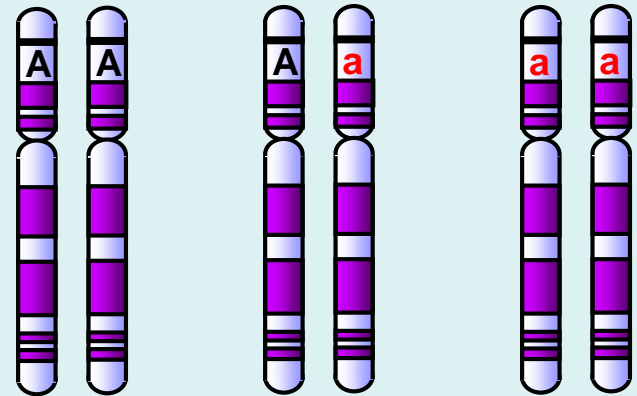


MALALT

MALALT

SA

MALALTIA amb herència recessiva
al·lel normal – *al·lel mutat*



SA

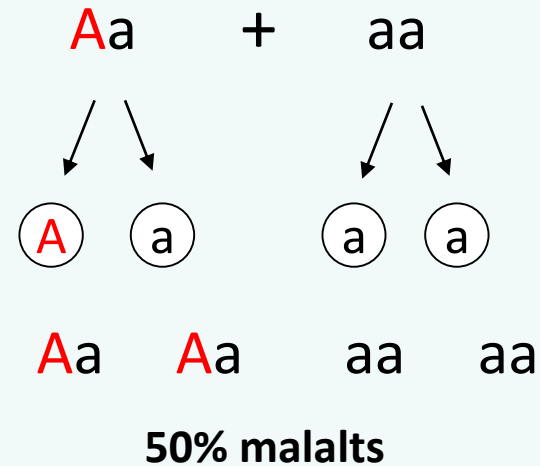
SA PORTADOR

MALALT

MALALTIES AMB HERÈNCIA AUTOSÒMICA DOMINANT

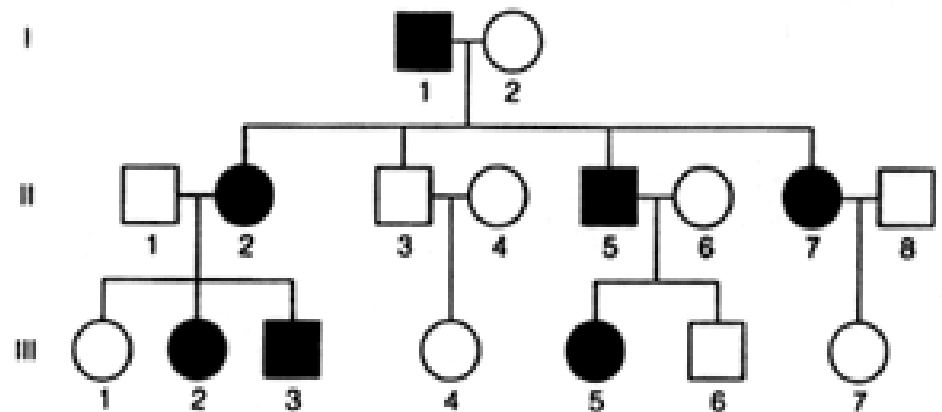
1. Igual freqüència en els dos sexes
2. Patró de transmissió vertical: Apareix en totes les generacions
3. RECURRENCIA USUAL: 50%: La malaltia es transmet, en el cas més freqüent, a la meitat dels descendents.
4. Els individus sans no poden transmetre la malaltia

ENCREUAMENT MÉS HABITUAL



al·lel normal – *al·lel mutat*

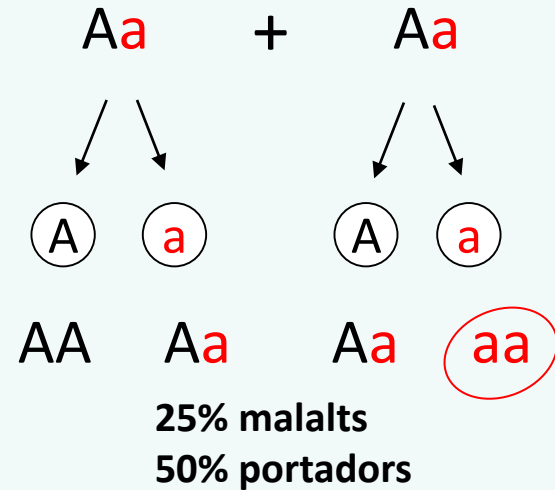
ARBRE GENEALÒGIC TÍPIC



MALALTIES AMB HERÈNCIA AUTOSÒMICA RECESSIVA

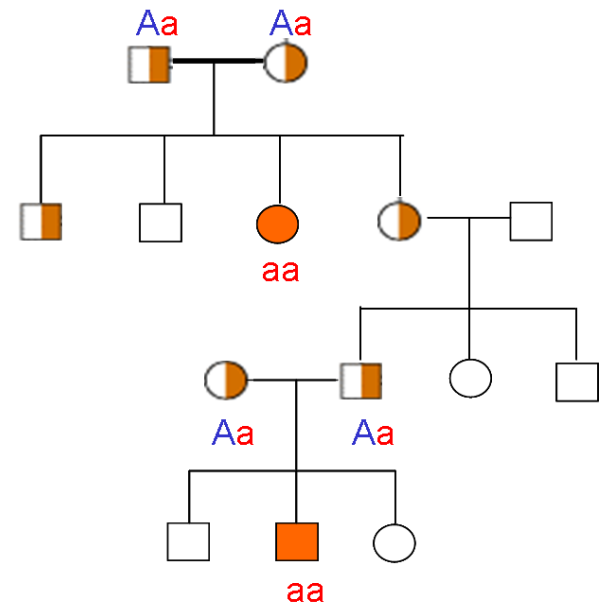
1. Igual freqüència en els dos sexes
2. Patró de transmissió horitzontal: Es produeixen salts amb generacions sense afectats
3. RECURRENCIA USUAL: 25%: La malaltia es transmet, en el cas més freqüent (portadors), a la quarta part dels descendents.
4. Els individus sans poden transmetre la malaltia (portadors)
5. Causes que augmenten la probabilitat d'aquestes malalties: consanguinitat, segregació de poblacions.

ENCREUAMENT MÉS HABITUAL



al·lel normal – al·lel mutat

ARBRE GENEALÒGIC TÍPIC

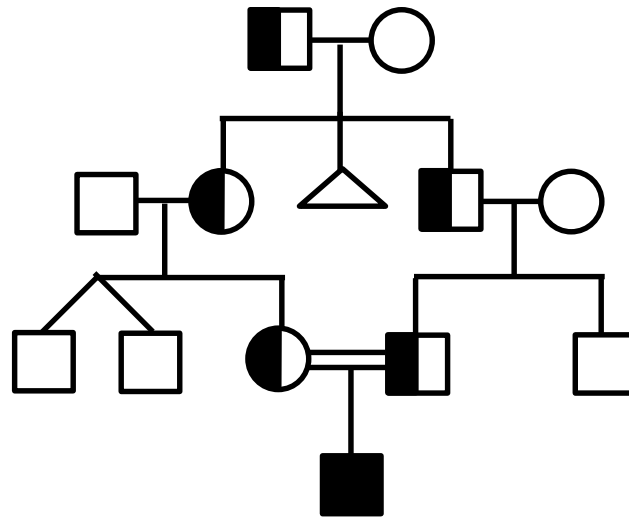


CAUSES D'INCREMENT DE LA FREQUÈNCIA DE MALALTIES AUTOSÒMIQUES RECESSIVES

a) CONSANGUINITAT

b) SEGREGACIÓ DE POBLACIONS

SÍNDROME DE BLOOM (OMIM #210900)



Gen implicat: gen BLM, locus 15q26,1

Proteïna expressada: helicasa de la família RecQ (RecQ protein-like-3)

SÍNDROME DE BLOOM: Estatura baixa, erupció facial, rostre allargat amb micrognàtia i orelles prominents, veu aguda, infeccions recurrents, susceptibilitat al càncer.

1. MALALTIES MONOGÈNIQUES: RELACIÓ MUTACIÓ-PATRÓ D'EXPRESSIONIÓ

MUTACIÓ



INCREMENT DE FUNCIO (+)

- El producte gènic no funciona bé: tòxic, adquireix una nova funció, més activitat.
- Augment de l'expressió del gen
- El gen ha perdut la seua regulació
- EFECTE DOMINANT NEGATIU: El producte gènic alterat anula el producte gènic normal



PATRÓ D'EXPRESSIONIÓ DOMINANT

$A^+ A^+$	malalt
$A^+ a$	malalt
$a a$	sa

HAPLOINSUFICIÈNCIA

$A^- A^-$	malalt
$A^- a$	malalt
$a a$	sa

MUTACIÓ



PÈRDUA DE FUNCIO (-)

- No se sintetitza producte gènic
- Síntesi reduïda significativament
- Producte sintetitzat no funcional



PATRÓ D'EXPRESSIONIÓ RECESSIU

$A A$	sa
$A a^-$	sa
$a^- a^-$	malalt

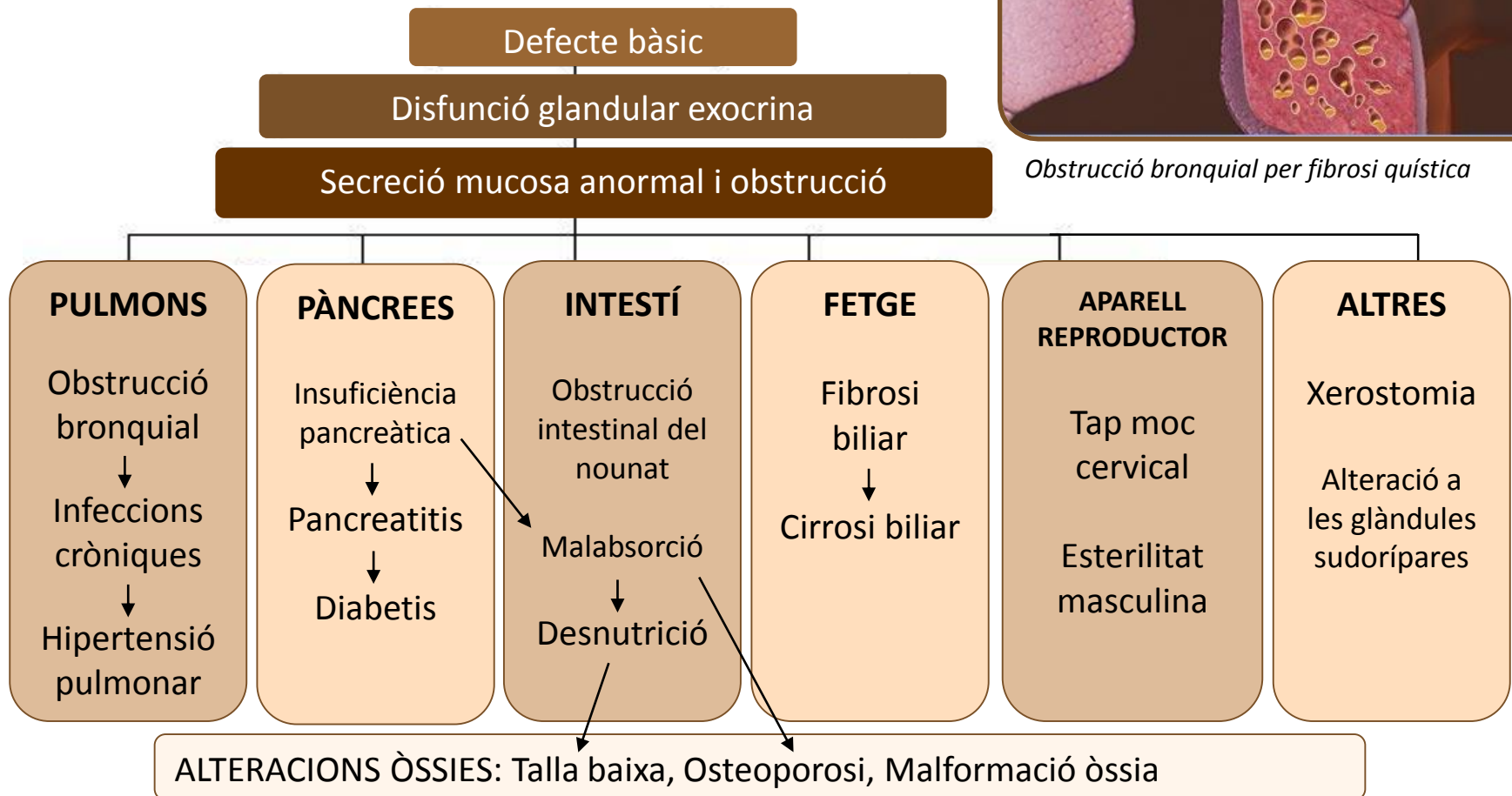
2. EXEMPLE DE MALALTIA MONOGÈNICA: FIBROSI QUÍSTICA

HERÈNCIA AUTOSÒMICA RECESSIVA

FIBROSI (cicatrització) QUÍSTICA (amb quists), detectable al pàncrees (OMIM #219700).



Obstrucció bronquial per fibrosi quística

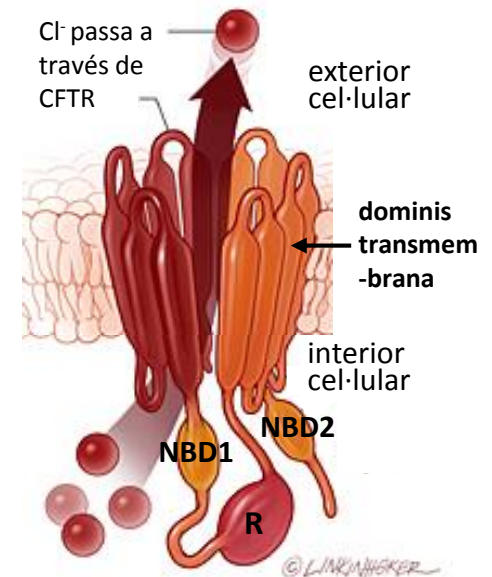
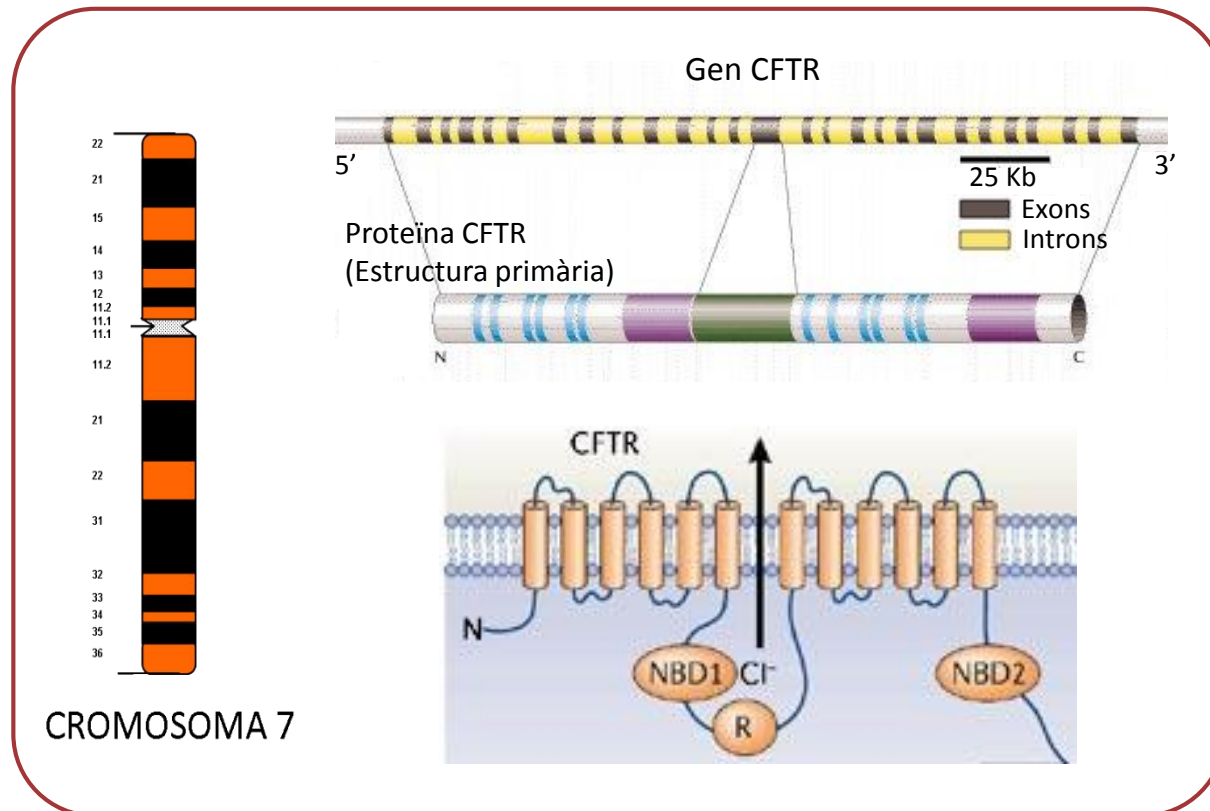


2. EXEMPLE DE MALALTIA MONOGÈNICA: FIBROSI QUÍSTICA

HERÈNCIA AUTOSÒMICA RECESSIVA

Gen implicat: gen CFTR, 250 Kb, 27 exons, locus 7q31.2

Proteïna expressada: CFTR (regulador transmembrana de la CF), 168 KD, 1480 aa



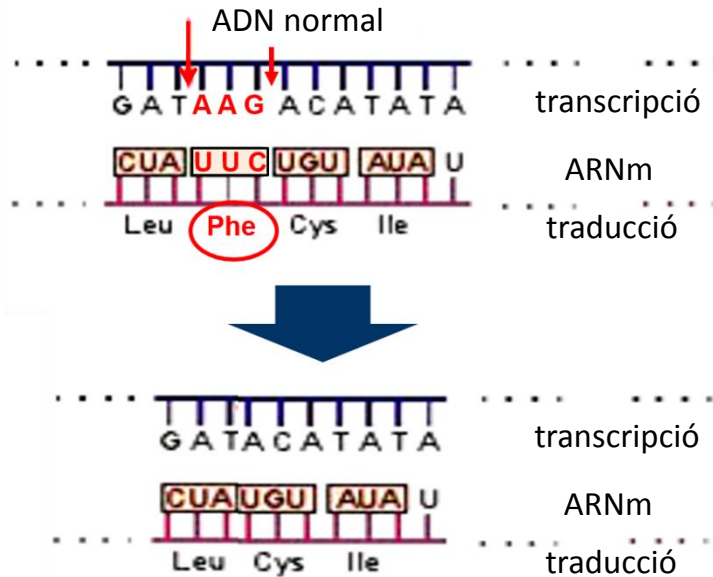
2. EXEMPLE DE MALALTIA MONOGÈNICA: FIBROSI QUÍSTICA

HERÈNCIA AUTOSÒMICA RECESSIVA

Mutacions del gen: 1700 mutacions en CFTR.

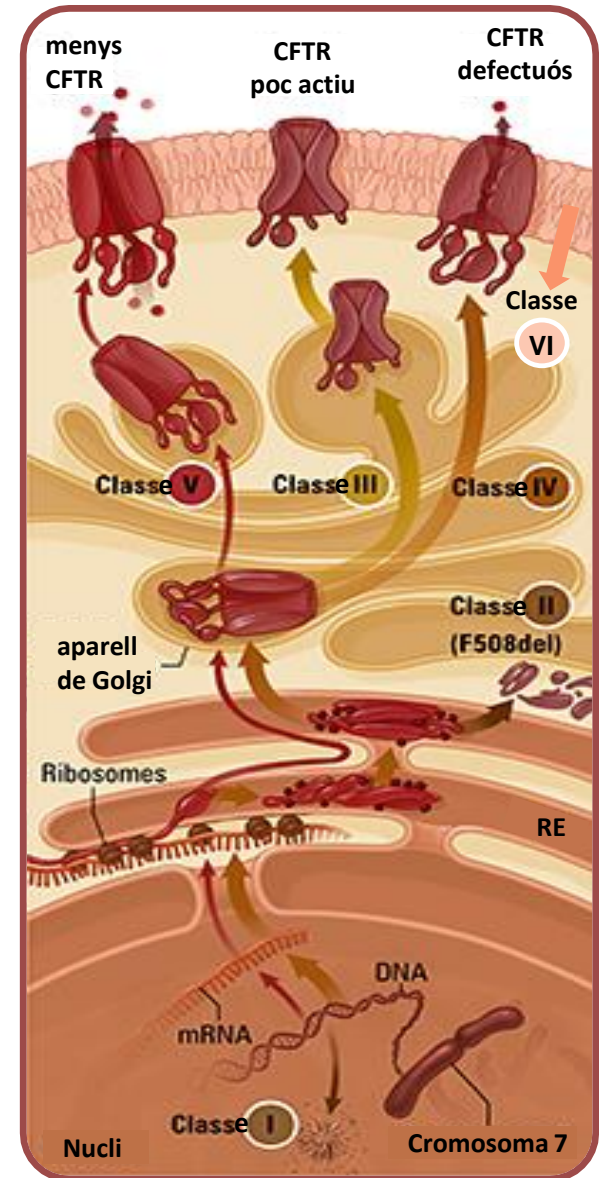
1 mutació ($\Delta F508$) en el 70% dels pacients: delecíó de tres bases consecutives, pèrdua d'un aa fenilalanina.

Proteïna alterada: Eliminada pel proteasoma.

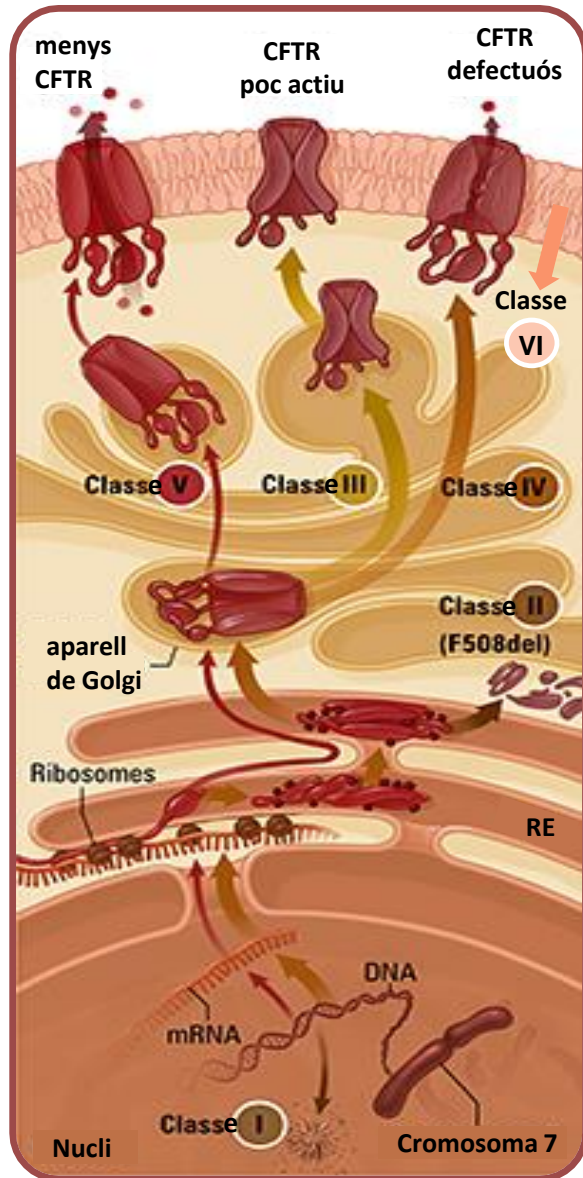


Mutació $\Delta F508$ (Delecíó 3 bases)

MUTACIÓ CLASSE 2: Destrucció de proteïna al proteasoma



2. EXEMPLE DE MALALTIA MONOGÈNICA: FIBROSI QUÍSTICA



Classe I: No se sintetitza la proteïna. Forma greu. [G542X \(3.5% dels casos\)](#).

Classe II: Producte proteic defectuós eliminat per proteasomes. Forma Greu. [\$\Delta F508\$ \(70% dels casos\)](#) és una mutació de classe II.

Classe III: Proteïna amb dificultats per a activar-se, però lleugerament útil. Forma lleu.

Classe IV: Proteïna amb conductància defectuosa de clorur, però parcialment útil. Forma lleu.

Classe V: Menys quantitat de producte. Producte funcional però produït en baixes quantitats. Forma lleu.

Classe VI: Labilitat de la proteïna per augment de la taxa de recanvi de canals clorurs de la superfície cel·lular. Forma lleu.

TOTES LES MUTACIONS AMB PÈRDUA DE FUNCIO → PATRÓ RECESSIU

**2º FESTIVAL DE CARNAVAL
A BENEFICIO DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA
CONTRA LA FIBROSIS QUÍSTICA**

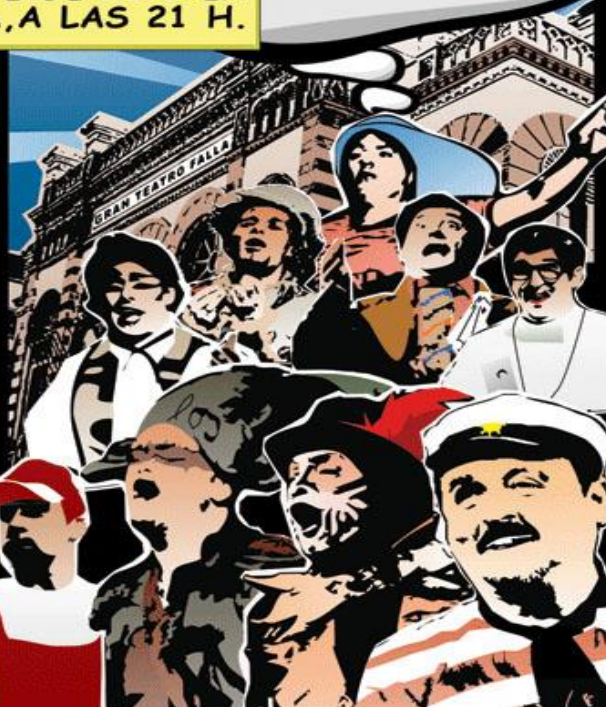
**"TU RESPIRAS SIN
PENSAR, YO SÓLO
PIENSO EN RESPIRAR"**

**CÁDIZ, 23 DE SEPTIEMBRE DE 2008 EN
EL GRAN TEATRO FALLA, A LAS 21 H.**

- LOS PUTAITAS
- LA BANDA DEL CAPITAN VENENO
- VUELTECITA GADITANA
- EL MERCADO DE LAS MARAVILLAS
- CLINICA DENTAL "NUESTRA SEÑORA DE LAS ANGIUSTIAS Y LOS DOLORÉS DE BOCA"
- LA COMPARSA DE MOMO
- TALLER DE REPARACIONES "ESTO ARRANCA POR COJONES" ESE. ELE.
- LOS PERFUMISTAS
- TO PA ELLA

PUNTOS DE VENTA:
TAQUILLA GRAN TEATRO FALLA
WWW.FQANDALUCIA.ORG (954 08 62 51)
PARAISO: 10€ -ANFIT.: 15€ -RESTO: 20€

DONATIVOS:
-CAJASOL:
Of. Urb. de C/Juan Díaz de Solís,41010 - Sevilla
2098 / 0150 / 17 / 0132000533
-LA CAIXA:
Titular: Asoc. Andaluza contra la Fibrosis Quística
Concepto: Donativo Chirigota + Nombre
2100 / 2143 / 64 / 0200247792



COLABORAN:



Real Betis Balompié
1907 - 2007



Fibrosis Quística
Aire

Nº. 26 • SEGUNDO SEMESTRE 2013 • EJEMPLAR DIGITAL
REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MURCIANA DE FIBROSIS QUÍSTICA • DECLARADA DE UTILIDAD PÚBLICA

*"No vivas para que
tu presencia se note,
si no para que tu ausencia
se sienta"*

Bob Marley

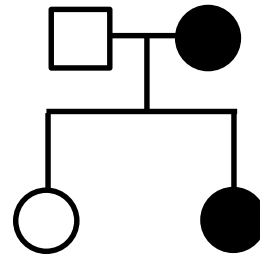
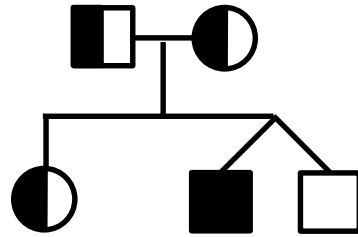
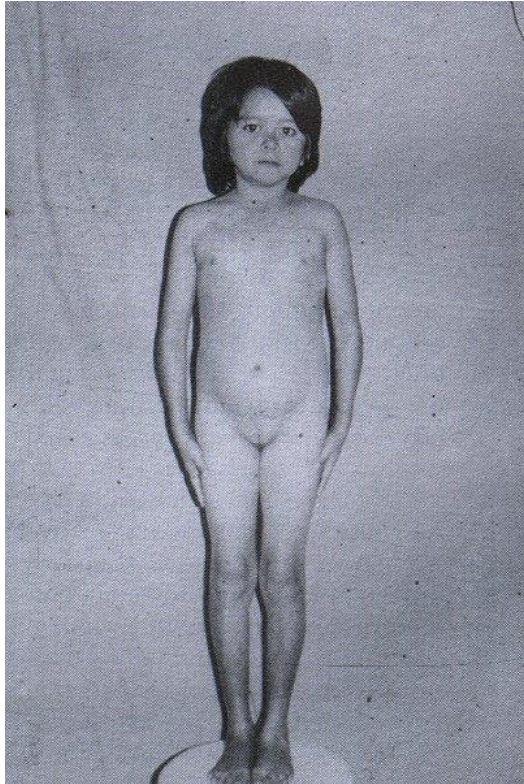


"Tú respiras sin pensar, yo sólo pienso en respirar"

Colaboran:



3. HERÈNCIA DOMINANT ENFRONT D'HERÈNCIA RECESSIVA. MALALTIA DE LA DEFICIÈNCIA AÏLLADA FAMILIAR DE L'HORMONA DEL CREIXEMENT (IGHD) (OMIM #612781)



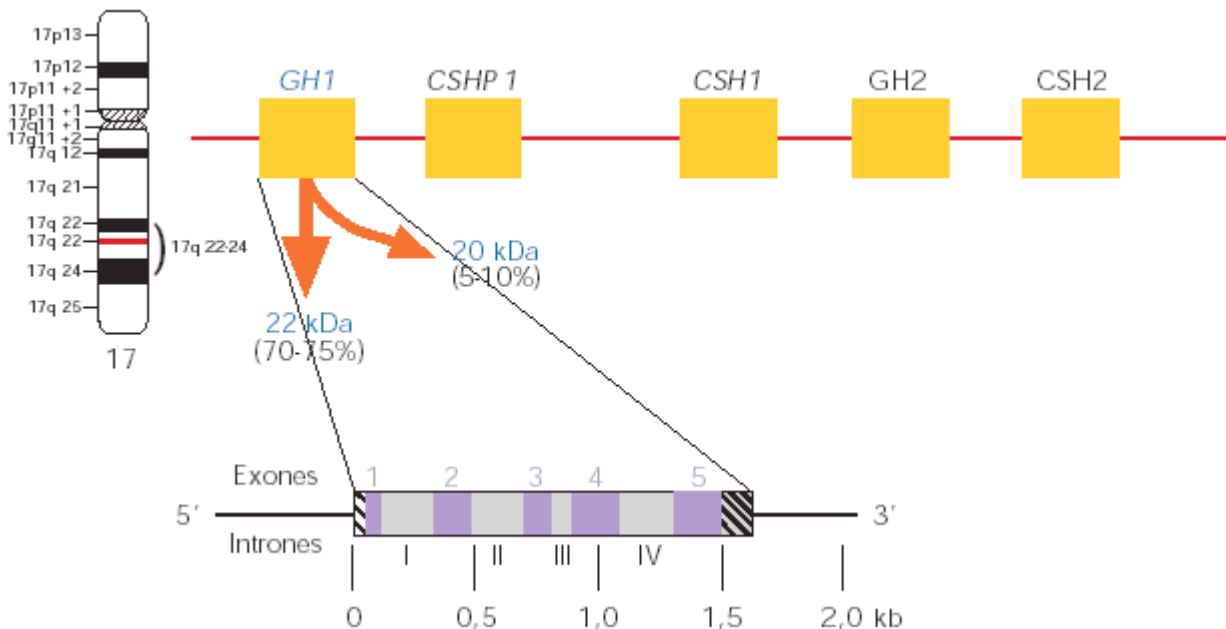
MALALTIA DE LA DEFICIÈNCIA AÏLLADA FAMILIAR DE L'HORMONA DEL CREIXEMENT: Estatura baixa amb proporcions harmòniques, rostre de nina, front bombat, pont nasal poc desenvolupat

3. HERÈNCIA DOMINANT ENFRONT D'HERÈNCIA RECESSIVA. MALALTIA DE LA DEFICIÈNCIA AÏLLADA FAMILIAR DE L'HORMONA DEL CREIXEMENT (IGHD)

Gen implicat: gen GH1, 5 exons, 4 introns, posició 17q22

Proteïna expressada: GH1 (hormona del creixement o somatotropina), 191 aa

CROMOSOMA 17: GEN GH1



3. HERÈNCIA DOMINANT ENFRONT D'HERÈNCIA RECESSIVA. MALALTIA DE LA DEFICIÈNCIA AÏLLADA FAMILIAR DE L'HORMONA DEL CREIXEMENT (IGHD)

ALTERACIONS GENÈTIQUES; PATOLOGIA.

Diverses possibles mutacions en GH1. Patrons d'herència diferents en funció de la mutació.

<i>SUBTIPUS DE MALALTIA</i>	<i>MUTACIONS</i>	<i>PROTEÏNA GH</i>	<i>PATRÓ DE TRANSMISSIÓ</i>
IA (OMIM #262400)	Deleció parcial o total del gen Canvi de pauta de lectura Mutació sense sentit	Absent	Autosòmica recessiva
IB (OMIM #612781)	Llocs de muntatge ("splicing")	Molt disminuïda	Autosòmica recessiva
II (OMIM #173100)	Llocs de muntatge ("splicing") Mutació de canvi de sentit	Molt disminuïda (efecte dominant-negatiu)	Autosòmica dominant

4. HERÈNCIA AUTOSÒMICA ENFRONT D'HERÈNCIA LLIGADA AL CROMOSOMA X.

DISTRÒFIA MUSCULAR D'EMERY-DREIFUSS

Gen implicats: Gen EMD, locus Xq28, codifica l'emerina

Gen FHL1, locus Xq26.3, codifica proteïna FHL1

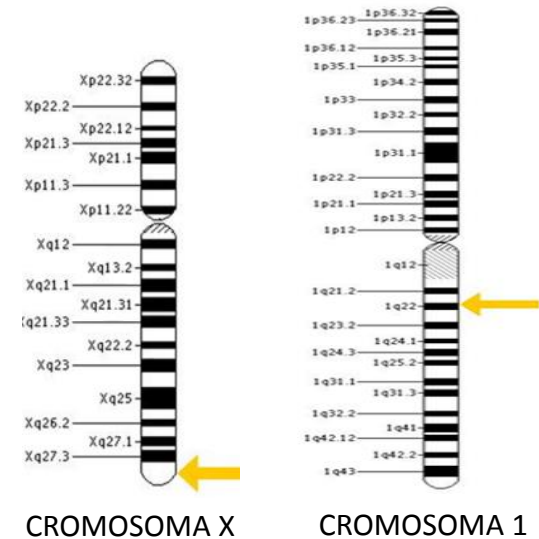
Gen LMNA, locus 1q22, codifica les lamines A/C

Mutacions: Gen EMD; **herència lligada al cromosoma X recessiva** (OMIM #300384)

Gen FHL1; **herència lligada al cromosoma X recessiva** (OMIM #300163)

Gen LMNA (mutació 1); **herència autosòmica dominant** (OMIM #150330)

Gen LMNA (mutació 2); **herència autosòmica recessiva** (OMIM #150330.0014)



MALALTIES HUMANES QUE S'HERETEN AMB CARÀCTER AUTOSÒMIC **DOMINANT**

- **Acondroplàsia:** Nanisme associat a defectes a les zones de creixement dels ossos llargs.
- **Malaltia de Huntington:** Degeneració progressiva del sistema nerviós, demència i mort prematura.
- **Síndrome de Marfan:** Defecte del teixit connectiu, mort per trencament de l'aorta.
- **Síndrome de Crouzon:** Desenvolupament defectuós de la regió mèdia de la cara, exoftàlmia, nas ganxut.
- **Síndrome de Ehler-Danlos:** Trastorn del teixit connectiu, elasticitat cutània, laxitud articular.
- **Hipercolesterolèmia familiar:** Nivells alts de colesterol; predisposició a la formació de plaques d'ateroma i de cardiopatia
- **Malaltia poliquística renal:** Formació de quists als ronyons; produeix hipertensió arterial i insuficiència renal.
- **Hipercalcèmia:** Nivells elevats de calci al sèrum sanguini.
- **Porfíria:** Incapacitat per metabolitzar les porfirines, episodis de deterioració mental.

MALALTIES HUMANES QUE S'HERETEN AMB CARÀCTER AUTOSÒMIC RECESSIU

- **Albinisme:** absència de pigment a la pell, ulls, cabell.
- **Atàxia telangièctasi:** degeneració progressiva del sistema nerviós.
- **Síndrome de Bloom:** nanisme, erupció cutània, més freqüència de càncer.
- **Fibrosi quística:** secreció de moc que obtura conductes de determinades glàndules i del pulmó.
- **Anèmia de Fanconi:** Creixement lent, defectes cardíacs, alta freqüència de leucèmia.
- **Galactosèmia:** Acumulació de galactosa al fetge, retard mental.
- **Fenilcetonúria:** Acumulació excessiva de fenilalanina a la sang, retard mental.
- **Anèmia de cèl·lules falciformes:** Hemoglobina anormal, obstrucció dels vasos sanguinis, mort prematura.
- **Talassèmia:** Formació d'hemoglobina alterada; els símptomes varien de lleus a mortals.
- **Xeroderma pigmentada:** Absència d'enzims per a la reparació de l'ADN; més sensibilitat a la llum UV, càncer de pell, mort prematura.
- **Malaltia de Tay-Sachs:** Metabolisme anormal dels gangliòsids a les cèl·lules nervioses, mort prematura.

MALALTIES MONOGÈNIQUES

FACTORS MODIFICADORS DE L'HERÈNCIA MENDELIANA

- 1.- Nova mutació
- 2.- Mosaïcisme de la línia germinal
- 3.- Retard en l'edat de presentació
- 4.- Anticipació gènica
- 5.- Penetrància reduïda
- 6.- Expressivitat variable
- 7.- Pleiotropia
- 8.- Heterogeneïtat de locus
- 9.- empremta genòmica
- 10.- Disomia uniparental

1. NOVA MUTACIÓ (O MUTACIÓ *DE NOVO*)

Exemple: ACONDROPLÀSIA
(OMIM #100800)

Gen implicat: Gen FGFR3, locus: 4p16.3

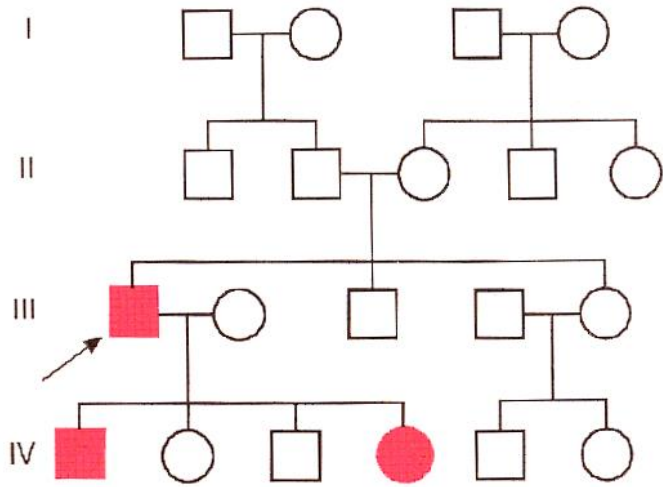
Proteïna expressada: receptor 3 del
factor de creixement fibroblàstic

Mutacions del gen:

Dos mutacions de canvi de sentit:
G1138A (97 %), G1138C (2 %)



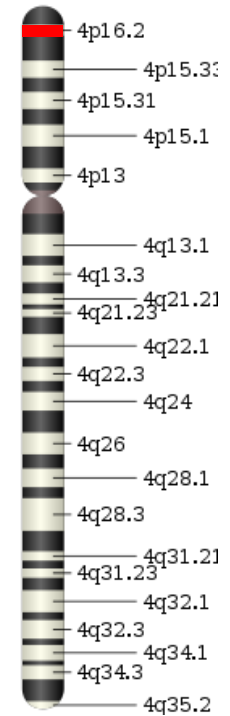
1. NOVA MUTACIÓ (O MUTACIÓ *DE NOVO*)



Acondroplàsia (arbre genealògic)



"El enano de Vallecas", Velázquez



Cromosoma 4

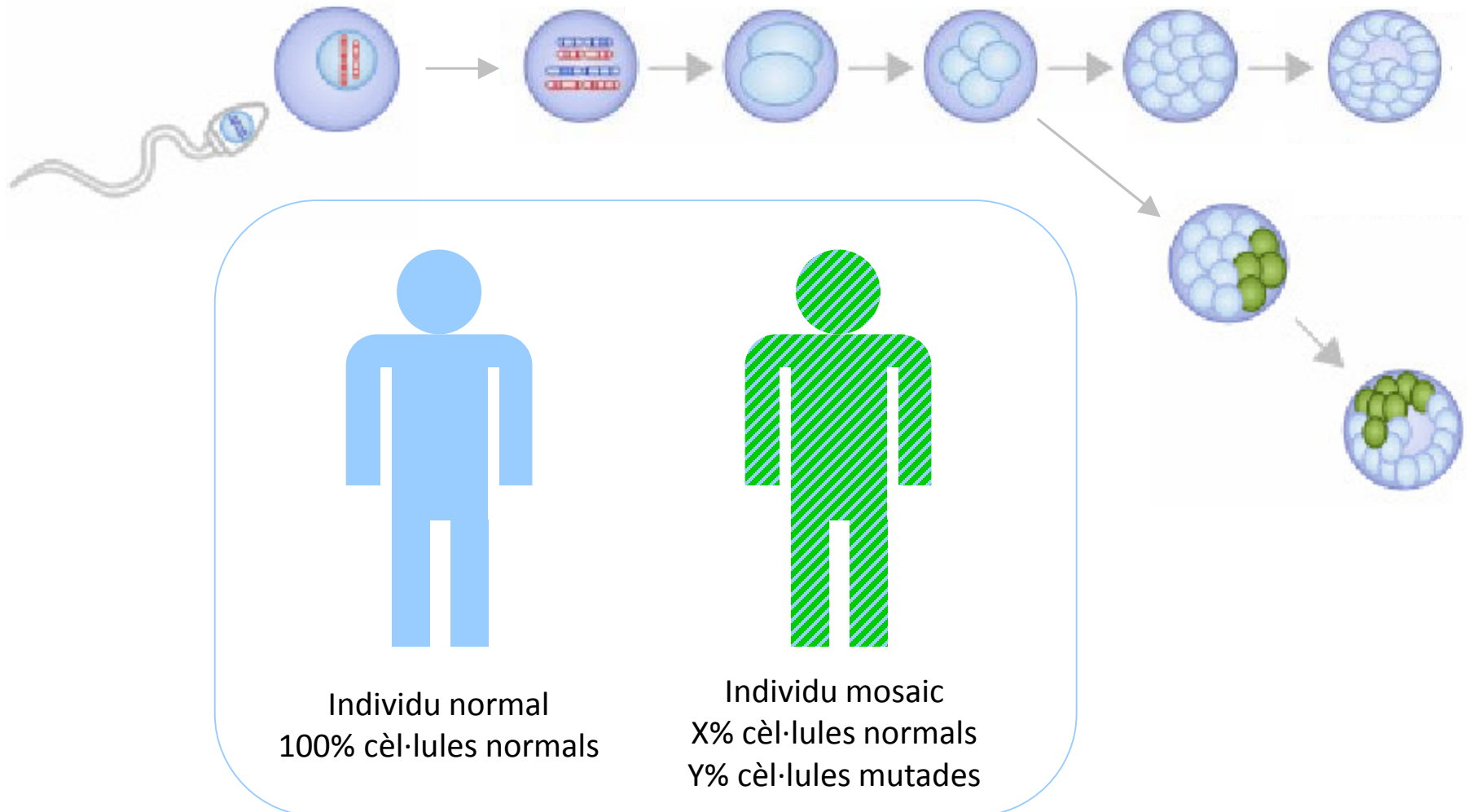
PATRÓ D'HERÈNCIA:

- Herència autosòmica dominant amb penetrància completa (12% dels casos).
- Nova mutació en l'espermatogènesi del pare (88% dels casos).

2. MOSAÏCISME DE LA LÍNIA GERMINAL

Mosaïcisme: presència de cèl·lules amb diferent inf. genètica en un organisme

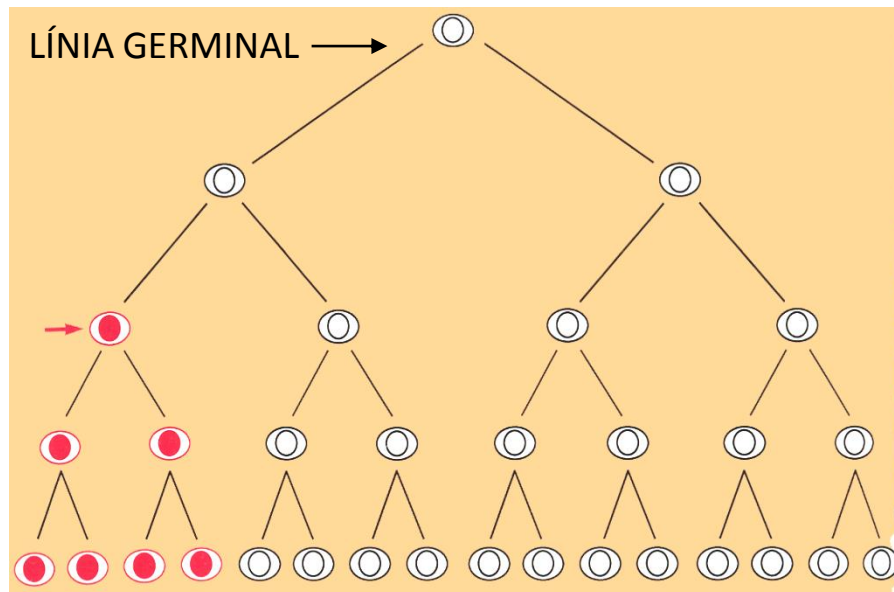
Causa: Mutació en alguna cèl·lula durant la formació de l'embrió.



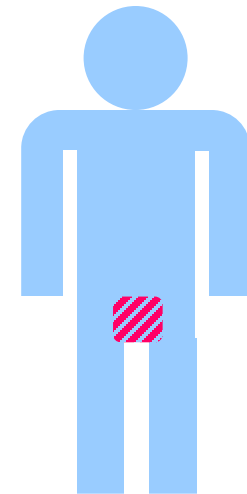
2. MOSAÏCISME DE LA LÍNIA GERMINAL

Mosaïcisme de la línia germinal: presència de cèl·lules amb diferent informació genètica en les cèl·lules germinals d'un individu.

Causa: Mutació en alguna cèl·lula durant la formació de les cèl·lules germinals.



Mutació a la línia cel·lular germinal



Individu normal amb
mosaïcisme de la línia
germinal

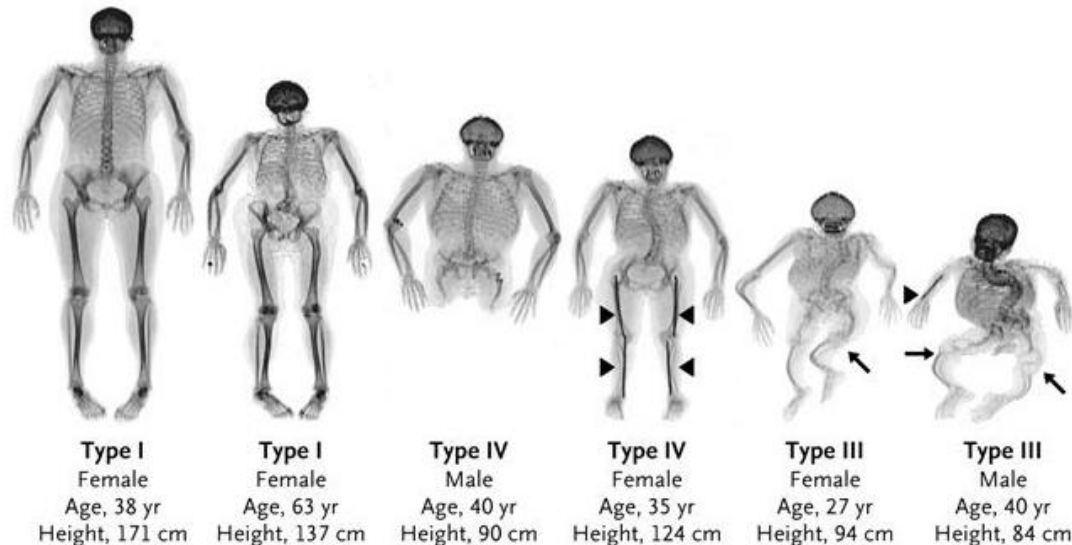
2. MOSAÏCISME DE LA LÍNIA GERMINAL

Exemple: OSTEOGÈNESI IMPERFECTA TIPUS II (OMIM #166210)

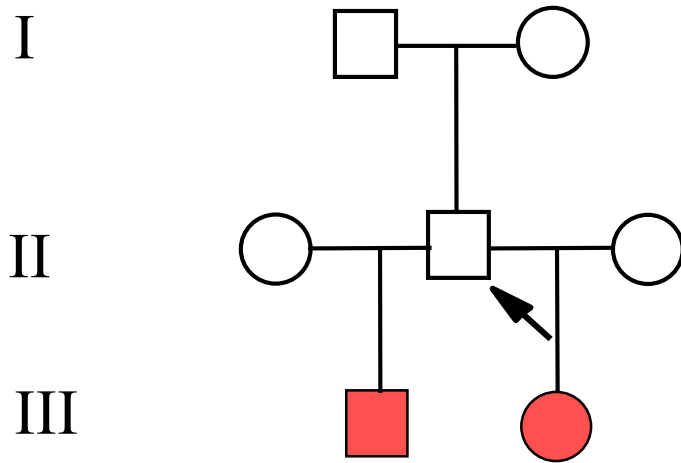
Gens implicats: Gen COL1A1, locus 17q21.33
Gen COL1A2, locus 7q21.3

Proteïna expressada: procol·lagen tipus 1 alfa-1 i procol·lagen tipus 1 alfa-2, respectivament.

Mutació del gen: Mutacions de canvi de sentit (glicina per altre aa voluminos) i moltes altres. Efecte dominant negatiu.



2. MOSAÏCISME DE LA LÍNIA GERMINAL



Osteogènesi imperfecta II (arbre genealògic)



PATRÓ D'HERÈNCIA:

- Herència autosòmica dominant (30 % dels casos).
 - Mosaïcisme de la línia germinal d'un progenitor
 - Nova mutació
- } 70% dels casos

FACTORS MODIFICADORS EN AQUESTA MALALTIA: Mosaïcisme de la línia germinal, pleiotropia, heterogeneïtat de locus.

Altres exemples de mosaïcisme de la línia germinal: Distròfia muscular de Duchenne, hemofília A i B, neurofibromatosi tipus I.

3. RETARD EN L'EDAT DE PRESENTACIÓ

Exemple: MALALTIA DE HUNTINGTON (o *Corea de Huntington* o *Ball de Sant Vito*) (OMIM # 143100)

Gen implicat: Gen HTT, locus: 4p16.3.

Proteïna expressada: huntingtina (3136 aa)

funció important en:

- transport vesicular
- transmissió de senyals neuronals

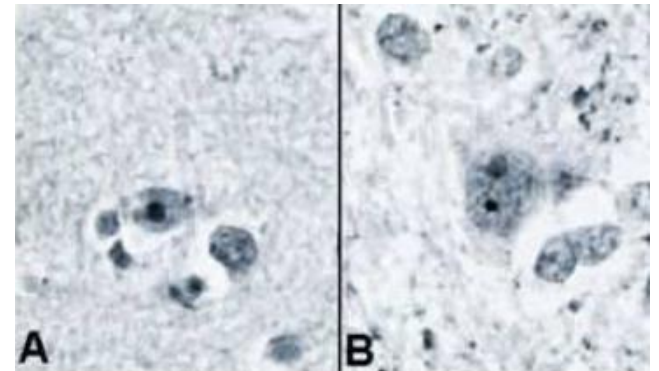
Mutació del gen: Repetició expandida del triplet CAG (codifica glutamina) a la regió 5' del primer exó.

Proteïna mutada: huntingtina mutada.

Interacció hidrofòbica de proteïnes i formació d'agregats o "cossos d'inclusió" que precipiten en les neurones.



Moviments coreics



Talls histològics de còrtex cerebral (A) i nucli caudat (B) de persones afectades amb cossos d'inclusió.

3. RETARD EN L'EDAT DE PRESENTACIÓ

INDIVIDUS NO AFECTATS

AL·LELS NORMALS

- menys de 26 repeticions

AL·LELS PREMUTATS

- 26 a 35 repeticions

INDIVIDUS AFECTATS

AL·LELS AMB PENETRÀNCIA REDUÏDA

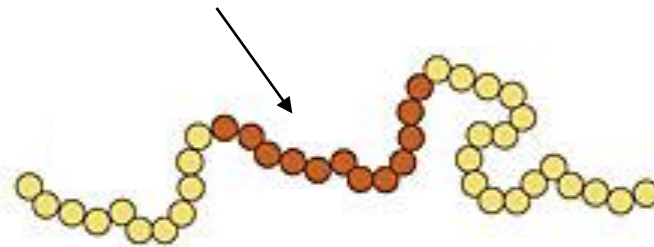
- 36 a 39 repeticions

AL·LELS MUTATS

- més de 39 repeticions

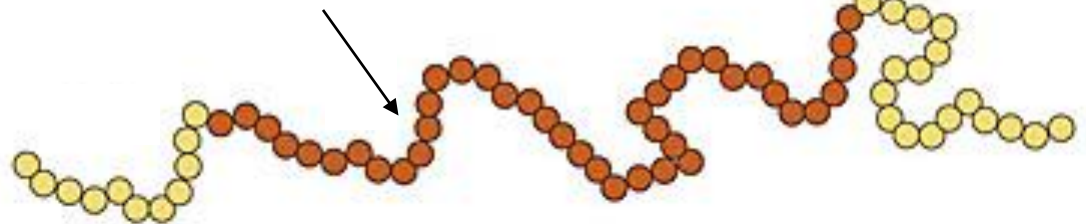
HUNTINGTINA NORMAL (6-25 còpies)

Unitats de glutamina



HUNTINGTINA MUTADA (36-180 còpies)

Unitats de glutamina



PATRÓ D'HERÈNCIA:

- Herència autosòmica dominant

- Nre. repeticions inversament proporcional a l'edat de manifestació. Huntington juvenil 55 o més repeticions.

FACTORS MODIFICADORS EN AQUESTA MALALTIA: Retard en l'edat de presentació, anticipació gènica, penetrància reduïda.

Retard en l'edat de presentació: Hemocromatosi, malaltia poliquística renal, Alzheimer familiar.

4. ANTICIPACIÓ GÈNICA

Anticipació gènica: Aparició d'una malaltia a una edat més primerenca o amb una expressió més greu a cada nova generació de l'arbre genealògic.

Exemple: DISTRÒFIA MIOTÒNICA 1
(OMIM #160900)

Gen implicat: Gen DMPK, locus:
19q13.32.

Proteïna expressada: serina/treoni-
na cinasa

Mutació del gen: Repetició
expandida del triplet CTG en la regió
no traduïda 3' del gen.

ARN alterat: Anul·la a les proteïnes
de l'spliceasoma.



Rostre prim, inexpressiu, llavi inferior caigut,
ptosis palpebral



Miotonia de mans, dificultat per relaxar els músculs

4. ANTICIPACIÓ GÈNICA

INDIVIDUS NO AFECTATS

AL·LELS NORMALS

- menys de 37 repeticions

INDIVIDUS AFECTATS

AL·LELS MUTATS

- de 37 a 4000 repeticions
(DM1 congènita)

PATRÓ D'HERÈNCIA:

- Herència autosòmica dominant.

- Major nombre repeticions → menor edat de manifestació, més gravetat.

FACTORS MODIFICADORS EN AQUESTA MALALTIA: Anticipació gènica, penetrància reduïda, pleiotropia, expressivitat variable.

4. ANTICIPACIÓ GÈNICA

- L'anticipació gènica es dona en malalties amb expansió de triplets.
- El descendent afectat té més triplets que el progenitor → anticipació.
- Addició de triplets en fases de replicació de l'ADN de les cèls. germ. del progenitor.

MALALTIA DE HUNTINGTON

Herència

Autosòmica dominant

Triplet repetit

CAG

Regió del gen

Regió codificant del gen

Procedència mutació

Expansió de triplets en les cèl·lules germinals del pare

Formes precoces

Juvenil

Malalties amb patró paregut

Altres malalties neurològiques
CATEGORIA I

DISTRÒFIA MIOTÒNICA 1

Autosòmica dominant

CTG

Regió no traduïda

Expansió de triplets en les cèl·lules germinals de la mare

Congènita

Altres malalties (atàxia de Friedreich, epilèpsia mioclònica)
CATEGORIA II

Categoria I

MALALTIA	TRIPLET	Origen de l'addició de triplets	REGIÓ
Malaltia de Huntington	CAG	Patern	Exó
Atròfia muscular bulboespinal	CAG	Patern	Exó
Atàxia espino-cerebel·losa tipus 1	CAG	Patern	Exó
Atàxia espino-cerebel·losa tipus 2	CAG	Patern	Exó
Atàxia espino-cerebel·losa tipus 3	CAG	Patern	Exó
Atàxia espino-cerebel·losa tipus 6	CAG	Patern	Exó
Síndrome de Haw-Rider	CAG	Patern	Exó

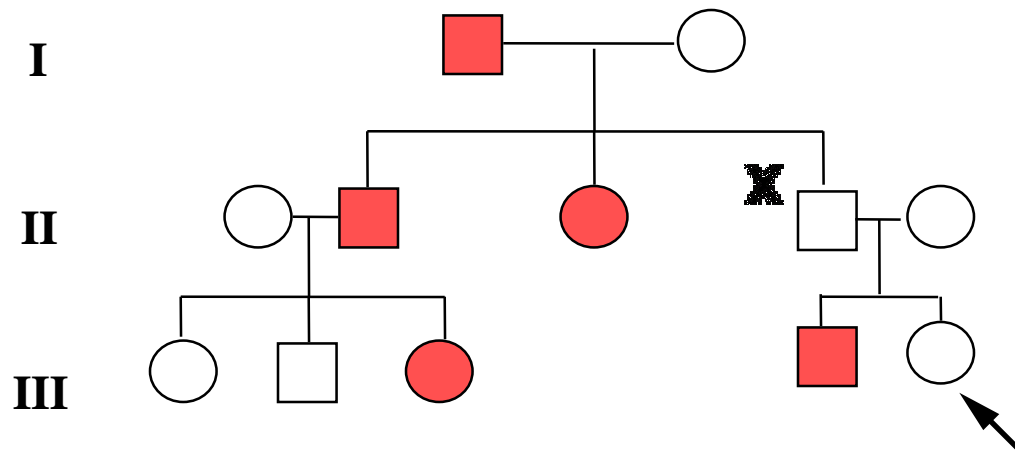
Categoria II

MALALTIA	TRIPLET	Origen de l'addició de triplets	REGIÓ
Distròfia miotònica 1	CTG	Matern	Regió no traduïda 3'
Atàxia de Friedreich*	GAA	Patern i matern	Intró
Síndrome X fràgil FRAXA	CGG	Matern	Regió no traduïda 5'
Lloc fràgil FRAXE	CGG	Matern	Desconeguda

* Autosòmica recessiva

5. PENETRÀNCIA REDUÏDA

PENETRÀNCIA: Percentatge d'individus que expressen el fenotip patològic d'una malaltia, d'entre els que porten el genotip patològic.
Penetrància completa i penetrància reduïda.



Malaltia autosòmica dominant amb penetrància reduïda

5. PENETRÀNCIA REDUÏDA

PENETRÀNCIA: Percentatge d'individus que expressen el fenotip patològic d'una malaltia, d'entre els que porten el genotip patològic.

Exemple: RETINOBLASTOMA

Gen implicat: Gen RB1, locus: 13q14.2.
És un gen supressor de tumor.

Proteïna expressada: proteïna del retinoblastoma (Rb). Controla l'avanç del cicle cel·lular de G₁ a S.

Mutació del gen: Deleció i altres mutacions.

Proteïna mutada: Proteïna inexistent o sense funció.

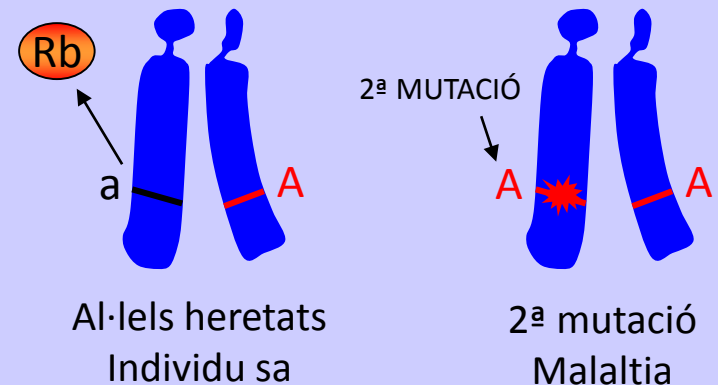
PATRÓ D'HERÈNCIA:

- Herència autosòmica dominant amb penetrància reduïda del 90 %.
- Necessària una segona mutació per a manifestar la malaltia

FACTORS MODIFICADORS EN AQUESTA MALALTIA: Nova mutació, penetrància reduïda.

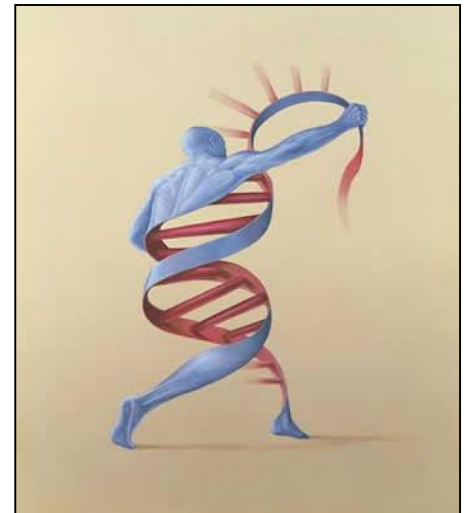


Hipòtesi del doble impacte (Knudson)



MALALTIES MONOGÈNIQUES. FACTORS MODIFICADORS DE L'HERÈNCIA MENDELIANA 2

- 1.- Nova mutació
- 2.- Mosaïcisme de la línia germinal
- 3.- Retard en l'edat de presentació
- 4.- Anticipació gènica
- 5.- Penetrància reduïda
- 6.- Expressivitat variable
- 7.- Pleiotropia
- 8.- Heterogeneïtat de locus
- 9.- Empremta genòmica
- 10.- Disomia uniparental



6. EXPRESSIVITAT VARIABLE

Exemple: NEUROFIBROMATOSI tipus I o
MALALTIA DE VON RECKLINGHAUSEN
(OMIM #162200)

EXPRESSIVITAT BAIXA (Forma lleu, 2/3)

Poques taques cutànies hiperpigmentades
(café amb llet)
Nòduls de Lisch
Alguns neurofibromes

EXPRESSIVITAT ALTA (Forma greu, 1/3)

Gliomes òptics
100-1000 neurofibromes
Neoplàsies malignes



Taques de café amb llet



Neurofibromes (forma greu)

6. EXPRESSIVITAT VARIABLE

Exemple: **NEUROFIBROMATOSI tipus I**

Gen implicat: Gen NF1, locus: 17q11.2, 350 Kb. Gen supressor de tumors.

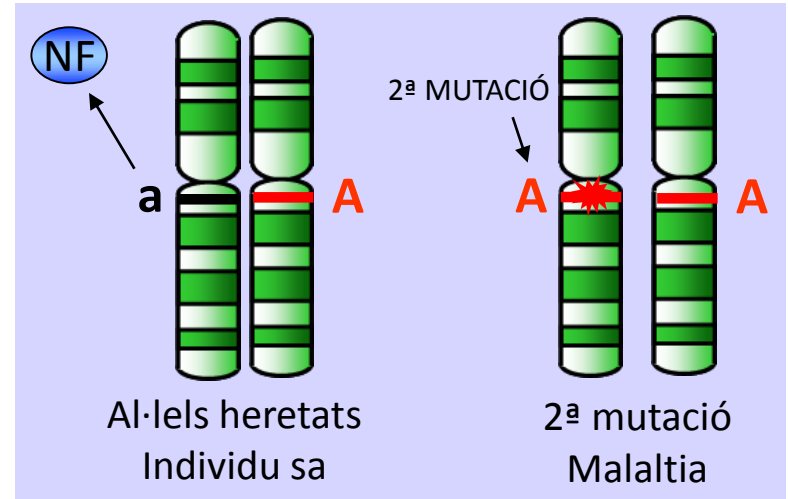
Proteïna expressada: neurofibromina, regulador negatiu d'una proteïna Ras.

Mutació del gen: Alta taxa de mutació (més de 1000). Proteïnes alterades incapaces d'inactivar a Ras o absència de proteïna.

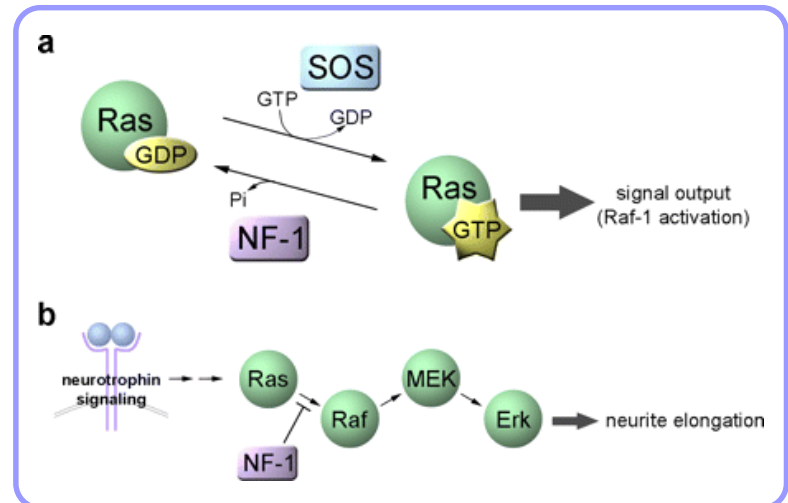
PATRÓ D'HERÈNCIA:

- Herència autosòmica dominant amb penetrància completa.
- Nova mutació (50 % dels casos).

FACTORS MODIFICADORS EN AQUESTA MALALTIA: Nova mutació, expressivitat variable, mosaïcisme de la línia germinal.



Model del doble impacte al gen NF1



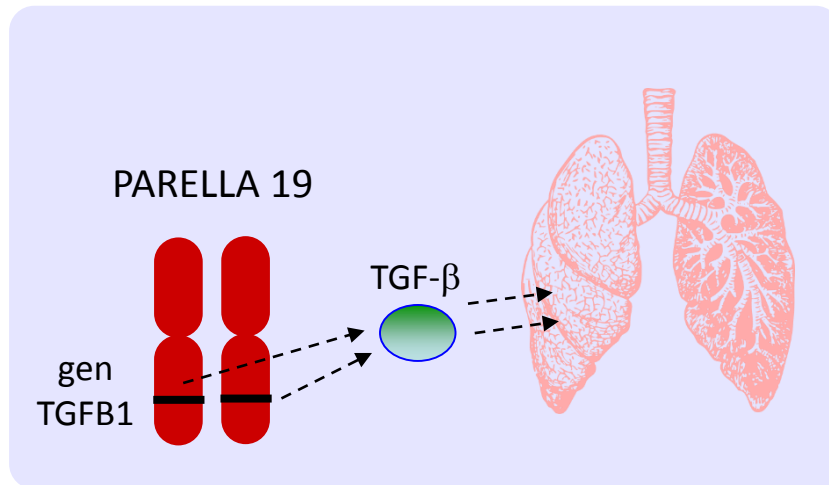
Regulació negativa de Ras per la neurofibromina

6. EXPRESSIVITAT VARIABLE

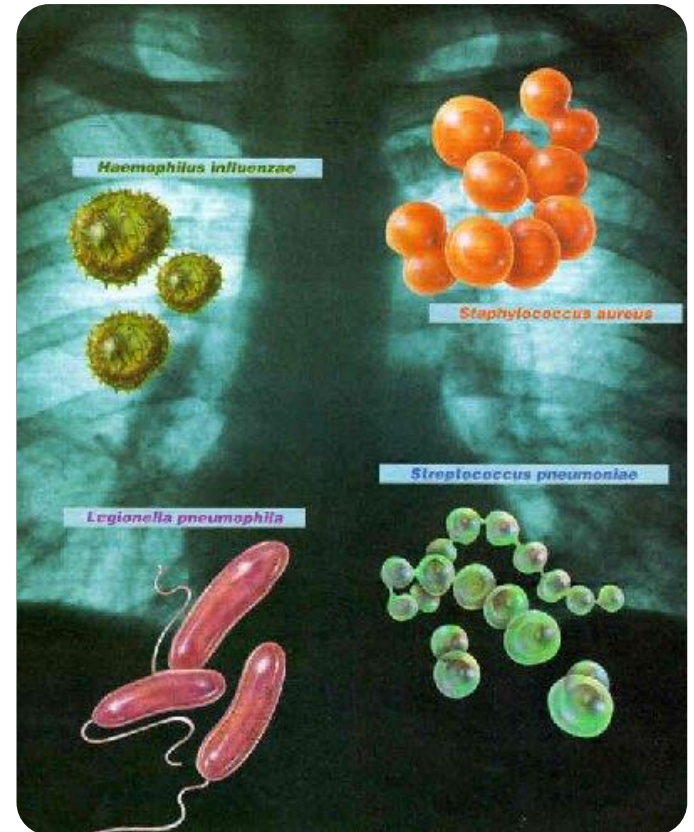
CAUSES DE L'EXPRESSIVITAT VARIABLE

Exemple: FIBROSI QUÍSTICA (OMIM #219700)

- Efectes ambientals.
- Gens modificadors.
- Heterogeneïtat al·lèlica.



Interacció amb gens modificadors.



Efectes ambientals. Diverses infeccions poden variar la gravetat de la malaltia

FACTORS MODIFICADORS EN LA FIBROSI QUÍSTICA: Nova mutació, expressivitat variable, pleiotropia, disomia uniparental.

7. PLEIOTROPIA

Pleiotropia: Fenomen pel qual un mateix gen és responsable de característiques fenotípiques diferents (afectació de diferents òrgans).

Exemple: SÍNDROME DE MARFAN (OMIM #154700)

1. Defectes oculars

Miopia

Despreniment de cristal·lí

2. Defectes esquelètics

Dolicostenomèlia

Aracnodactília

Tòrax excavat

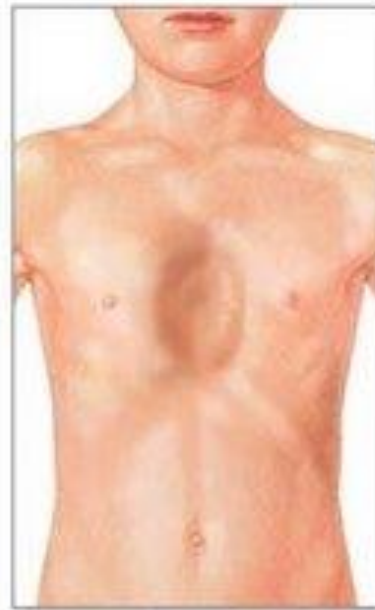
Hipermobilitat articular

3. Defectes cardiovasculars

Lesions al múscul cardíac

Dilatació de l'aorta

Pectus excavatum



Aracnodactília



Dilatació de l'aorta



7. PLEIOTROPIA

Exemple: SÍNDROME DE MARFAN

Gen implicat: Gen FBN1, locus: 15q21.1

Proteïna expressada: fibrilina. Forma fibres elàstiques del teixit conjuntiu.

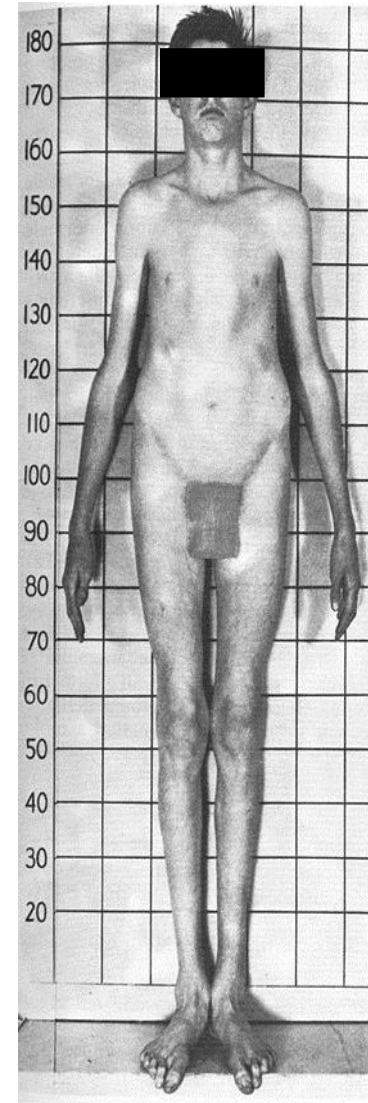
Mutació del gen: Més de 600 mutacions:
a) efecte de pèrdua de funció (haploinsuficiència), b) efecte dominant negatiu.

PATRÓ D'HERÈNCIA:

- Herència autosòmica dominant.
- Nova mutació (25 % dels casos).

FACTORS MODIFICADORS EN AQUESTA MALALTIA:

Nova mutació, expressivitat variable, pleiotropia.



8. HETEROGENEÏTAT DE LOCUS

Heterogeneïtat de locus: Manifestació del mateix fenotip patològic causat per mutacions en gens diferents.

Exemple: OSTEOGÈNESI IMPERFECTA TIPUS II (OMIM #166210)

Gens implicats:

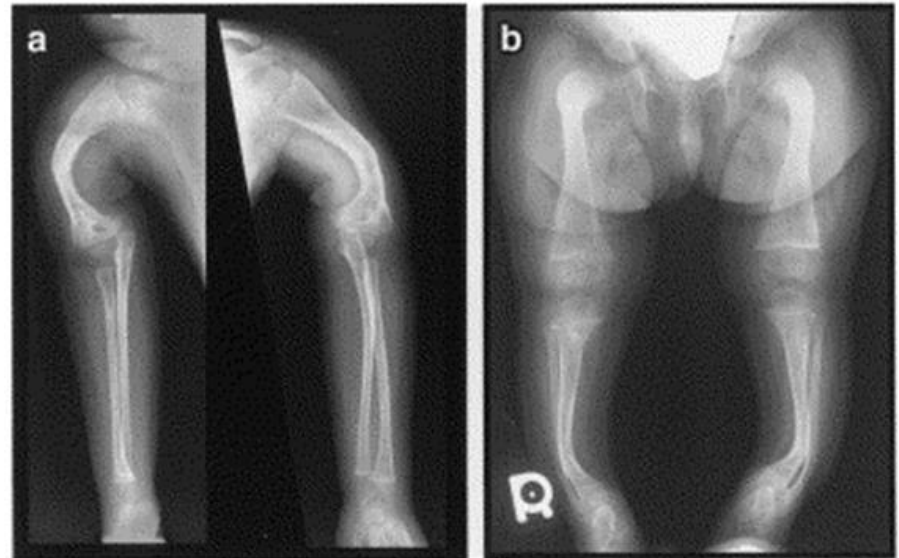
COL1A1, locus: 17q21.33

COL1A2, locus: 7q21.3

Proteïnes expressades:

procol·lagen tipus 1 alfa-1

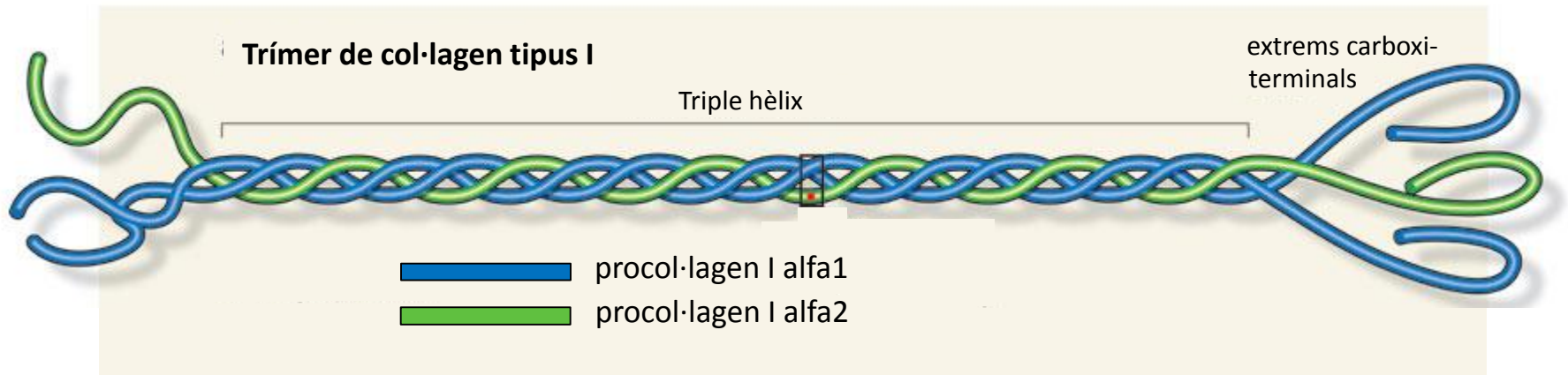
procol·lagen tipus 1 alfa-2



Mutacions dels gens: Mutacions diverses, la majoria de canvi de sentit (un aa. glicina es substituït per altre més gran). Produeixen proteïnes aberrants que alteren l'estructura de triple hèlix del col·lagen. Efecte dominant negatiu.

8. HETEROGENEÏTAT DE LOCUS

OSTEOGÈNESI IMPERFECTA II



PATRÓ D'HERÈNCIA:

- Herència autosòmica dominant (30 % dels casos).
 - Mosaïcisme de la línia germinal d'un progenitor.
 - Nova mutació.
- } 70% dels casos

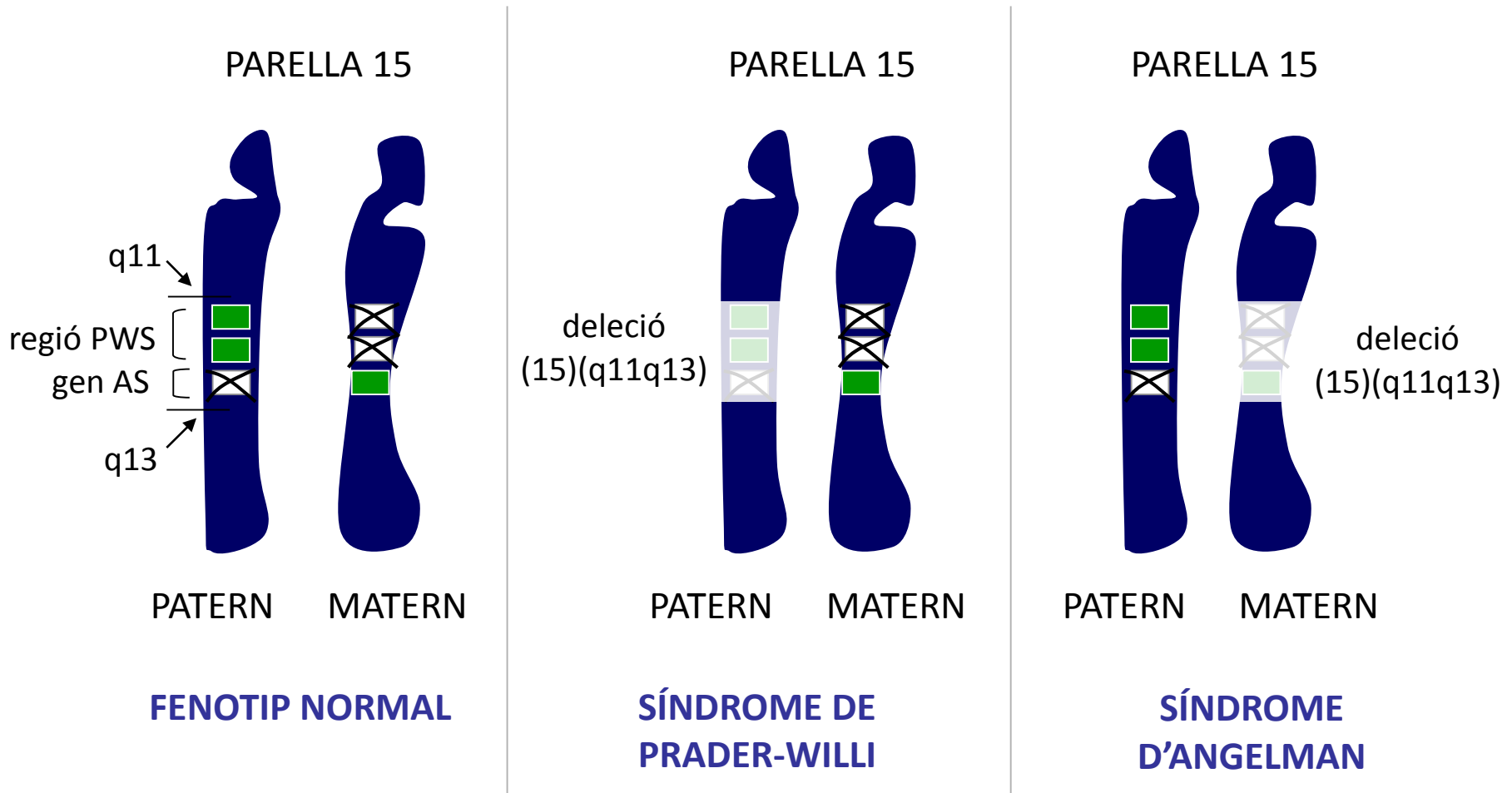
FACTORS MODIFICADORS EN AQUESTA MALALTIA: Nova mutació, mosaïcisme de la línia germinal, expressivitat variable (per heterogeneïtat al·lèlica), heterogeneïtat de locus.

8. HETEROGENEÏTAT DE LOCUS

<i>MALALTIA</i>	<i>DESCRIPCIÓ</i>	<i>CROMOSOMES</i>
Retinitis pigmentària	Retinopatia progressiva i pèrdua de visió	1, 3, 6, 7, 8, 11 14, 16, 19, X
Osteogènesi imperfecta	Fragilitat òssia	7, 17
Malaltia familiar d'Alzheimer	Demència progressiva	14, 19, 21
Melanoma familiar	Càncer cutani	1, 19

9. EMPREMTA GENÒMICA

Empremta genòmica o “imprinting”: Fenomen pel qual alguns gens poden expressar-se o no segons hagen sigut heretats d'un progenitor o de l'altre. Gens “empremtats”. Procés d'inactivació.



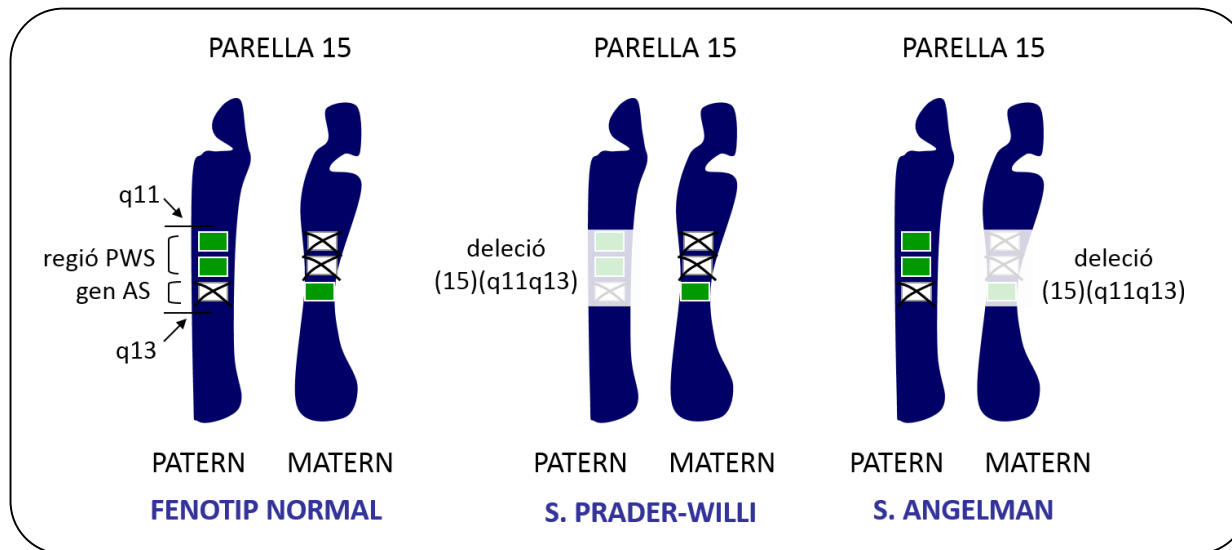
9. EMPREMTA GENÒMICA

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Baixa estatura, obesitat, polifàgia, mans i peus de mida reduïda, hipogonadisme i retard mental.

SÍNDROME D'ANGELMAN

Retard mental greu, marxa atàxica (“happy puppet”), somriure permanent, falta de pigmentació a l'iris (ulls blaus), prognatisme.



PATRÓ D'HERÈNCIA:

-Herència variable en funció del fragment delecionat:

- Regió completa (15)(q11q13): autosòmic dominant alternant la malaltia.
- Regió PWS: autosòmic dominant transmès només per l'home (Prader-Willi).
- Gen AS: autosòmic dominant transmès només per la dona (Angelman).

- Disomia uniparental (20 % dels casos).

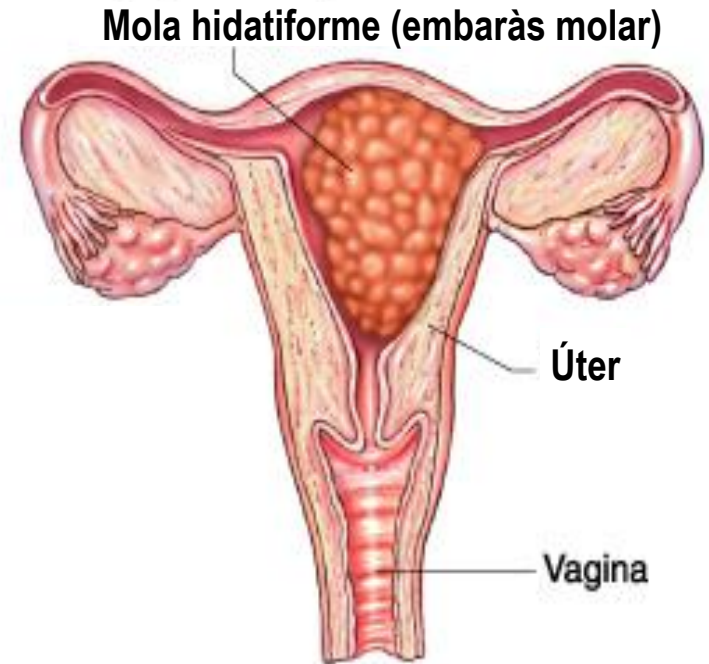
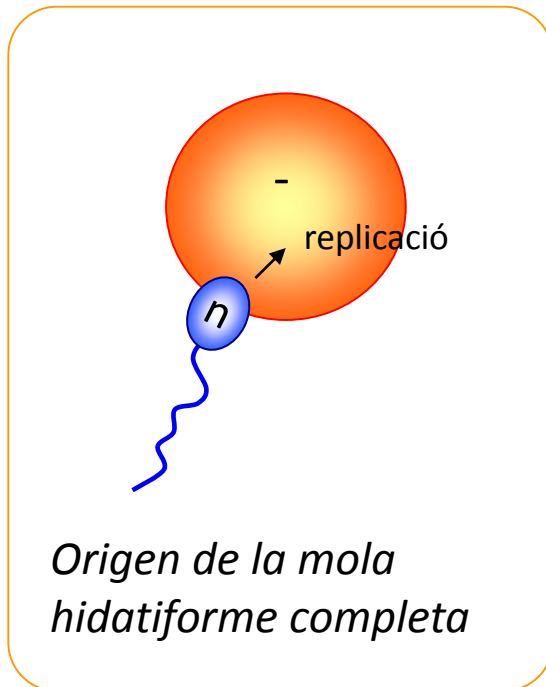
FACTORS MODIFICADORS EN AQUESTA MALALTIA: Pleiotropia, empremta genòmica, disomia uniparental.

9. EMPREMTA GENÒMICA

MOLA HIDATIFORME COMPLETA

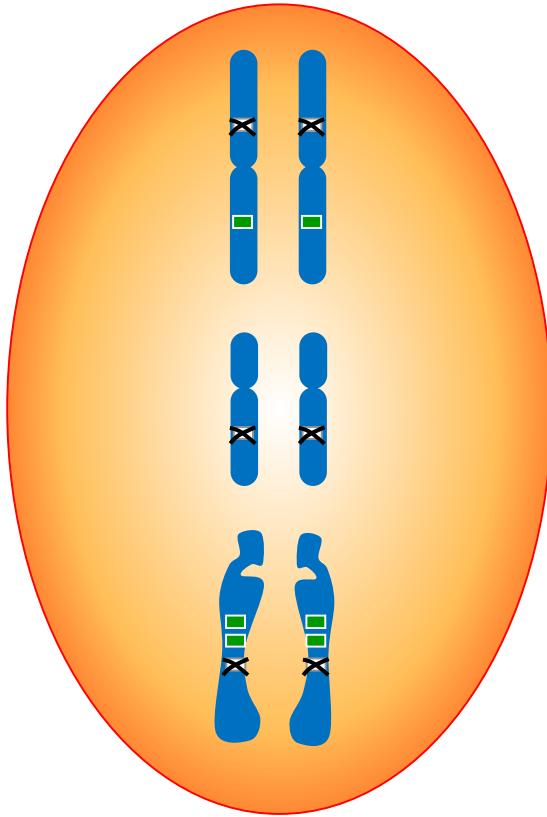
Trastorn de l'embaràs amb la formació d'un embrió no viable amb creixement anormal: hiperplàsia del trofoblast i teixit fetal absent.

Zigot $2n$ amb només ADN patern

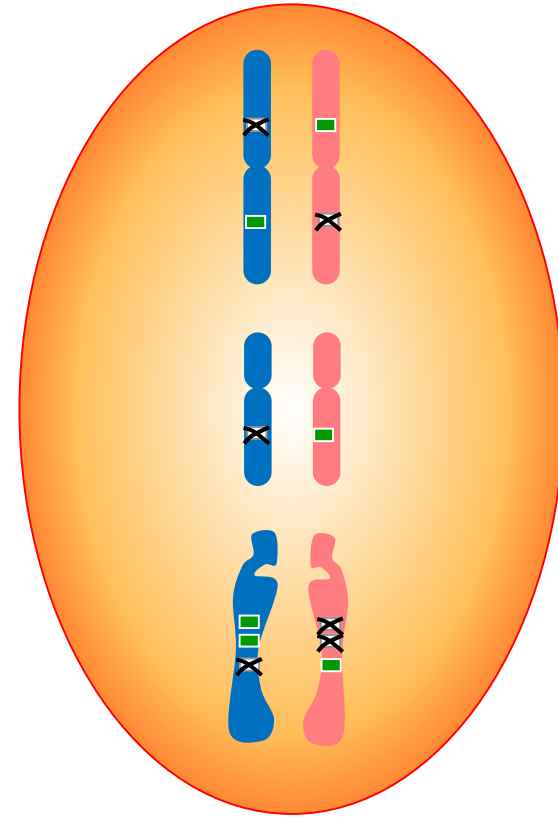


9. EMPREMTA GENÒMICA

MOLA HIDATIFORME COMPLETA



ZIGOT amb material genètic patern
MOLA HIDATIFORME



ZIGOT normal
(1 joc patern i 1 joc matern)

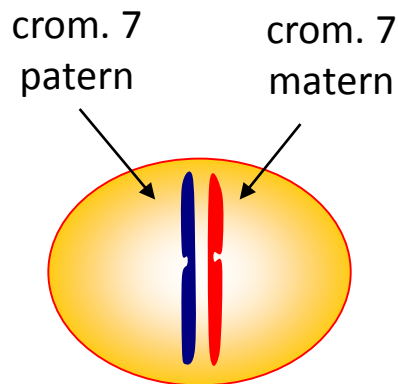
Un zigot necessita un joc de cromosomes amb empremta paterna i un altre amb empremta materna. Si els gens empremtats són els mateixos en els dos jocs de cromosomes (dos jocs de cromosomes del mateix progenitor) hi ha gens que no s'expressen i l'embrió és inviable.

10. DISOMIA UNIPARENTAL

Disomia uniparental: Presència al cariotip d'una parella d'homòlegs procedents d'un únic progenitor.

Tipus:

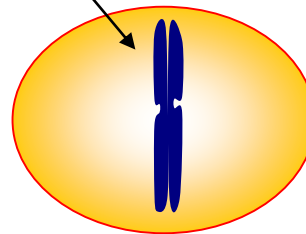
- **Isodisomia:** dues còpies del mateix homòleg.
- **Heterodisomia:** una parella d'homòlegs no iguals.



cèl·lula (2n)

DISOMIA NORMAL

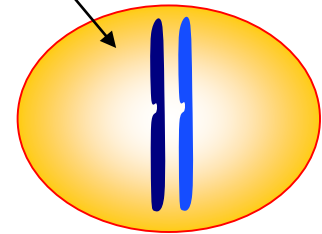
dos còpies d'un 7 del mateix progenitor



cèl·lula (2n)

DISOMIA UNIPARENTAL
(ISODISOMIA)

parella d'homòlegs 7 del mateix progenitor



cèl·lula (2n)

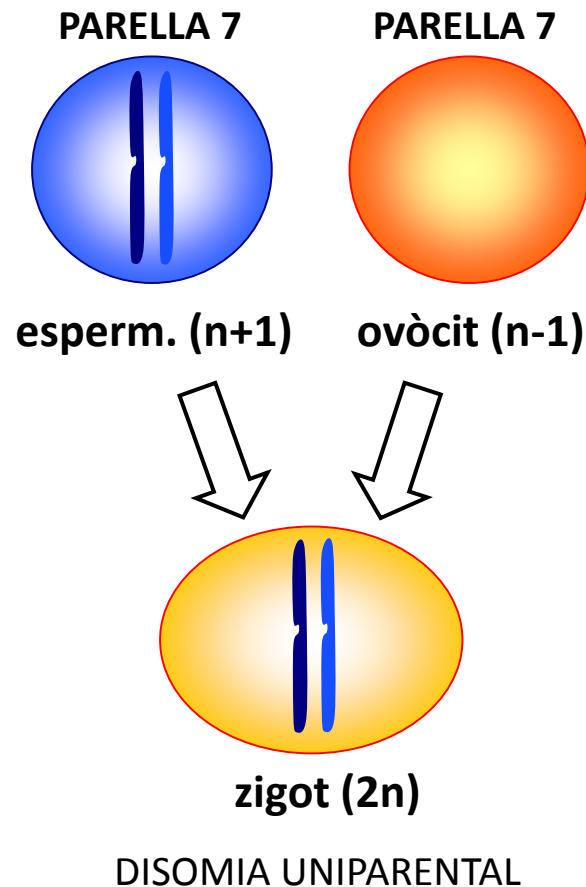
DISOMIA UNIPARENTAL
(HETERODISOMIA)

Fibrosi quística (autosòmica recessiva): Un progenitor malalt transmet dues còpies del crom. 7 amb la mutació. **Síndrome de Prader-Willi:** La mare transmet els dos crom. 15 (regio PWS inactiva als dos).

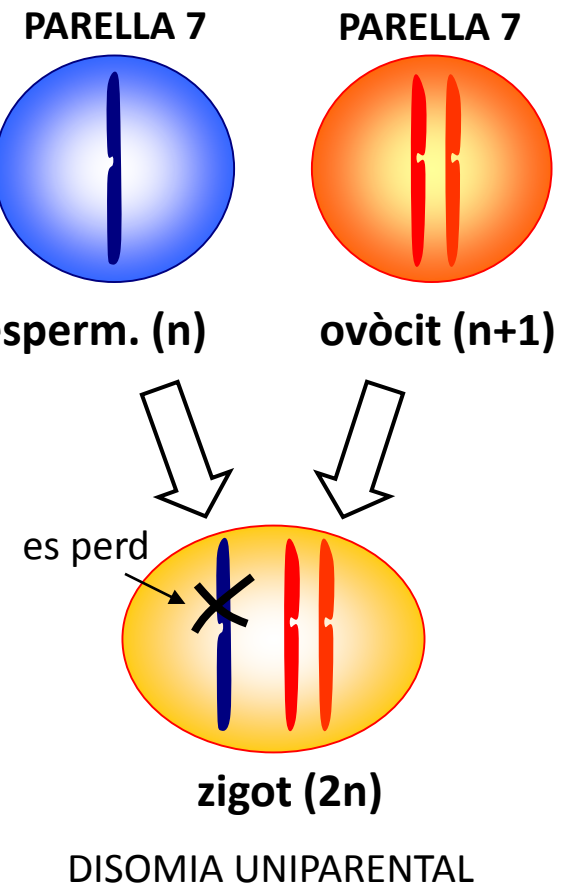
10. DISOMIA UNIPARENTAL

MECANISMES DE FORMACIÓ DE LA DISOMIA UNIPARENTAL

Fusió de gàmetes $n+1$ i $n-1$



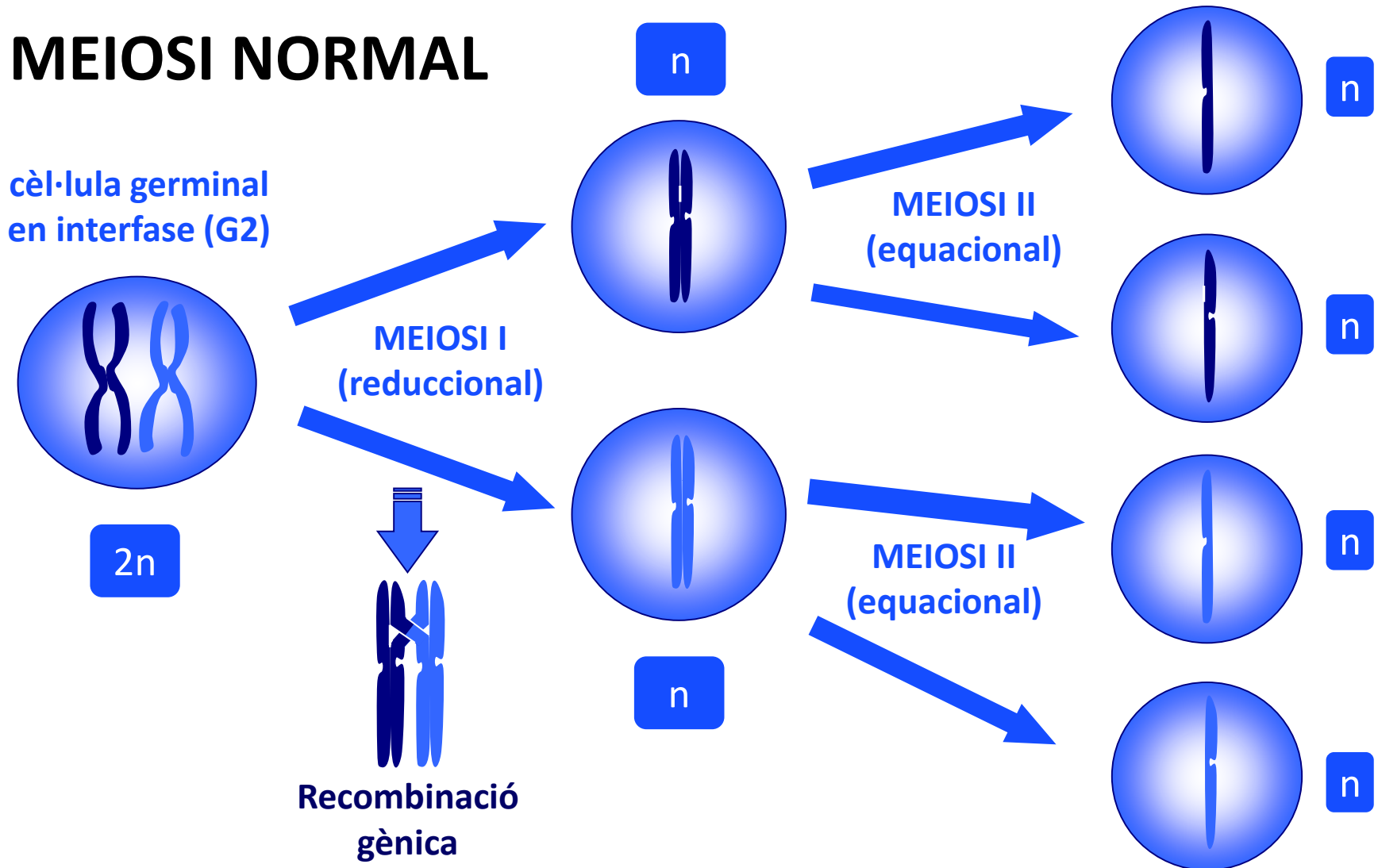
Fusió de gàmetes n i $n+1$



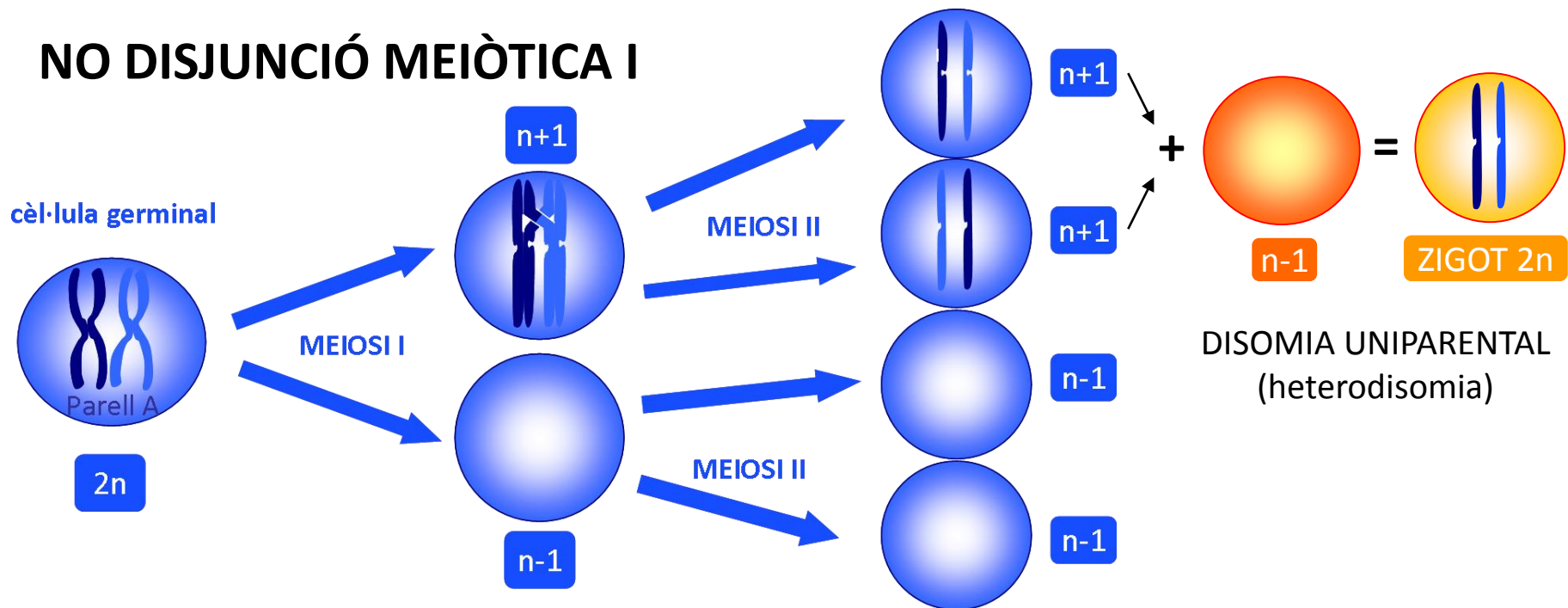
10. DISOMIA UNIPARENTAL

ORIGEN DELS GÀMETES ANEUPLOIDES ($n+1$, $n-1$)

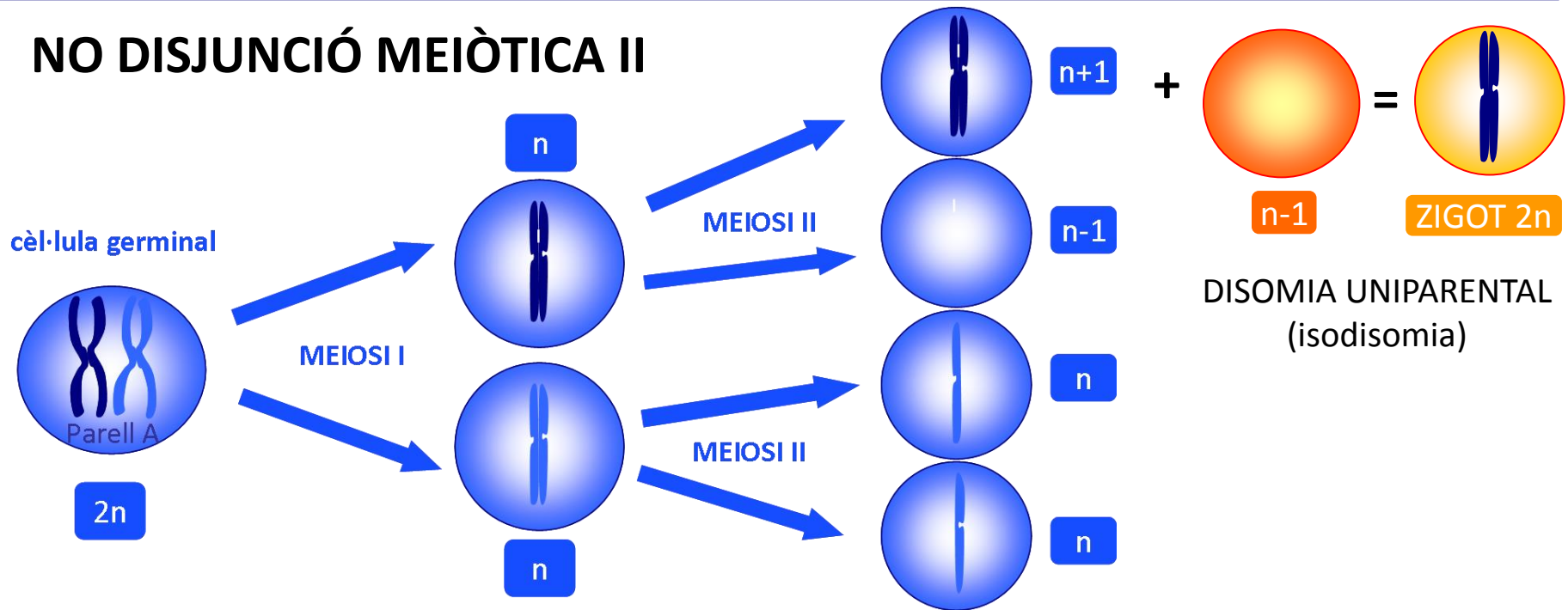
MEIOSI NORMAL



NO DISJUNCIÓ MEIÒTICA I



NO DISJUNCIÓ MEIÒTICA II



Per què existeix una variabilitat clínica tan gran en la neurofibromatosi tipus 1?

Quins factors poden influir en el fenotip variable?



HERÈNCIA L·LIGADA AL CROMOSOMA X

1.- INTRODUCCIÓ

2.- INACTIVACIÓ DEL CROMOSOMA X. EXPRESSIÓ DELS GENS L·LIGATS AL X

3.- PATRONS D'HERÈNCIA. HERÈNCIA RECESSIVA L·LIGADA A X **Hemofília A** **Distròfia muscular de Duchenne**

4.- HERÈNCIA DOMINANT L·LIGADA A X **Síndrome del cromosoma X fràgil**

5.- FENOTIPS LIMITATS PEL SEXE

6.- FENOTIPS INFLUÏTS PEL SEXE

1.1. INTRODUCCIÓ

Descripció dels cromosomes sexuals X i Y

Cromosomes X i Y:

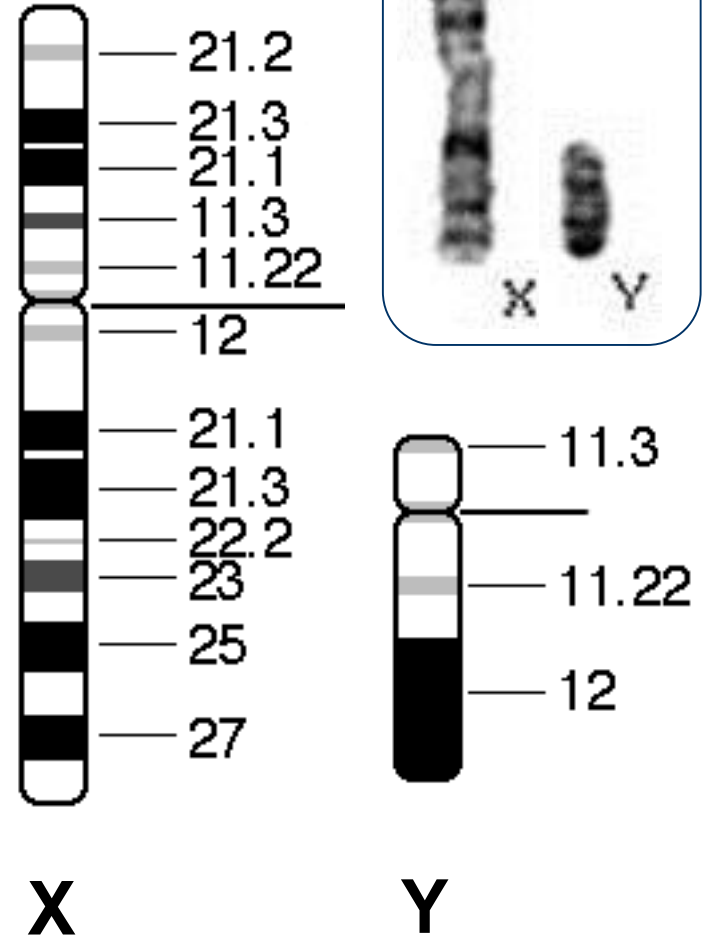
- X: 1100 gens.
- Y: 210 gens.

Malalties causades per gens específics de X

- Herència recessiva
- Herència dominant

Malalties causades per gens específics de Y

No heretables



1.1. INTRODUCCIÓ

Descripció dels cromosomes sexuals X i Y

HOMOLOGIA X-Y

Regions homòlogues

Herència pseudoautosòmica

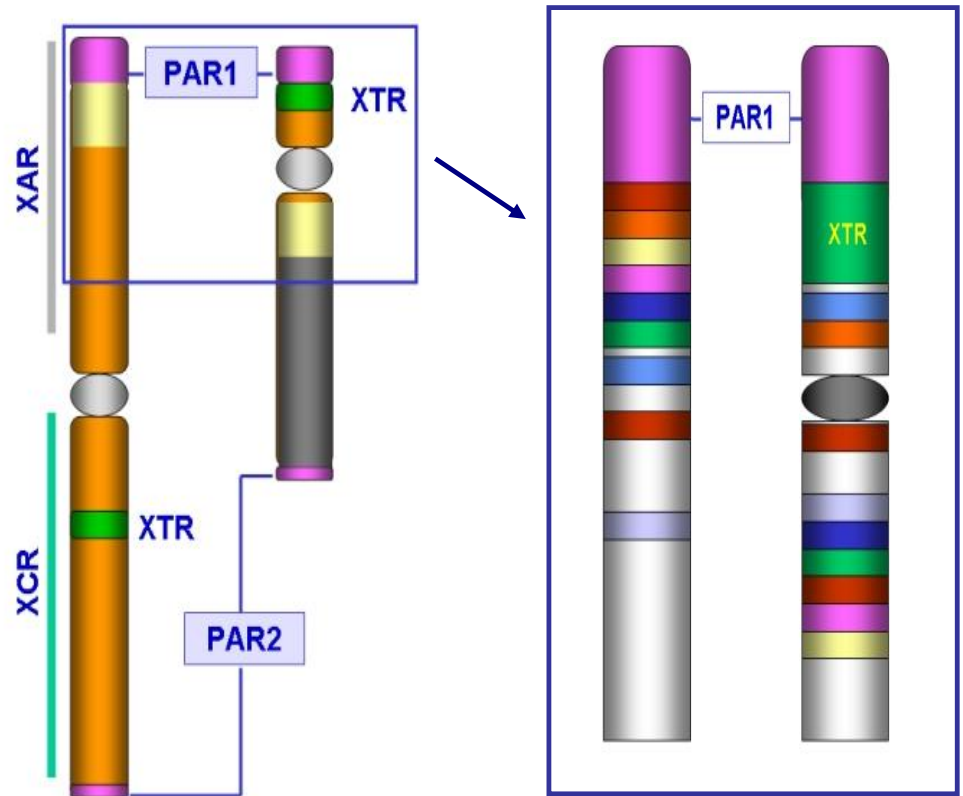
Gens únics de X

En hemizigosi en homes

En homozigosi o heterozigosi en dones

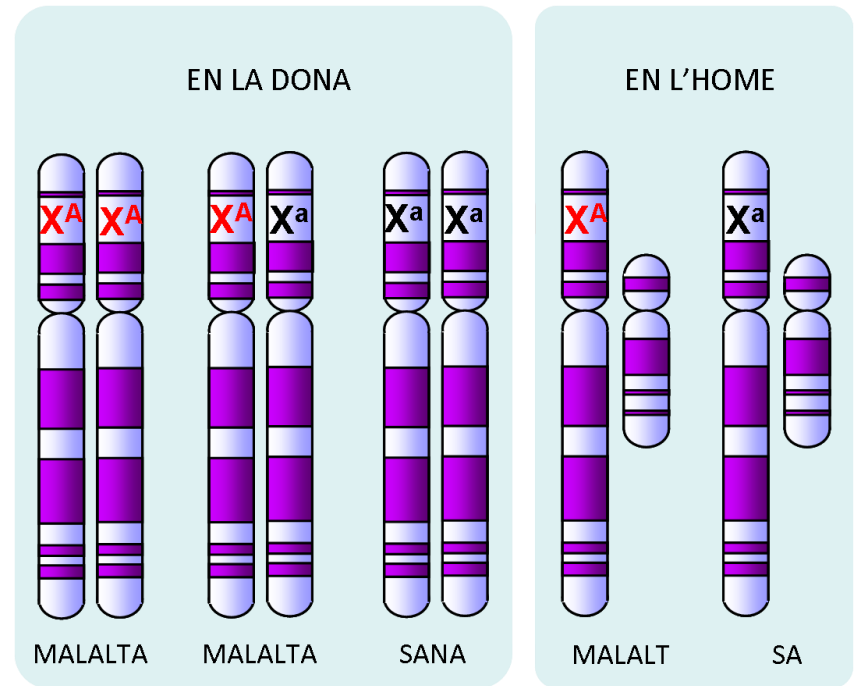
Gens únics de Y

En hemizigosi

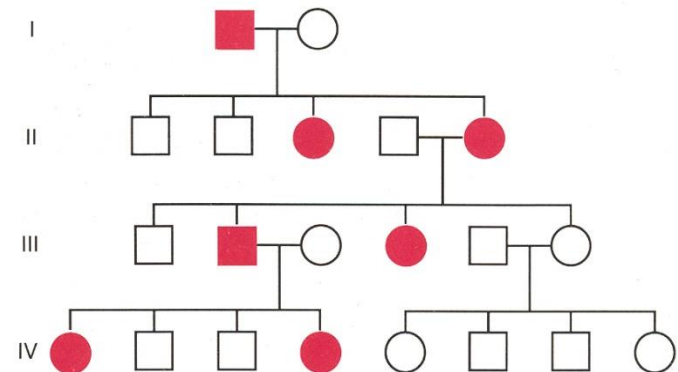


1.2. HERÈNCIA DOMINANT LIGADA AL CROMOSOMA X

	DOMINANT
Relació del sexe	Nre. de dones afectades doble del d'homes afectats
Patró de transmissió	VERTICAL: Fenotip patològic en totes les generacions.
Risc de recurrència	$X^A Y \times X^A X^a$ 0 % fills afectats 100 % filles afectades
	$X^a Y \times X^A X^a$ 50 % fills afectats 50 % filles afectades
Altres	No hi ha transmissió home-home. Expressió menys greu en dones heterozigòtiques que en homes afectats.

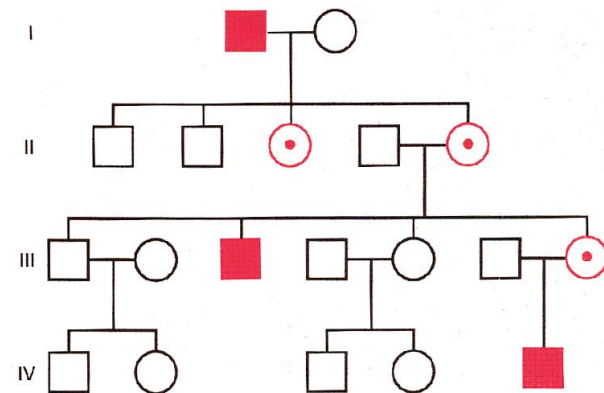
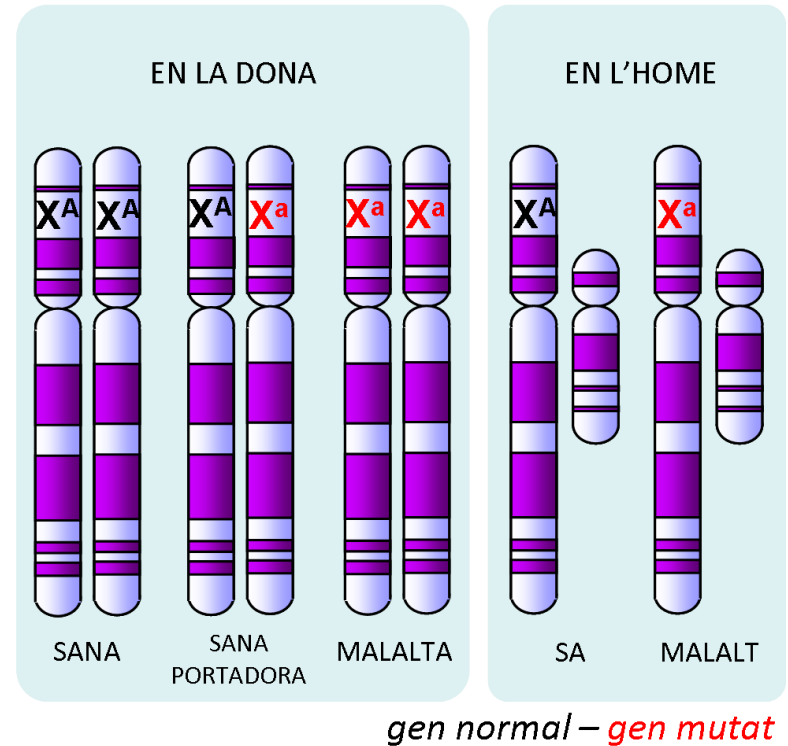


gen normal – gen mutat



1.3. HERÈNCIA RECESSIVA LLIGADA AL CROMOSOMA X

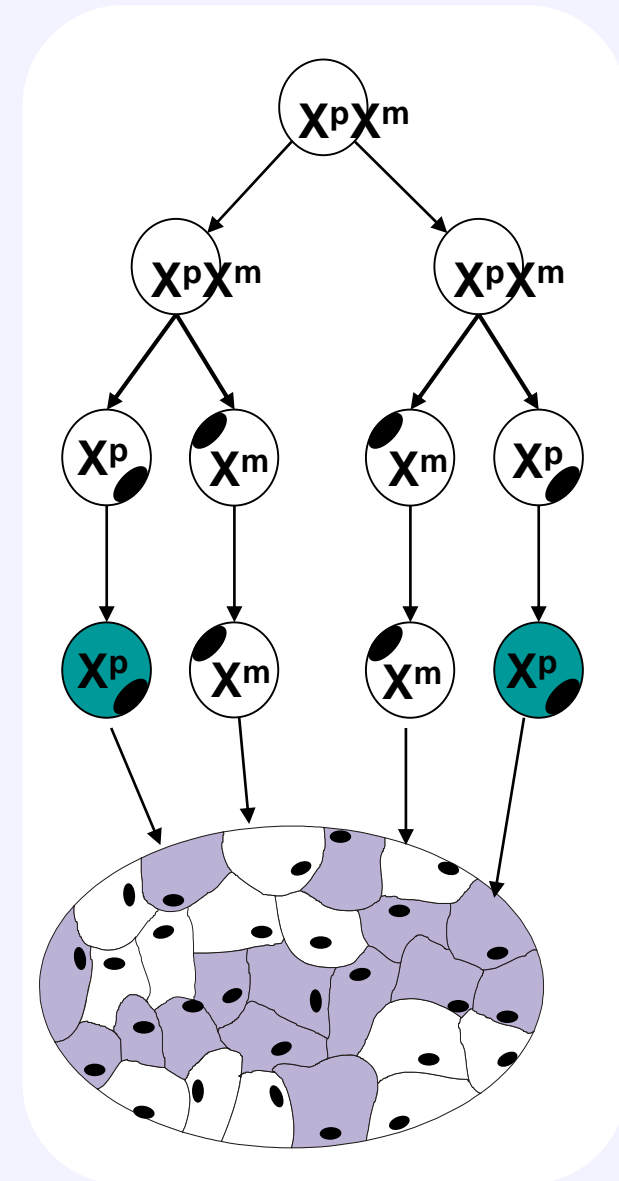
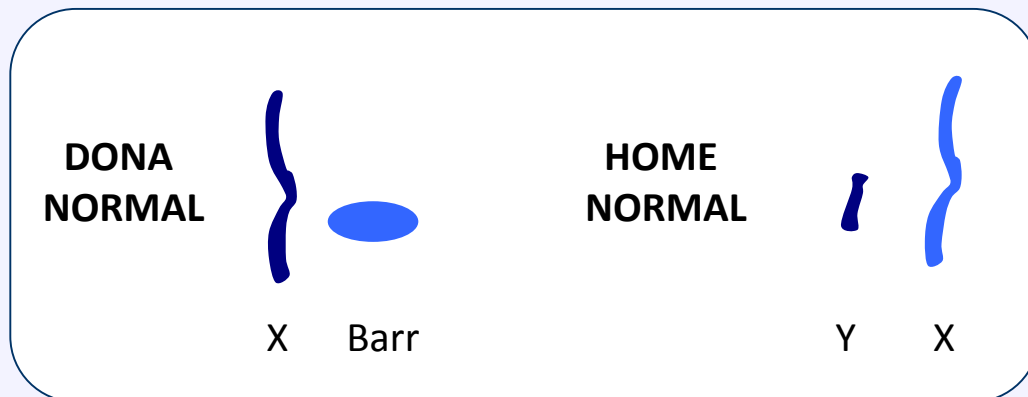
	RECESSIVA
Relació del sexe	Nre. d'homes afectats molt superior al de dones afectades.
Patró de transmissió	HORIZZONTAL: Fenotip patològic amb salts generacionals.
Risc de recurrència	$X^aY \times X^AX^A$ 0 % fills afectats 100 % filles portadores
	$XAY + X^AX^a$ 50 % fills afectats 50 % filles portadores
Altres	No transmissió home-home. Consanguinitat. Les dones portadores heterozigòtiques són sanes amb alguna característica lleu de la malaltia.



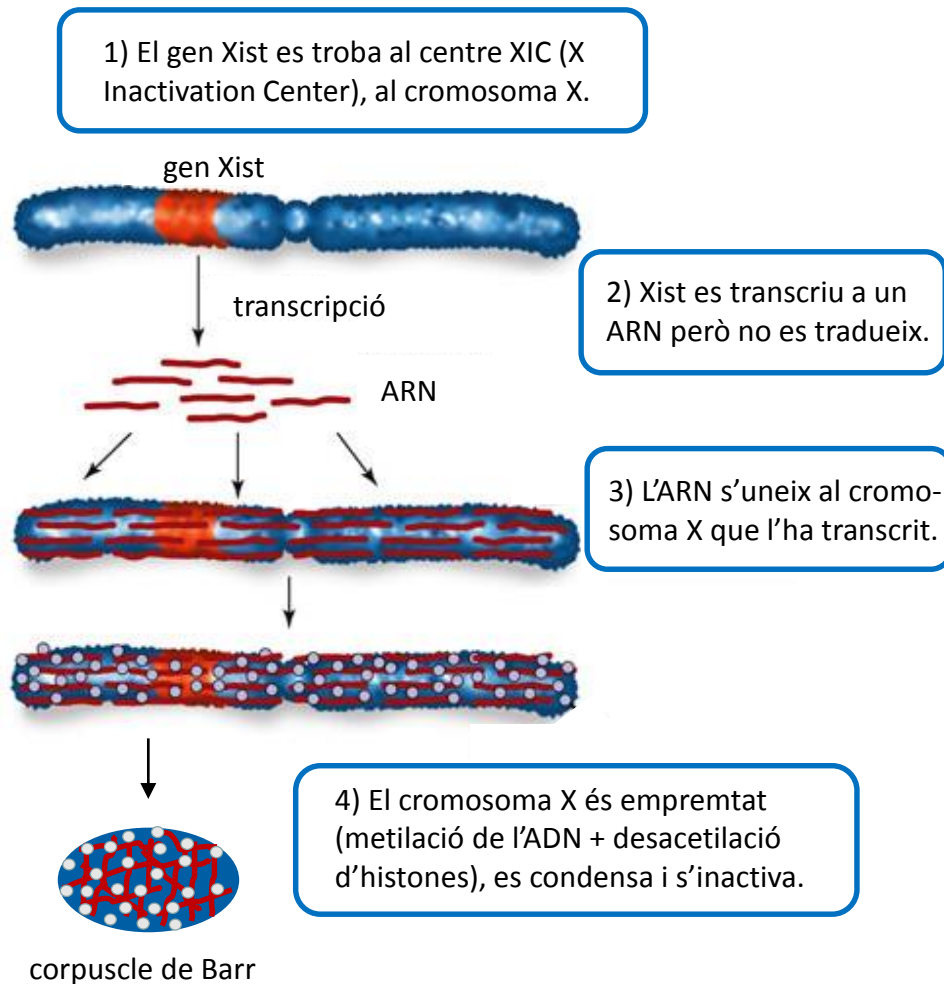
2.1. Inactivació d'un cromosoma X a les dones.

Hipòtesi de Mary Lyon

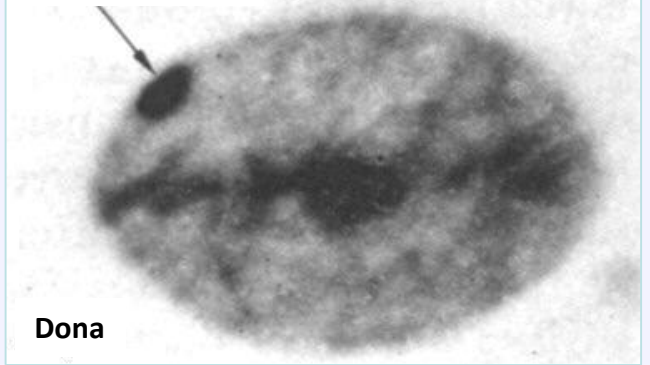
- Necessitat de compensació de la dosi de proteïnes.
- Hipòtesi: Inactivació d'un cromosoma X a les dones.
Desenvolupament embrionari.
Aleatòria.
Invariable.
Mosaïcisme.
- Corpuscle de Barr.



2.2. Inactivació d'un cromosoma X a les dones. Mecanisme d'inactivació.



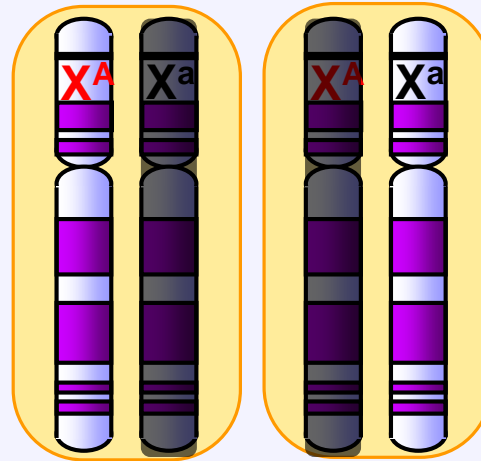
Corpuscle de Barr



No s'inactiven el 100 % dels gens en el corpuscle de Barr. EL 15% DELS GENS ROMANEN ACTIUS.

2.3. VARIABILITAT D'EXPRESSIÓ EN DONES HETEROZIGÒTIQUES COM A CONSEQÜÈNCIA DE LA INACTIVACIÓ D'UN CROMOSOMA X

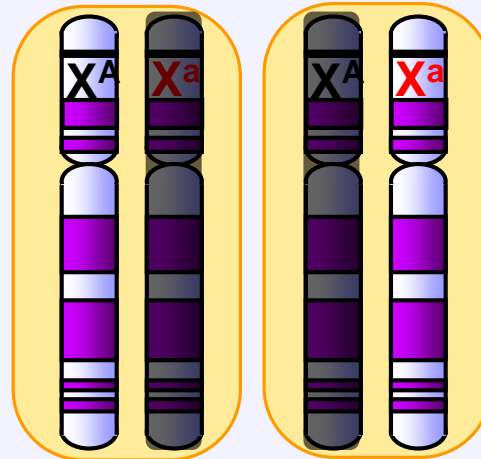
Herència dominant lligada al cromosoma X



MALALTA

MANIFESTACIÓ DE LA MALALTA MÉS LLEU QUE ELS HOMES

Herència recessiva lligada al cromosoma X



SANA PORTADORA

POSSIBILITAT D'ALGUNA CARACTERÍSTICA PATOLÒGICA LLEU

3. PATRONS D'HERÈNCIA.

HERÈNCIA RECESSIVA LLIGADA AL CROMOSOMA X

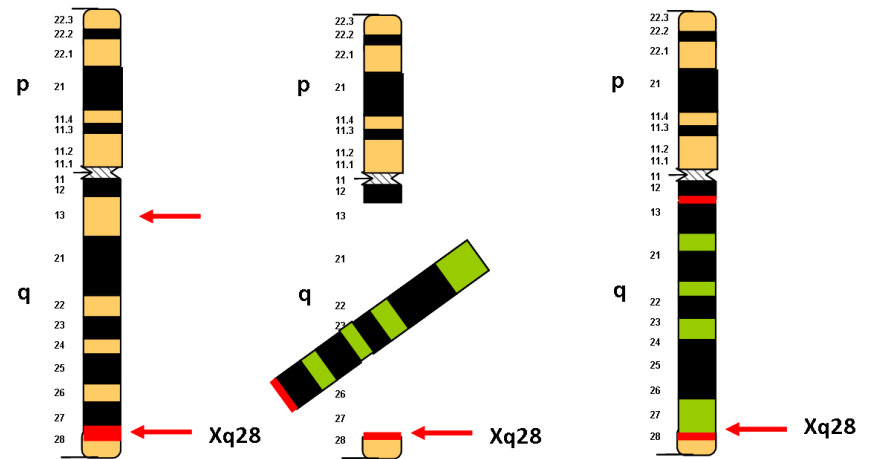
Exemple: **HEMOFÍLIA A** o **HEMOFÍLIA CLÀSSICA** (OMIM #306700)

Gen implicat: Gen F8, locus: Xq28, 26 exons, 25 introns.

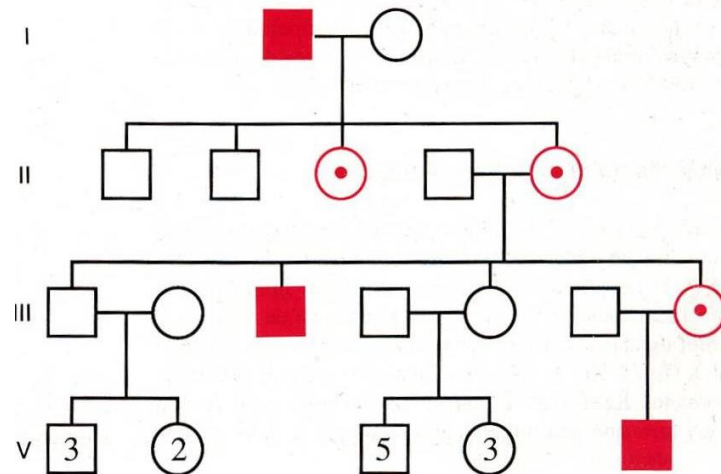
Proteïna expressada: Factor VIII de la coagulació.

Mutacions del gen:

- inversions (45 %)
 - delecions
 - sense sentit
 - canvi de sentit: f. moderada (2-5 % act.)
- forma greu (< 2 % act.)
- forma lleu (5-30 % act.)



Hemofília A greu per inversió del cromosoma X.



3. PATRONS D'HERÈNCIA.

HERÈNCIA RECESSIVA LLIGADA AL CROMOSOMA X

Exemple: DISTRÒFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (OMIM #310200)

Gen implicat: Gen DMD, locus: Xq21, 79 exons, gen més gran conegut en el genoma humà (0,07% del genoma).

Proteïna expressada: Distrofina (3685 aa), integritat de les cèl·lules musculars.

Mutacions del gen:

Alta taxa de mutació.

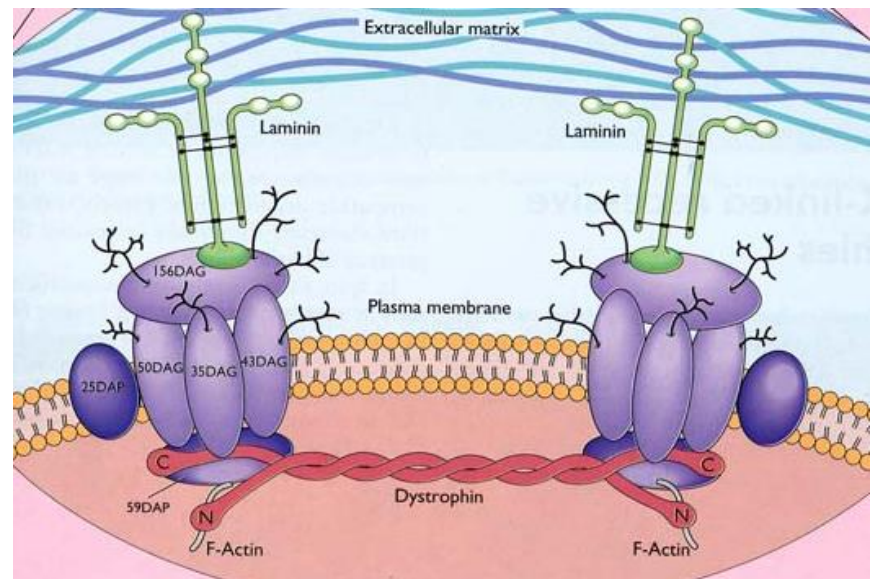
- Delecions dins del gen (65 %)
- Duplicacions dins del gen (7 %)

Proteïna mutada:

Absent en cèl·lules musculars

FACTORS MODIFICADORS:

Mosaïcisme de la línia germinal, retard en l'edat de presentació, pleiotropia.



Paper estructural de la distrofina en les cèl·lules musculars.

4. HERÈNCIA DOMINANT LIGADA AL CROMOSOMA X. SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÀGIL

SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÀGIL
(OMIM #300624)

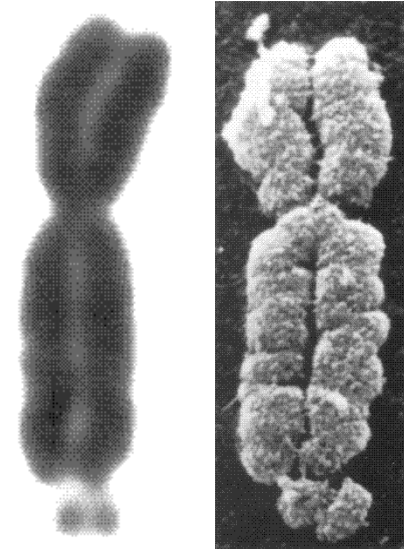
Gen implicat: Gen FMR1, locus: Xq27.3
(lloc fràgil FRAXA).

Proteïna expressada: FMRP (“fragile X
mental retardation protein”).
Desenvolupament cognitiu.

Mutacions del gen:

Repetició expandida del triplet CGG en la
regió no traduïda 5' del gen (>200) +
metilació a les citosines del gen.

Proteïna mutada: No es produeix cap
transcrit ni proteïna alterada.



4. SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÀGIL

INDIVIDUS NO AFECTATS

AL·LELS NORMALS

-menys de 50 repeticions

INDIVIDUS PREMUTATS

AL·LELS PREMUTATS

-50 a 200 repeticions

INDIVIDUS AFECTATS

AL·LELS MUTATS

-més de 200 repeticions

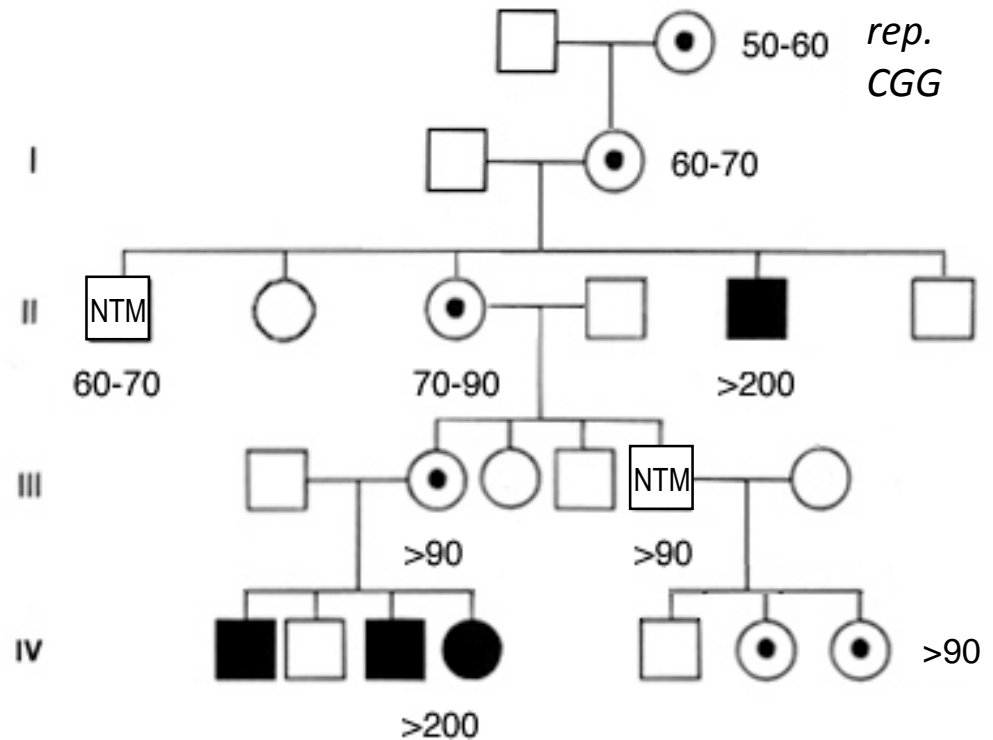
-metil·lació citosines

PATRÓ D'HERÈNCIA:

Herència dominant lligada al X

FACTORS MODIFICADORS:

- Pleiotropia
- Penetrància reduïda (99 %/50 %)
- Expressivitat variable en dones
- Anticipació gènica (expansió materna)



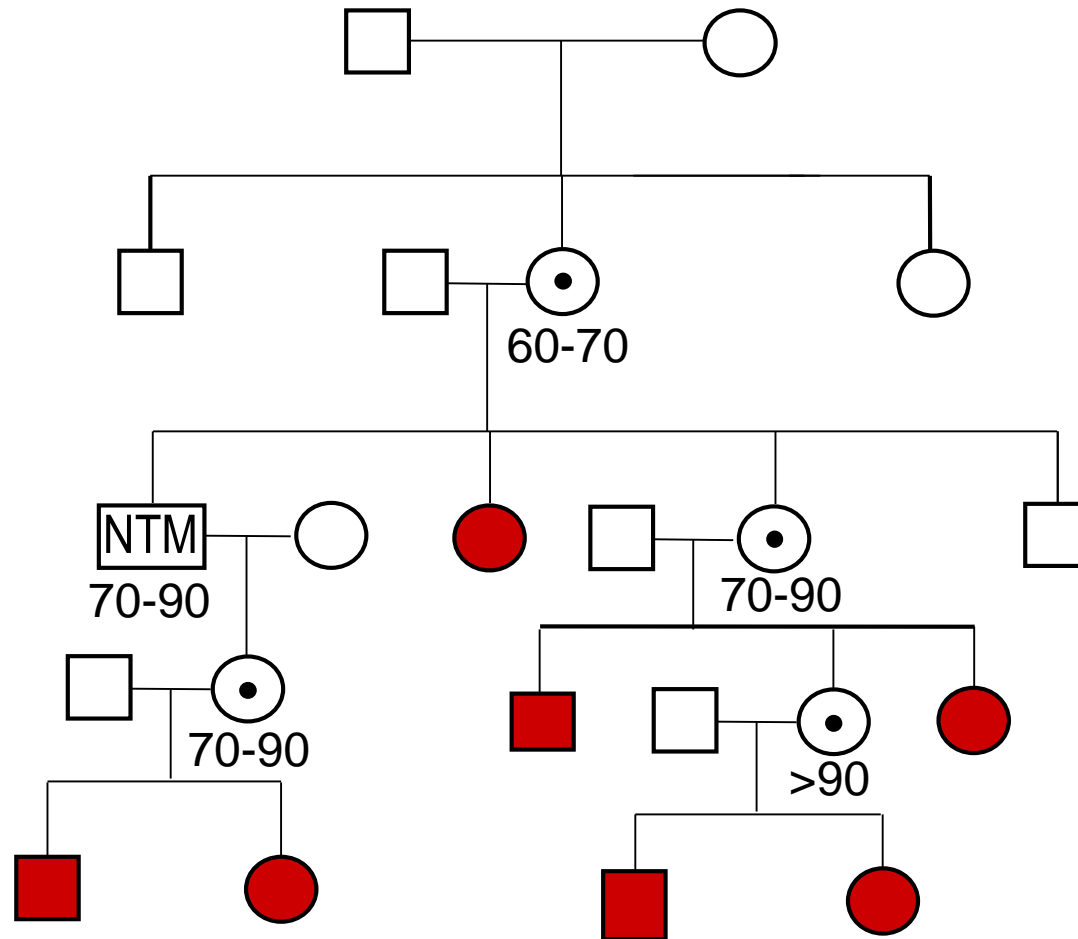
NTM Home transmissor normal (al·lel premutat), transmet la mutació inalterada.

● Dona amb al·lel premutat, transmet la mutació incrementada.

4. SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÀGIL

PATRÓ D'HERÈNCIA: *Paradoxa de Sherman*

La mare del NTM té un percentatge inferior de fills malalts que la filla del NTM.



4. ALTRES LLOCS FRÀGILS AL CROMOSOMA X

SÍNDROME DEL LLOC FRÀGIL FRAXE (OMIM #309548)

Gen implicat: Gen FMR2, locus: Xq28.

Proteïna expressada: FMRP-2 (“fragile X mental retardation protein-2”).

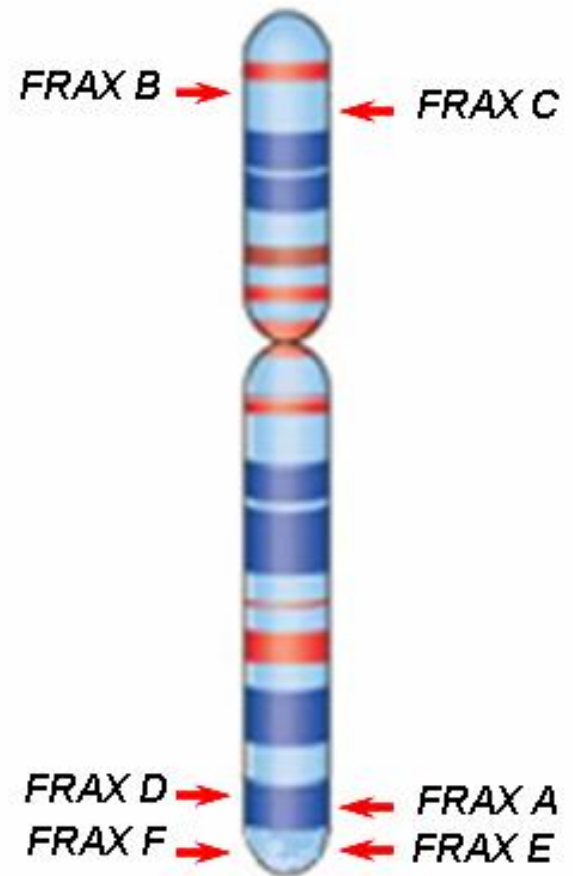
Desenvolupament cognitiu.

Mutacions del gen:

Repetició expandida del triplet CGG en la regió no traduïda 5' del gen + metilació a citosines a persones amb mutació plena.

Expansió de triplets produïda per homes i dones.

Proteïna mutada: No es produeix cap transcrit ni proteïna alterada.

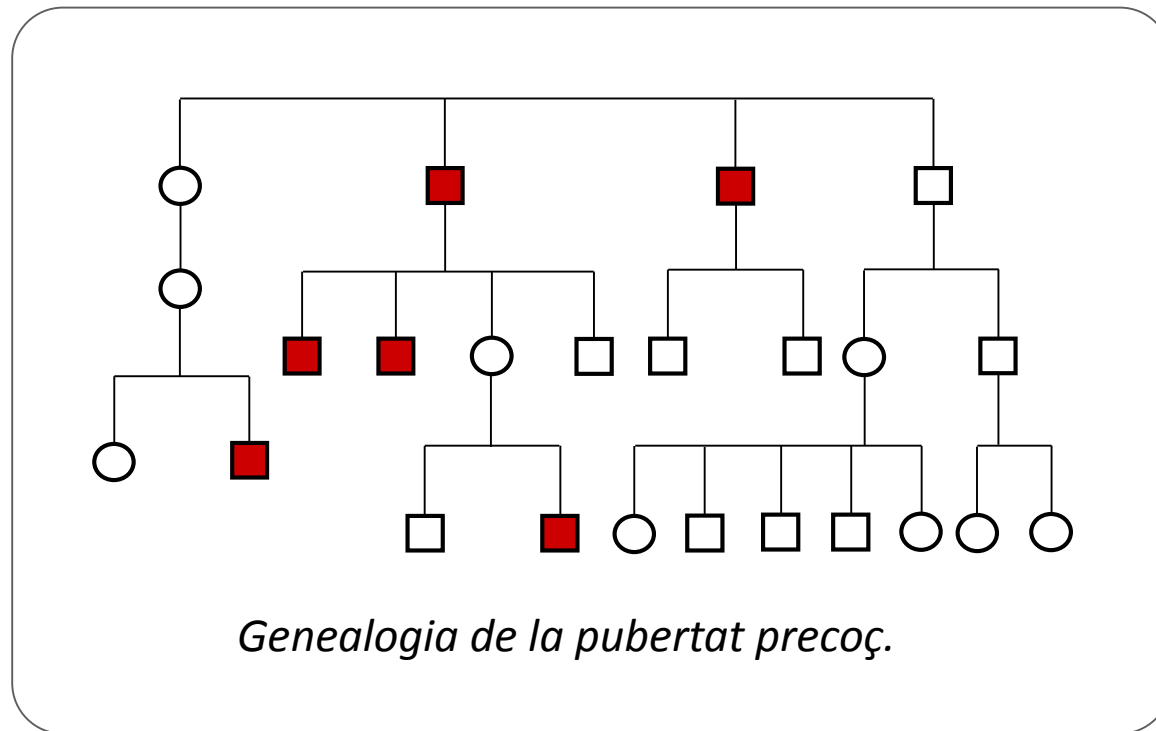


5. FENOTIPS LIMITATS PEL SEXE

Exemple: PUBERTAT PRECOÇ LIMITADA A BARONS o TESTOTOXICOSI FAMILIAR (OMIM #176410)

Gen implicat: Gen LHR, locus: 2p16.3, codifica pel receptor de l'hormona luteïnitzant.

Patró d'herència: Autosòmica dominant limitada pel sexe.



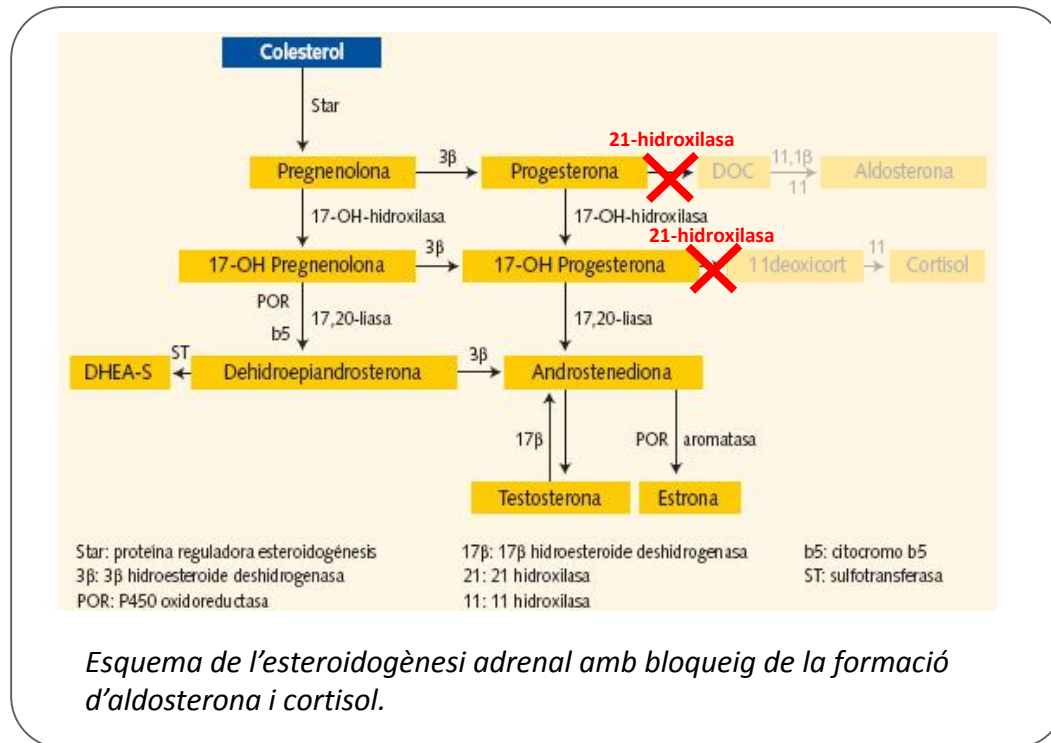
Altres exemples: Defectes uterins, defectes testiculars.

6. FENOTIPS INFLUÏTS PEL SEXE

Exemple: HIPERPLÀSIA SUPRARENAL CONGÈNITA (OMIM #201910)

Gen implicat: Gen CYP21A2, 6p21.3, codifica l'enzim 21-hidroxiilasa.

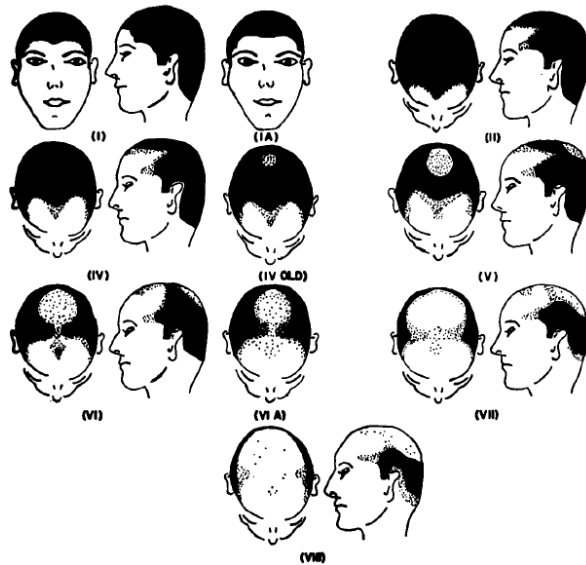
Patró d'herència: Autosòmica dominant influïda pel sexe.



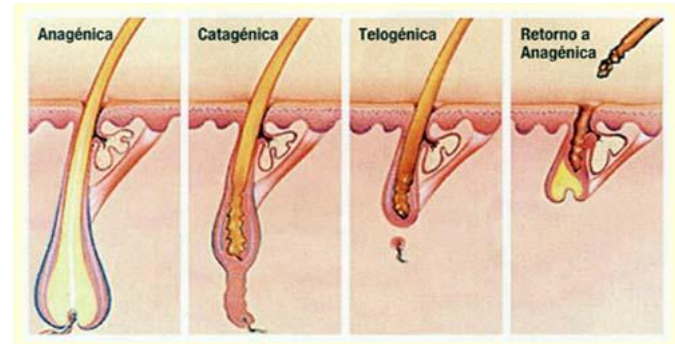
6. FENOTIPS INFLUÏTS PEL SEXE

Exemple: ALOPÈCIA ANDROGÈNICA

- Gens implicats:** Gen autosòmic en estudi 1 (locus 3q26, OMIM #109200)
 - Gen autosòmic en estudi 2 (locus 20p11, OMIM #612421)
 - Gen del receptor d'andrògens (locus Xq12, OMIM #300710)
- Factor determinant:** Influència dels andrògens.



*Primera publicació amb la descripció del procés alopècic masculí.
Hamilton (1951).*



Alopecia androgènica en un home (Esquerra) i en una dona (dreta).

Per què existeix una variabilitat clínica tan gran en la neurofibromatosi tipus 1? Quins factors poden influir en el fenotip variable?

- a) Factors ambientals: Exposició a agents mutagènics com la radiació UV.
- b) Gens modificadors: Se sospita la interacció de múltiples gens modificadors.
- c) Heterogeneïtat al·lèlica: Més de 1000 mutacions diferents.
 - El 5-10% delecions totals del gen → formes greus
 - El 90% mutacions intragèniques → no correlació genotip-fenotip



CROMOSOMOPATIES. AUTOSOMOPATIES

- 1. Cromosomopaties**
- 2. Incidència de les anomalies cromosòmiques**
- 3. Indicacions clíniques per a l'anàlisi cromosòmica**
- 4. Anomalies cromosòmiques i fenotips clínics**
- 5. Aneuploïdies autosòmiques més freqüents**
 - 5.1. Síndrome de Down**
 - 5.2. Síndrome de Patau**
 - 5.3. Síndrome d'Edwards**
- 6. Poliploïdies: Triploïdies i tetraploïdies**

1. CROMOSOMOPATIES

ANOMALIES NUMÈRIQUES

ANEUPLOÏDIES: número cromosòmic no múltiple de n

Monosomia ($2n-1$)

Trisomia ($2n+1$)

Tetrasomia ($2n+2$)

Pentassomia ($2n+3$)

EUPLOÏDIES: número cromosòmic múltiple de n

Triploidia ($3n$)

Tetraploidia ($4n$)

MIXOPLOÏDIES: presència de dues línies cel·lulars

Mosaïcisme

Quimerisme

1. CROMOSOMOPATIES

ANOMALIES ESTRUCTURALS

DESEQUILIBRADES: Pèrdua o guany de material cromosòmic

Deleció

Duplicació

Isocromosoma

Cromosoma dicèntric

EQUILIBRADES: Sense canvis quantitius

Inversió

Translocació

2. INCIDÈNCIA D'ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

INCIDÈNCIA RESPECTE DE LES CONCEPCIONS TOTALS

	Avortaments espontanis	Fetus mares >35 anys	Nascuts vius
Anomalies cromosòmiques totals	50 % (1r trimestre) 20 % (2n trimestre)	2 %	0,75 %



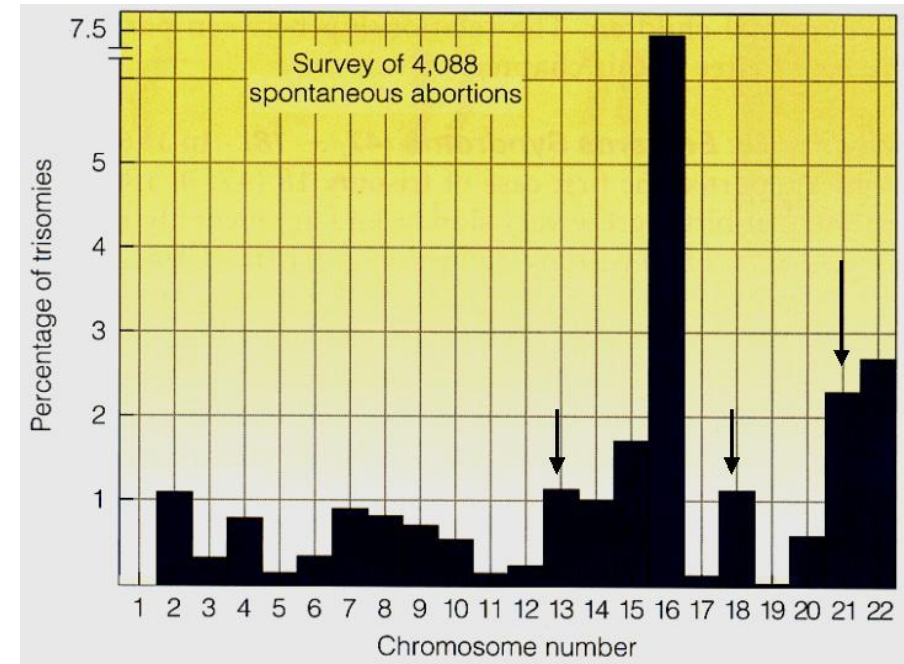
INCIDÈNCIA RESPECTE DE LES ANOMALIES CROMOSÒMIQUES TOTALS

	Avortaments espontanis	Fetus mares >35 anys	Nascuts vius
Anomalies numèriques	96 %	85 %	60 %
Anomalies estructurals equilibrades	-	10 %	30 %
Anomalies estructurals desequilibrades	4 %	5 %	10 %

2. INCIDÈNCIA D'ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES EN AVORTAMENTS ESPONTANIS

TIPUS	FREQÜÈNCIA APROXIMADA
ANEUPLOÏDIES	
45,X	20 %
XXX, XXY, XYY	1 %
Monosomia autosòmica	<1 %
Trisomia autosòmica:	52 %
Trisomia 16	16 %
Trisomia 21	5 %
Trisomia 22	5 %
Trisomia 15	4 %
Trisomia 18	3 %
Altres	19 %
POLIPLOÏDIES	
Triploïdia	16 %
Tetraploïdia	6 %
AN. ESTRUCTURALS DES.	4 %



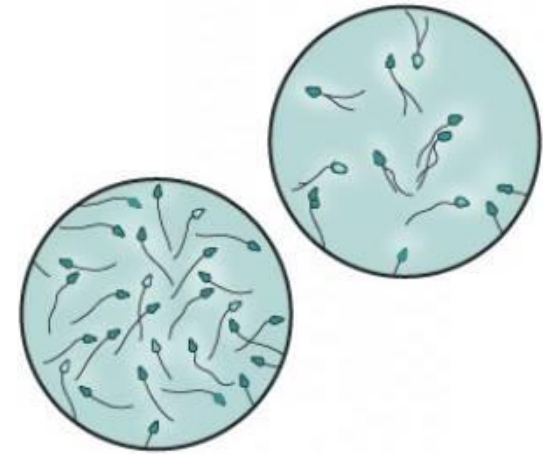
4088 casos de concepcions amb alguna trisomia. Les fletxes assenyalen els grups on hi hagué nascuts vius.

FREQÜÈNCIA D'ANOMALIES CROMOSÒMIQUES EN NOUNATS

Anomalia	Freqüència en el naixement
Síndromes autosòmiques	
Trisomia 21	1/800
Trisomia 18	1/6.000
Trisomia 13	1/10.000
Reordenaments desequilibrats	1/17.000
Reordenaments equilibrats	
Translocacions robertsonianes	1/1.000
Translocacions recíproques	1/11.000
Anomalies dels cromosomes sexuals	
47, XXY i 47,XYY	1/1.000 naixements masculins
45,X (=50 % de les síndromes de Turner)	1/5.000 naixements femenins
47,XXX	1/1.000 naixements femenins
Totes les anomalies cromosòmiques	
Trastorns autosòmics i reordenaments desequil.	1/230
Reordenaments equilibrats	1/500

3. INDICACIONS CLÍNiques PER L'ANÀlisi CROMOSÒMICA

1. Anomalies congènites múltiples.
2. Retard mental sense explicació i/o retard en el creixement.
3. Ambigüitat sexual o anomalies en el desenvolupament sexual.
4. Infertilitat.
5. Avortaments recurrents.



Normospermia i oligospermia.



Ambigüitat sexual.

3. INDICACIONS CLÍNiques PER L'ANÀlisi CROMOSÒMICA

6. Naixement d'un fetus mort sense explicació.
7. Naixement amb dos o més malformacions principals d'alguna síndrome cromosòmica.
8. Antecedents familiars d'anomalia cromosòmica (diagnòstic prenatal).
9. Antecedents de predisposició a càncer i síndromes d'instabilitat cromosòmica (diagnòstic prenatal).
10. Edat materna avançada (diagnòstic prenatal).



Naixement amb fenotip característic.



Maternitat tardana.

4. RELACIÓ ANOMALIES AUTOSÒMIQUES-FENOTIPS CLÍNICS

ASPECTES A DESTACAR

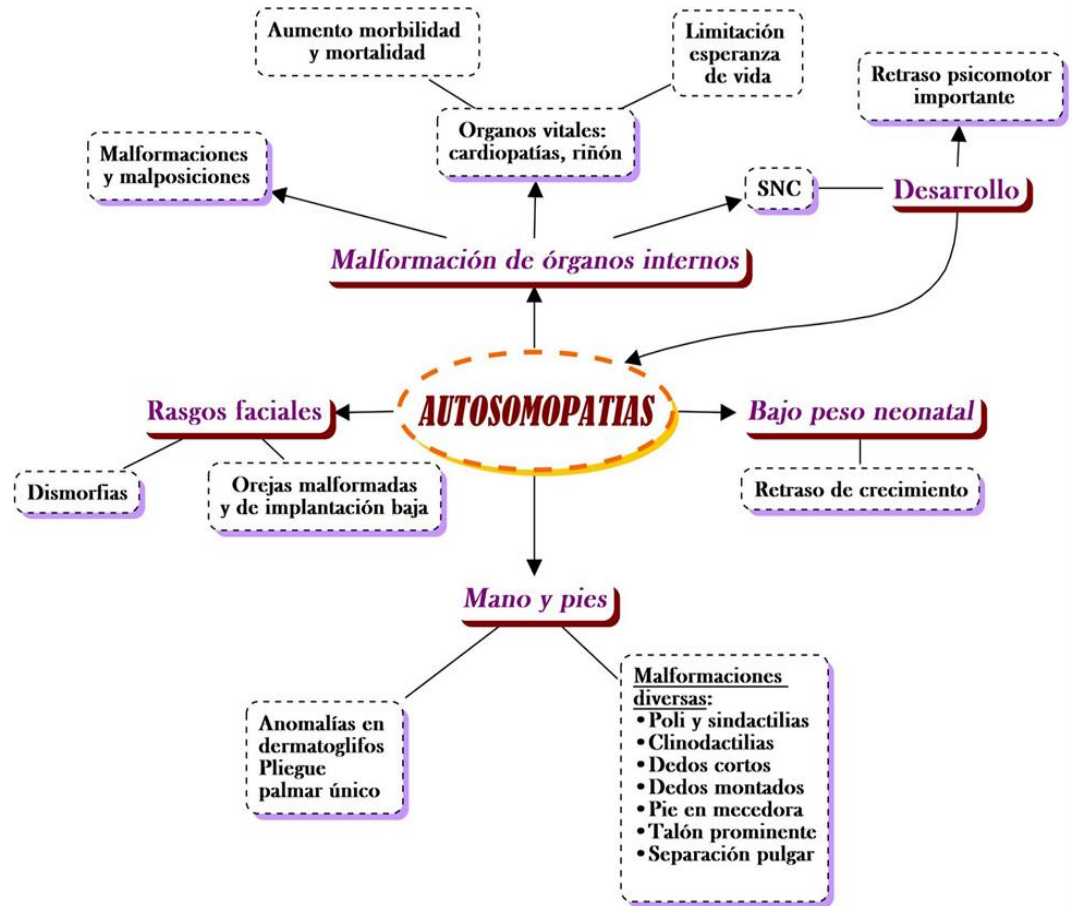
1. Anomalia autosòmica implica síndrome.

2. Generalitats síndromes de les autosomopaties:

- Retard desenvolupament i mental.
- Fàcies característica.
- Baix pes i alçada.
- Malformacions orgàniques.

3. Trets fenotípics individuals solen ser inespecífics.

4. Variabilitat fenotípica entre persones amb la mateixa síndrome.

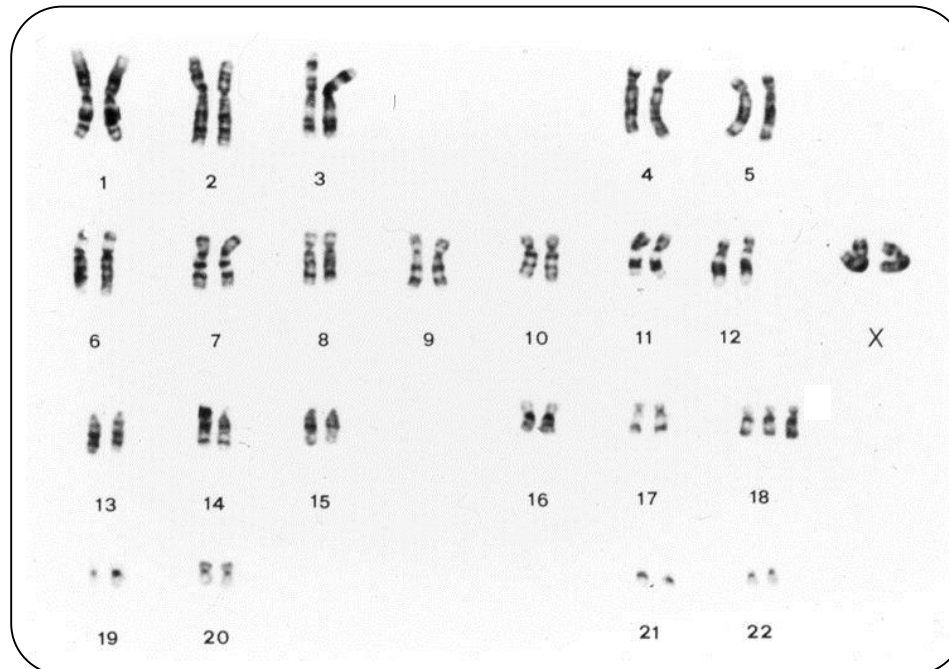


5. ANEUPLOÏDIES AUTOSÒMIQUES MÉS FREQUENTS

1^a Trisomia 21: síndrome de Down (1/800)

2^a Trisomia 18: síndrome d'Edwards (1/6.000)

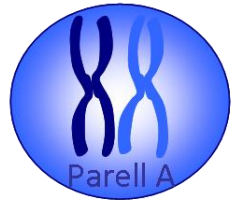
3^a Trisomia 13: síndrome de Patau (1/10.000)



ORIGEN DE LES ANEUPLOÏDIES

NO DISJUNCIÓ MEIÒTICA I

cèl·lula germinal



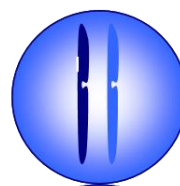
2n

MEIOSI I

n+1



MEIOSI II



n+1

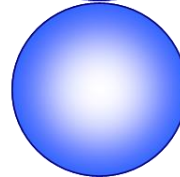
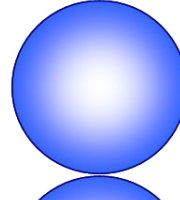
n+1

n-1

n-1

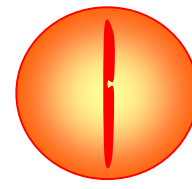
n-1

MEIOSI II

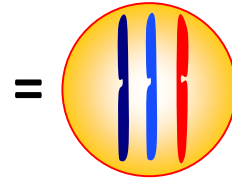


+

+

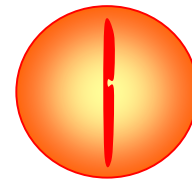


n

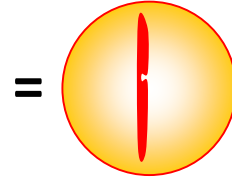


ZIGOT 2n+1

MONOSOMIA



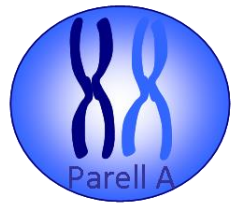
n



ZIGOT 2n-1

NO DISJUNCIÓ MEIÒTICA II

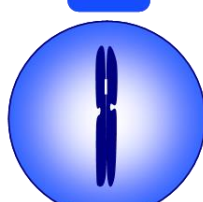
cèl·lula germinal



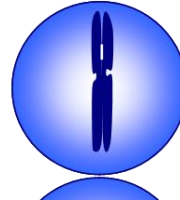
2n

MEIOSI I

n



MEIOSI II



n+1

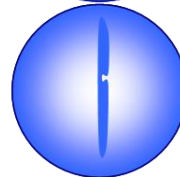
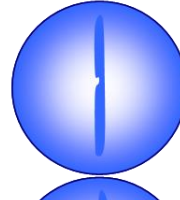
n-1

n

n

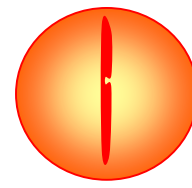
n

MEIOSI II

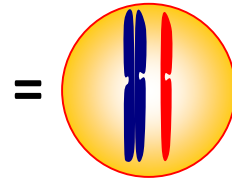


+

+

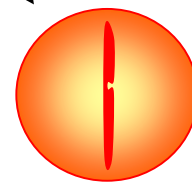


n

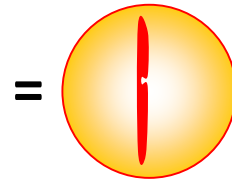


ZIGOT 2n+1

MONOSOMIA



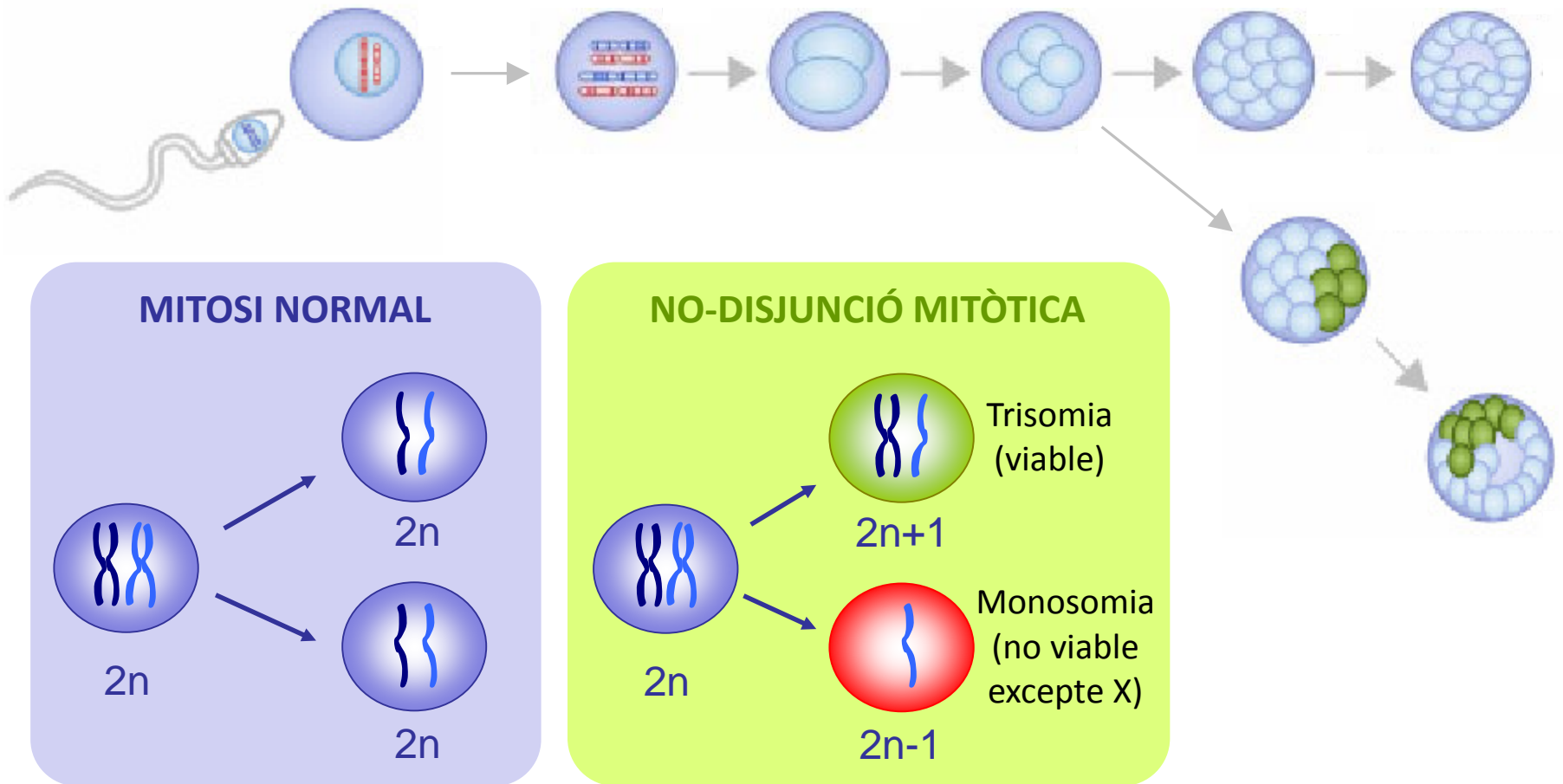
n



ZIGOT 2n-1

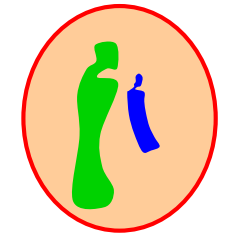
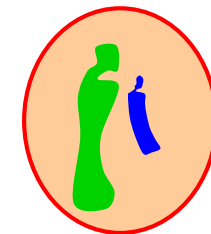
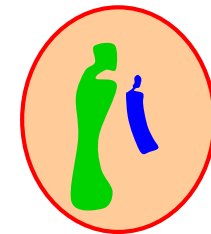
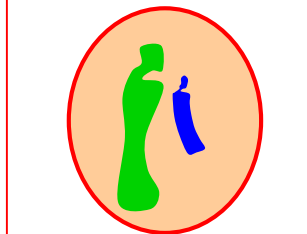
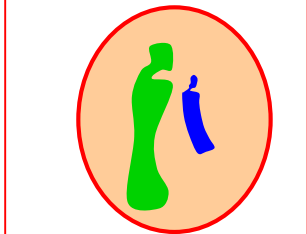
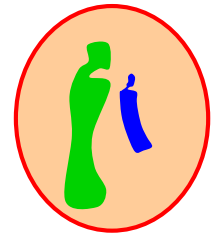
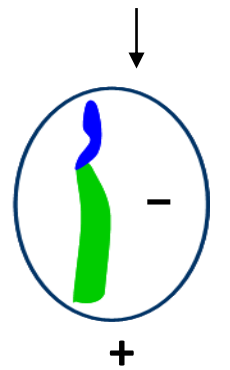
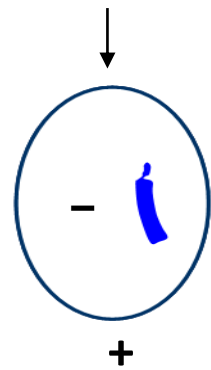
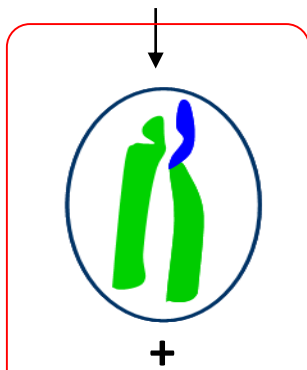
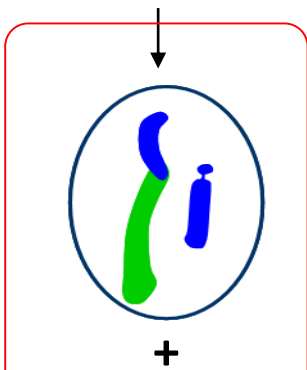
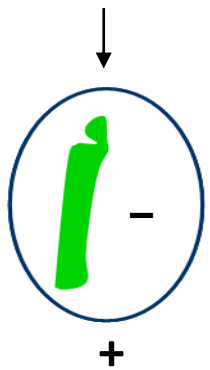
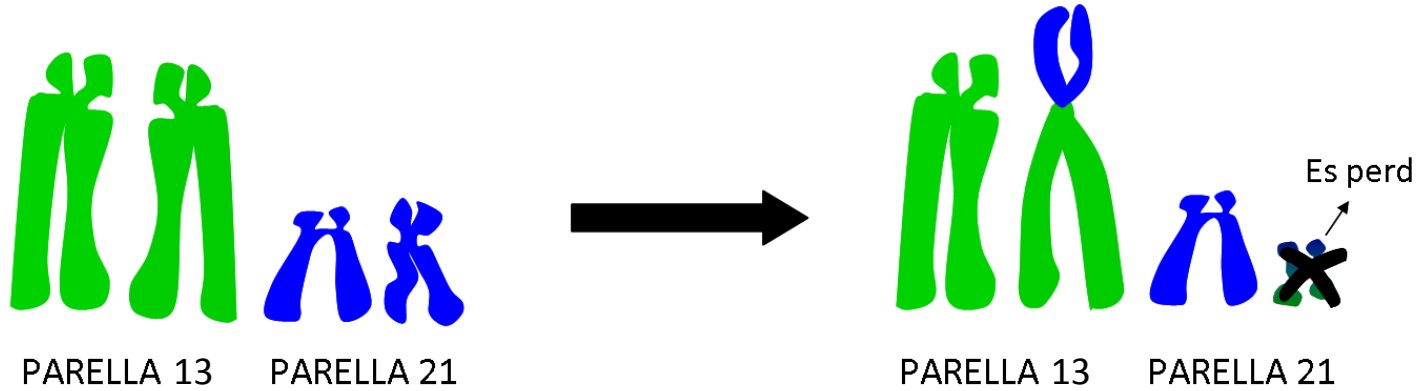
ORIGEN DE LES ANEUPLOÏDIES

MOSAÏCISME: ANEUPLOÏDIA EN MOSAIC



ORIGEN DE LES ANEUPLOÏDIES

TRANSLOCACIÓ ROBERTSONIANA



ZIGOT
DESEQUILIB.
MONOS. 21

ZIGOT
DESEQUILIB.
TRISOMIA 21

ZIGOT
DESEQUILIB.
TRISOMIA 13

ZIGOT
DESEQUILIB.
MONOS. 13

ZIGOT
NORMAL
NORMAL

ZIGOT
T. EQUILIBRADA
NORMAL PORT.

5.1. SÍNDROME DE DOWN

GENÈTICA DE LA SÍNDROME DE DOWN (TRISOMIA 21).

Aneuploidia autosòmica més freqüent (1/800 nounats vius en mares menors de 35 anys).

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES POSSIBLES:

1. TRISOMIA COMPLETA (95 % dels casos)

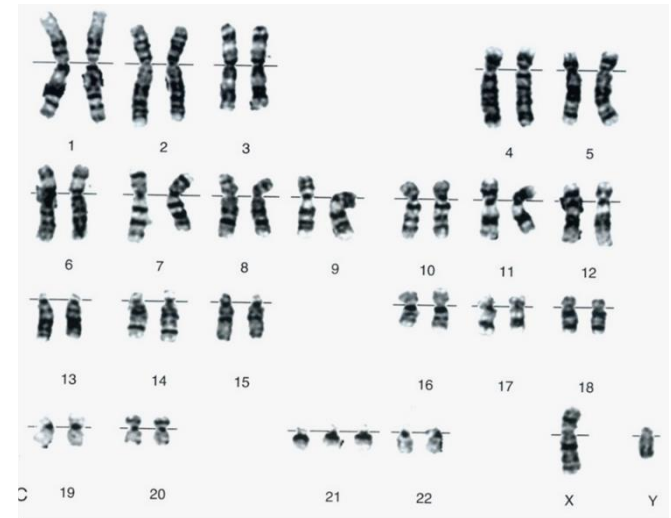
- No disjunció meiótica I materna (95 %).
- No disjunció meiótica II paterna (5 %).

Risc de recurrència d'un 1 %.

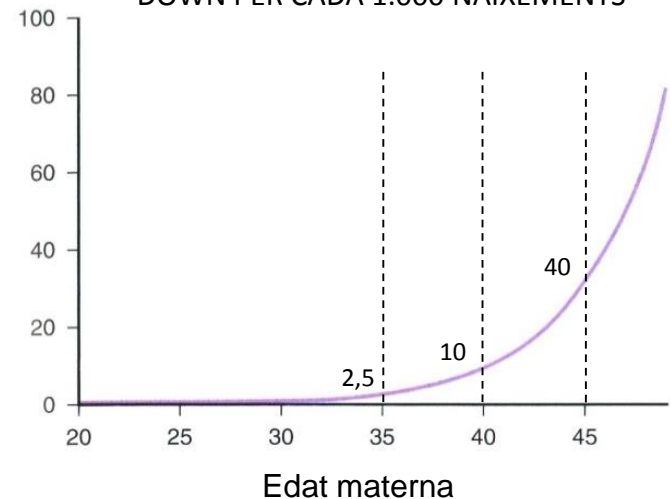
2. TRANSLOCACIÓ ROBERTSONIANA (4 % dels casos)

- Heretada d'un individu normal portador de translocació equilibrada.

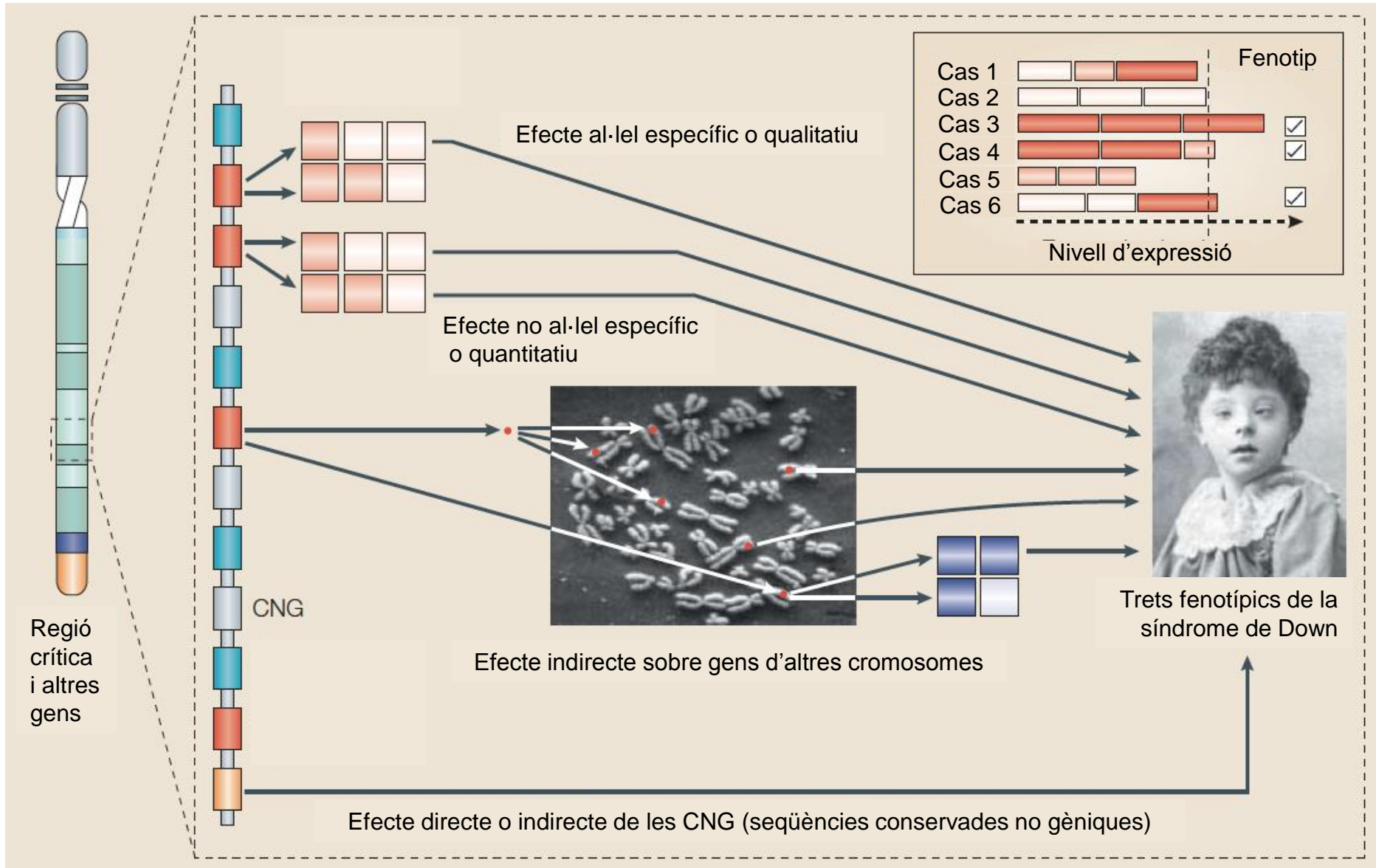
3. MOSAÏCISME (1 % dels casos)



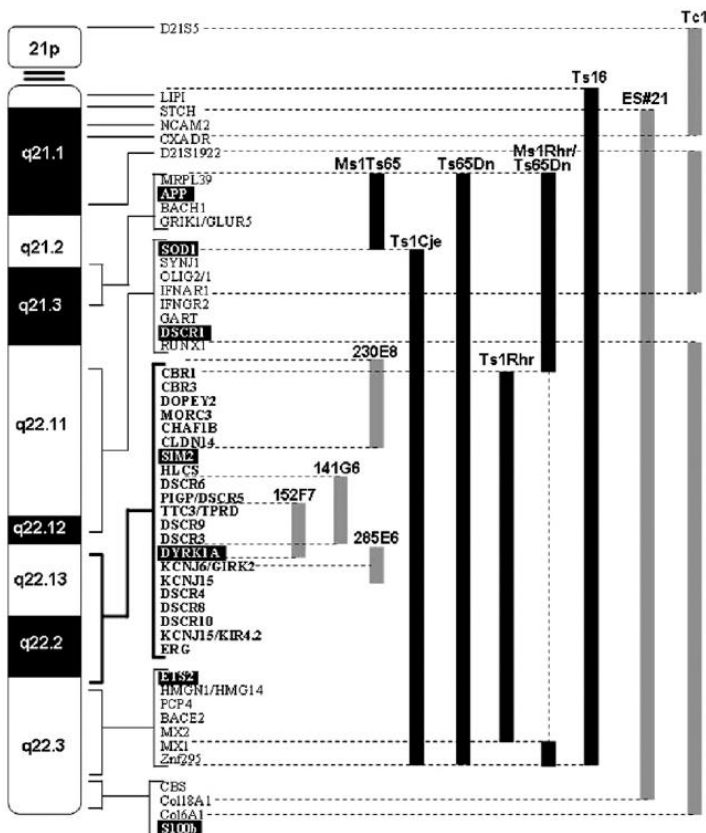
NOMBRE DE CASOS DE SÍNDROME DE DOWN PER CADA 1.000 NAIXEMENTS



5.1.1. HIPÒTESI DELS FENOTIPS DE LA SÍNDROME DE DOWN



5.1.2. GENS POSSIBLES CAUSANTS DEL FENOTIP DE LA SÍNDROME DE DOWN



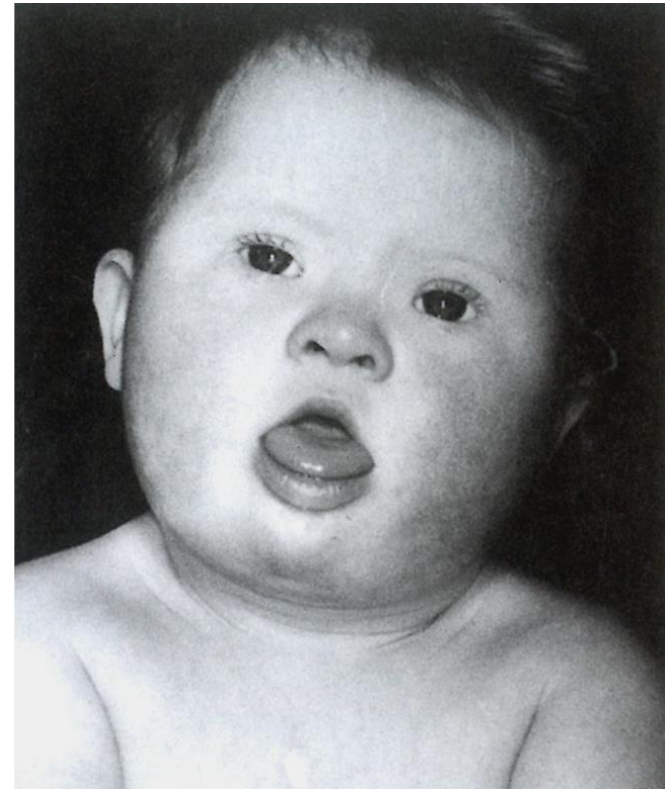
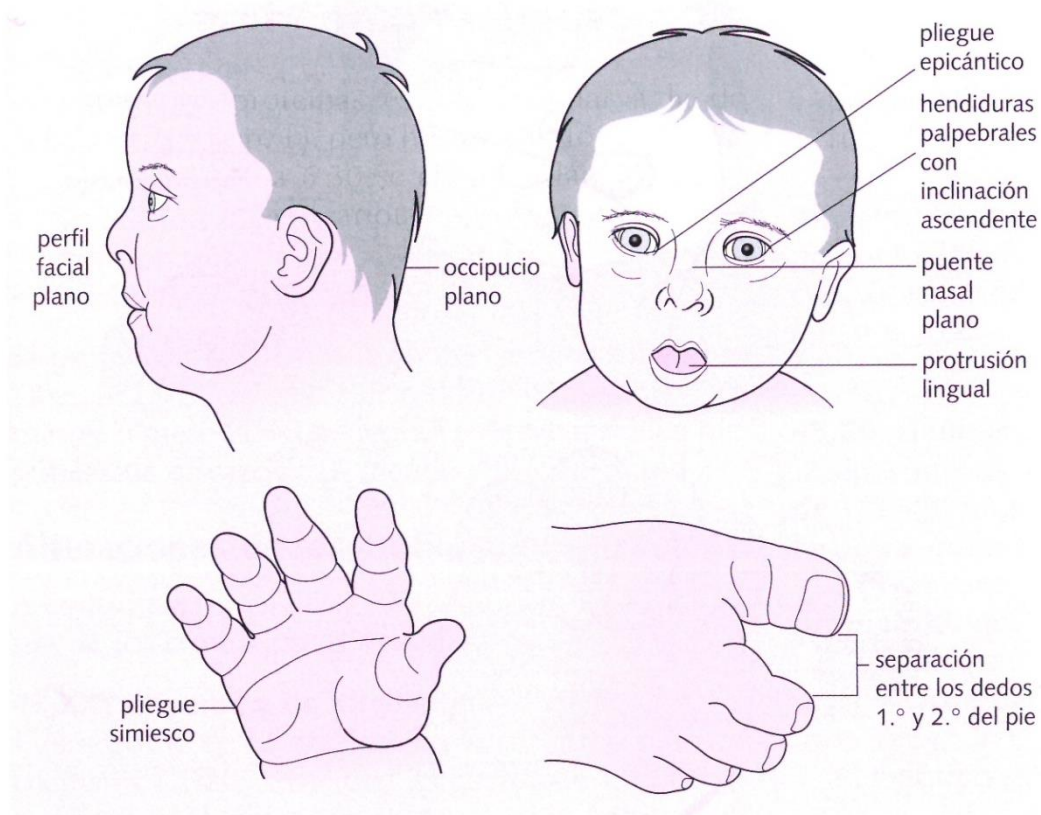
Fenotip	Gens dosi-sensibles que són candidats	Referències
Aprentatge, memòria, desenvolupament cerebral	OLIG1*, OLIG2*	Chakrabarti et al., 2010
	DYRK1A	Smith et al., 1997; Altafaj et al., 2001; Ahn et al., 2006
	SIM2	Ema et al., 1999
	DSCAM	Alves-Sampaio et al., 2010
	SYNJ1	Voronov et al., 2008
	APP	Netzer et al., 2010
Neurodegeneració	APP*	Salehi et al., 2010
	DYRK1A	Liu et al., 2008
Control motor	APP	Trazzi et al., 2011
	DYRK1A	Altafaj et al., 2001
	ITSN1, SINJ1, DSCR1	Chang y Min, 2009
Anomalies cardíques	DSCAM	Korbel et al., 2009
	SLC19A1	Locke et al., 2010
	COL6A1	Davies et al., 1994, 1995
Leucèmies	ETS2, ERG	Rainis et al., 2005; Stankiewicz y Crispino, 2009
Reducció de tumors sòlids	ETS2*	Sussan et al., 2008
	DSCR1*	Baek et al., 2009
	ADAMTS1, ERG, JAM2, PTTG1IP	Reynolds et al., 2010
Alteracions craniofacials	ETS2	Sumarsono et al 1996

S'han inclòs només els gens per als quals existeixen proves directes que l'augment de dosis o la variació al·lèlica (SLC19A1, COL6A1) del gen indueix el fenotip.

*També gens per als quals la reducció de tres a dues còpies reverteix el fenotip en un model experimental de ratolí.

5.1. SÍNDROME DE DOWN

FENOTIP DE LA SÍNDROME DE DOWN



FENOTIP DE LA SÍNDROME DE DOWN

- Hipotonia. Pèrdua de reflexos. Hiperflexibilitat.
- Baixa estatura.

Dismòrfia craniofacial

- Cara redona amb perfil pla.
- Crani de grandària reduïda, redó. Occipuci pla (braquicefàlia).
- Plec epicàntic. Fisures palpebrals oblíques cap amunt i cap a fora.
- Taques de Brushfield al voltant del marge de l'iris.
- Pont nasal baix. Orelles reduïdes d'implantació baixa.
- Boca menuda amb llavis grossos. Llèngua grossa amb estries.

Coll, tòrax, abdomen

- Coll curt amb plec redundant a la nuca.
- Pelvis displàsica.

Extremitats

- Mans i peus reduïts, amples i amb dits curts. Plec palmar transvers (solc simiesc). Clinodactília del dit menovell. Separació entre el primer i segon dits dels peus.

Retard mental: C.I.= 30-60.

Malformacions

- Obstrucció o atrèsia del tracte gastrointestinal.
- Defectes cardíacs congènits: canal aurículo-ventricular, comunicacions interventriculars.

Altres

- Infeccions respiratòries i de l'orella freqüents. Deficiència immunitària.
- Major risc de leucèmia. Homes estèrils.
- Envelliment precoç. Malaltia d'Alzheimer.

5.2. SÍNDROME D'EDWARDS

GENÈTICA DE LA SÍNDROME D'EDWARDS (TRISOMIA 18)

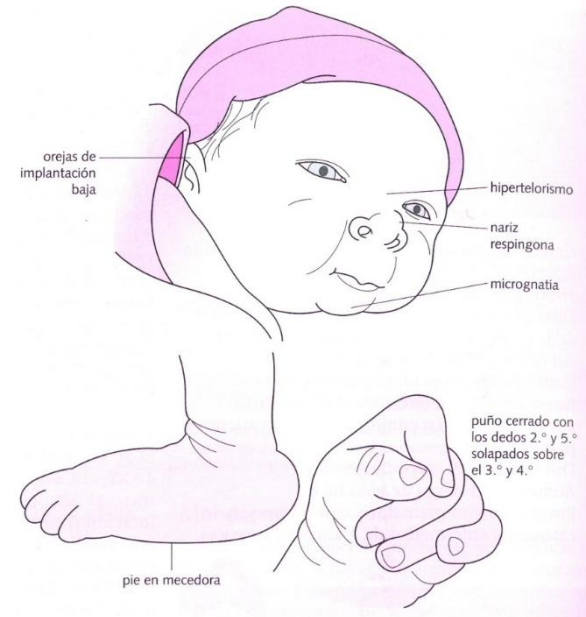
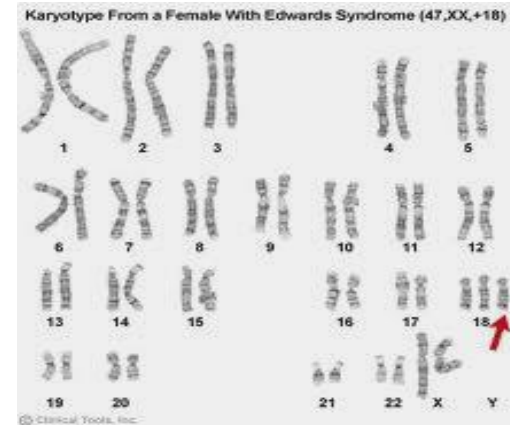
Segona aneuploïdia autosòmica més freqüent (1/6000 nounats vius, augmenta amb l'edat materna).

El 95 % de les concepcions acaben en avortament espontani.

El 95 % dels nascuts moren el 1r any.

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES POSSIBLES:

1. **TRISOMIA COMPLETA** (80 % dels casos)
 - No disjunció meiòtica I materna.
2. **TRANSLOCACIÓ RECÍPROCA** (10 % dels casos)
 - Heretada. Avortaments freqüents.
 - Translocació *de novo*.
3. **MOSAÏCISME** (10 % dels casos)



FENOTIP DE LA SÍNDROME D'EDWARDS

Retard en el creixement prenatal, retard mental greu.

Hipertonia i hipotròfia (mobilitat reduïda).

Malformacions cardíaques. Malformacions renals.

Dismòrfia craniofacial: Cap estret. Prominència occipital. Micrognàtia. Fisures palpebrals curtes. Orelles mal formades i d'implantació baixa.

Coll, tòrax i abdomen: coll curt. Estern curt. Pelvis estreta. Omfalocèle, hèrnia diafragmàtica, espina bífida.

Extremitats: Dits de les mans muntats (sobretot el dit índex sobre el dit del mig). Ungles hipoplàsiques. Excés d'arcs als dermatoglifs. Peus en bastó d'alpinista (configuració en cadira balancí). Aplàsia radial.

5.3. SÍNDROME DE PATAU

GENÈTICA DE LA SÍNDROME DE PATAU (TRISOMIA 13)

Tercera aneuploïdia autosòmica més freqüent (1/10.000) nounats vius, augmenta amb l'edat materna.

El 95 % de les concepcions acaben en avortament espontani.

El 95 % dels nascuts moren el 1r any.

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES POSSIBLES:

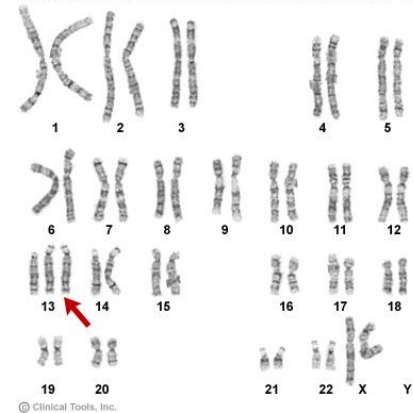
1. TRISOMIA COMPLETA (80 % dels casos)

- No disjunció meiòtica I materna.

2. TRANSLOCACIÓ ROBERTSONIANA O MOSAÏCISME (20 % dels casos)

- Translocació heretada, provoca avortaments freqüents.

Karyotype From a Female With Patau syndrome (47,XX,+13)



FENOTIP DE LA SÍNDROME DE PATAU

Retard en el creixement prenatal i postnatal. Retard mental greu.

Malformacions del sistema nerviós central (arinencefàlia, holoprosencefàlia), cor, genitals (criptorquídia en barons, úter bicorne i ovaris hipoplàsics en dones) i ronyons poliquístics.

Dismòrfia craniofacial: front inclinat, microcefàlia, malformacions oculars: microftàlmia o anoftalmia, hipotelorisme o ciclopia amb probòscide, coloboma de l'iris. Pavelló auricular deformat. Llavi leporí, fissura palatal. Aplàsia cutània.

Extremitats: polidactília postaxial en mans i peus. Dits de les mans muntats. Solc simiesc a les mans. Peus en bastó d'alpinista (configuració en cadira balancí).

6.1. Euploïdies. Origen de l'euploïdia

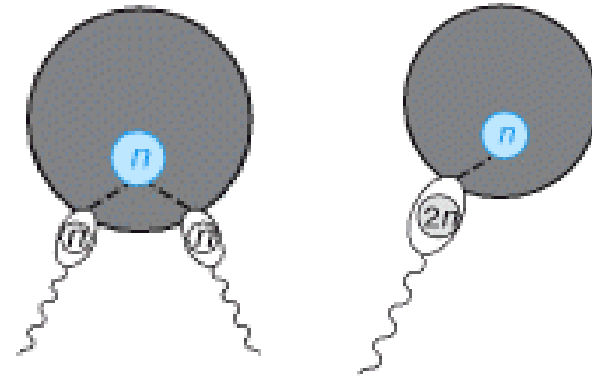
TRIPLOÏDIA

a) PER DIÀNDRIA ($2n+n$)

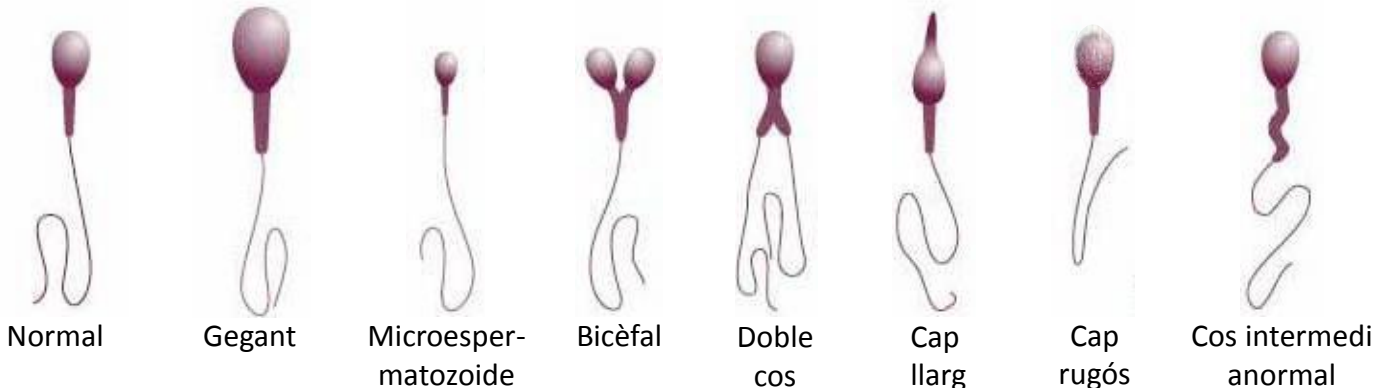
- Espermatozoide amb dos caps.
- Espermatozoide gegant ($2n$).

b) PER DISPÈRMIA ($n+n+n$)

- Doble fecundació.



MORFOLOGIA DELS ESPERMATOZOIDES



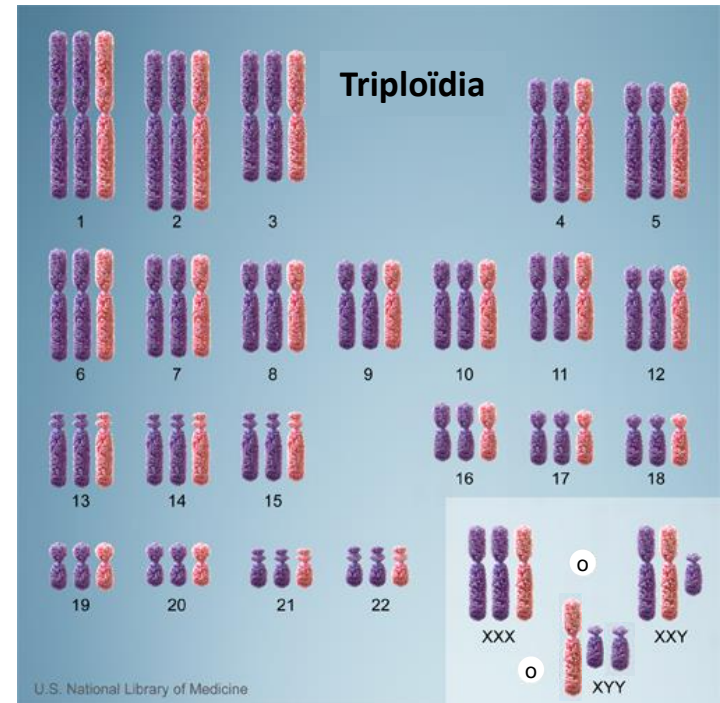
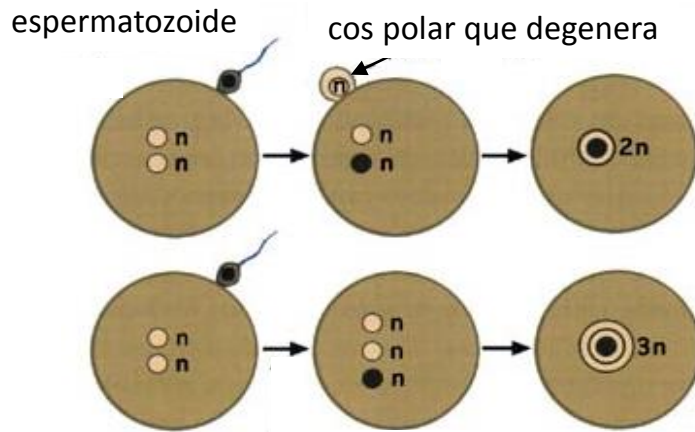
6.1. Euploïdies. Origen de l'euploïdia

TRIPLOÏDIA

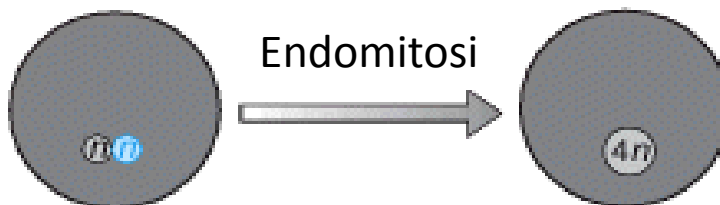
c) PER DIGÍNIA ($n+2n$)

-Òvul diploide.

-Incorporació d'un corpuscle polar prèviament expulsat al zigot.



TETRAPLOÏDIA



(Replicació de l'ADN del zigot sense divisió posterior: zigot tetraploide)

6.2.1. Euploïdies. Poliploïdia: Triploïdia

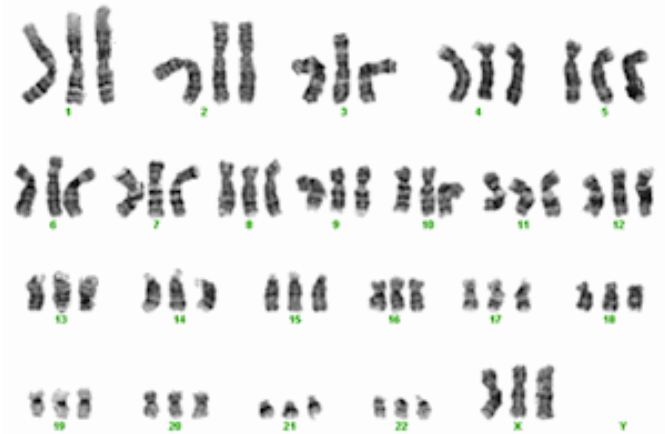
DADES ESTADÍSTIQUES

Tres jocs de cromosomes (69 cromosomes), és la forma més comuna de poliploïdia en humans.

15-18 % de tots els avortaments espontanis

Aproximadament el 75 % de les triploïdies tenen dos lots de cromosomes paterns (per dispèrmia: fertilització de dos espermatozoides).

1 de cada 10.000 nounats vius (moren durant el primer mes de vida).



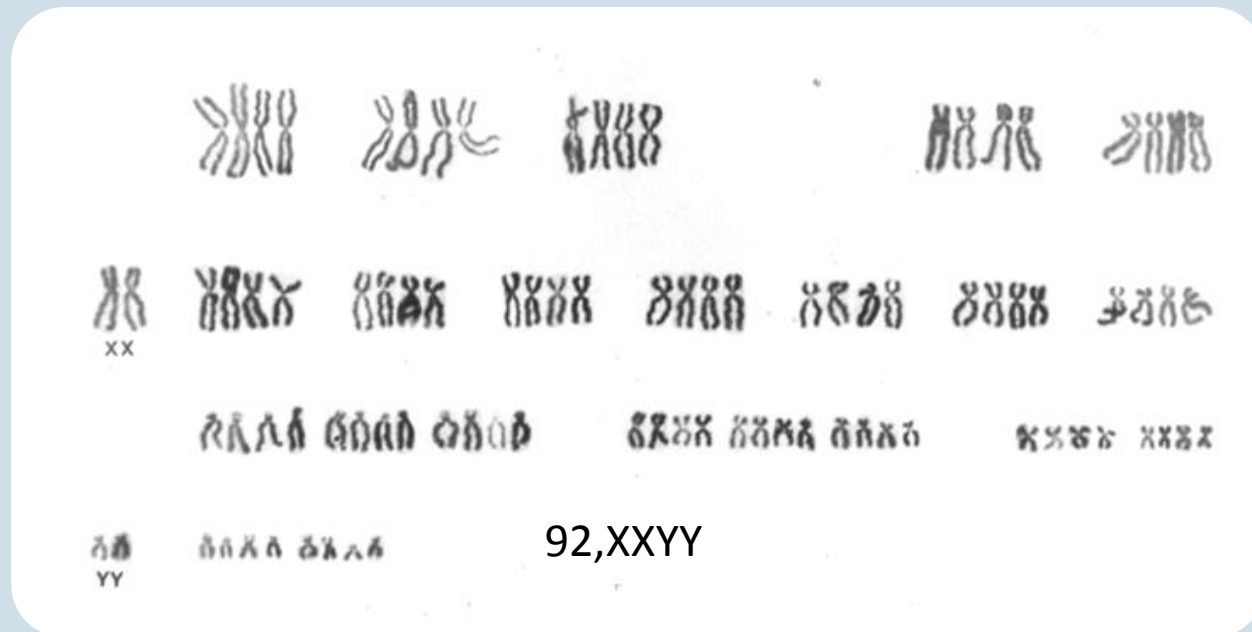
6.2.2. Euploïdies. Poliploïdia: Tetraploïdia

DADES ESTADÍSTIQUES

Quatre jocs de cromosomes (92)

5 % de tots els avortaments espontanis i extremadament rar en nounats.

De vegades apareix en mosaic, com a conseqüència l'individu és una barreja de cèl·lules diploides i tetraploides.



CROMOSOMOPATIES. GONOSOMOPATIES

ELS CROMOSOMES SEXUALS I LES SEUES ANOMALIES

1. Descripció del cromosoma X
2. Inactivació no aleatòria del cromosoma X
3. Descripció del cromosoma Y
4. Gonosomopaties
 - 4.1. Aneuploïdies
 - 4.2. Anomalies estructurals del cromosoma X i del cromosoma Y
5. Trastorns del desenvolupament sexual amb cromosomes normals
 - 5.1. Bases genètiques de la determinació sexual
 - 5.2. Homes 46,XX
 - 5.3. Dones 46,XY

1. DESCRIPCIÓ DEL CROMOSOMA X

CROMOSOMA X

Morfologia

Grandària (156 Mb)

Gens (1100)

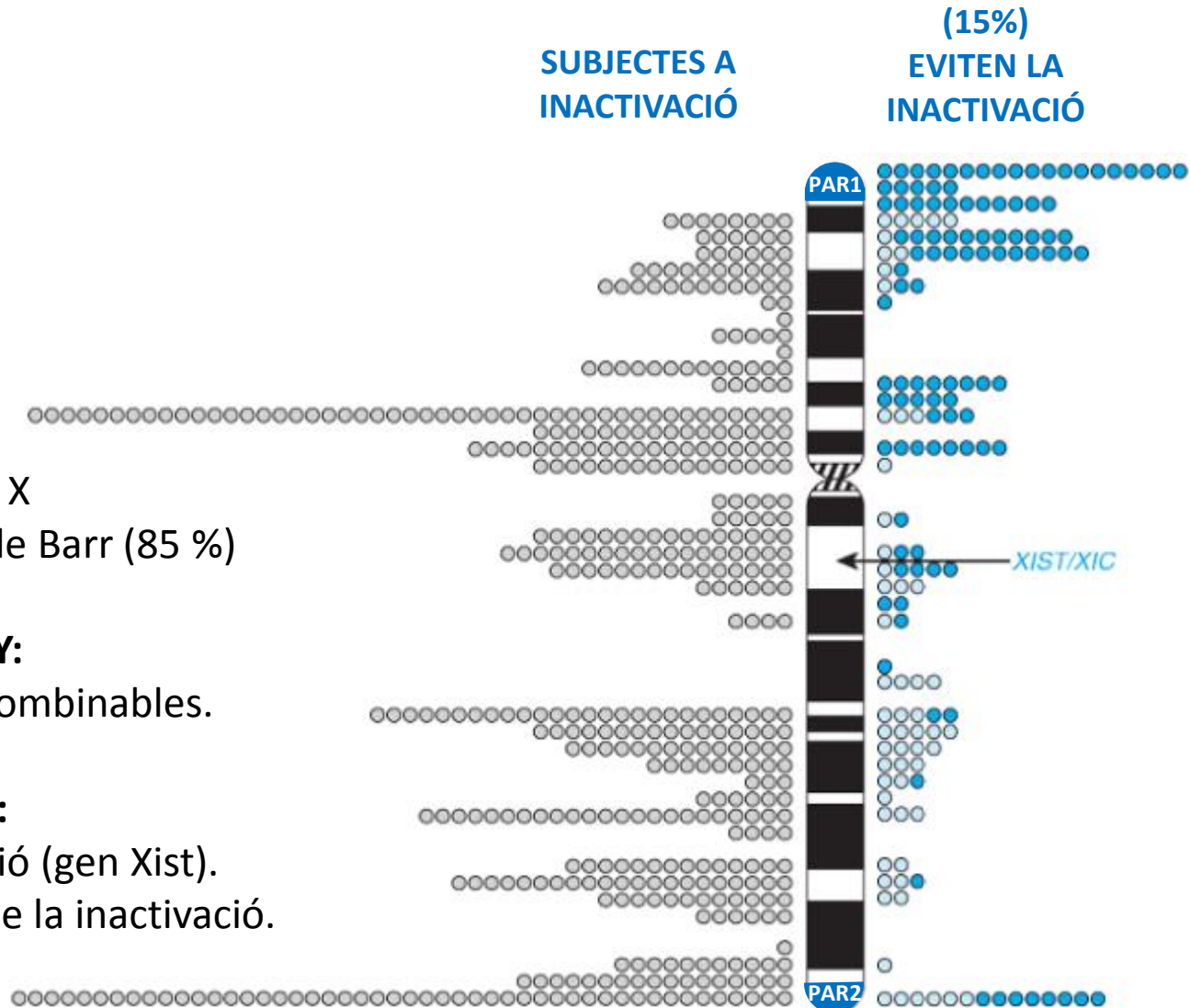
- Actius a un cromosoma X
- Inactivats al corpuscle de Barr (85 %)

Regions homòlogues X-Y:

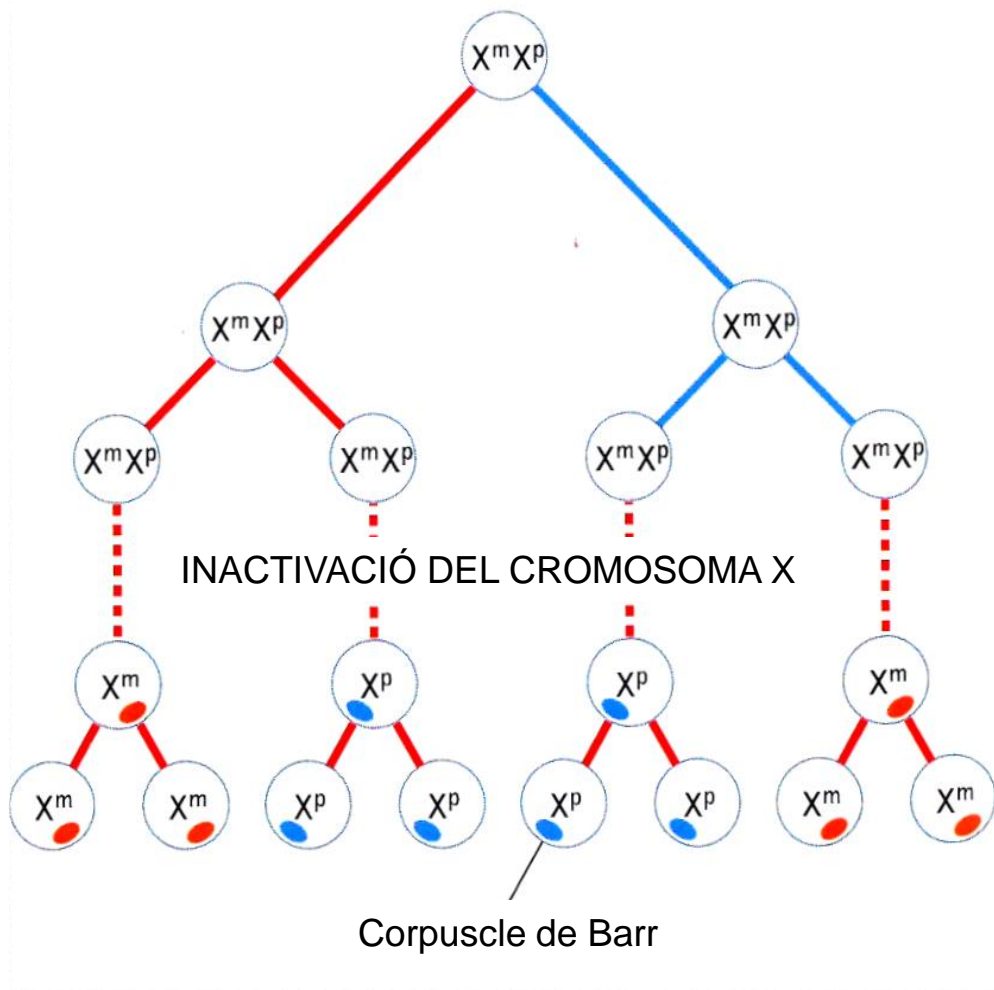
PAR1, PAR2, gens no recombinables.

Centre d'inactivació XIC:

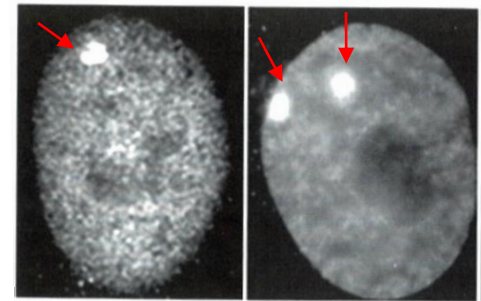
- Mecanisme d'inactivació (gen Xist).
- Hipòtesi del bloqueig de la inactivació.



1. DESCRIPCIÓ DEL CROMOSOMA X

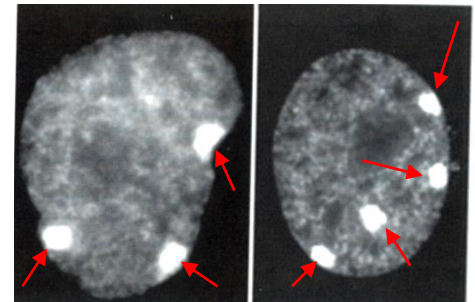


Inactivació d'un cromosoma X durant el desenvolupament embrionari de les dones.



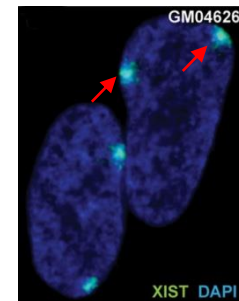
46,XX

47,XXX



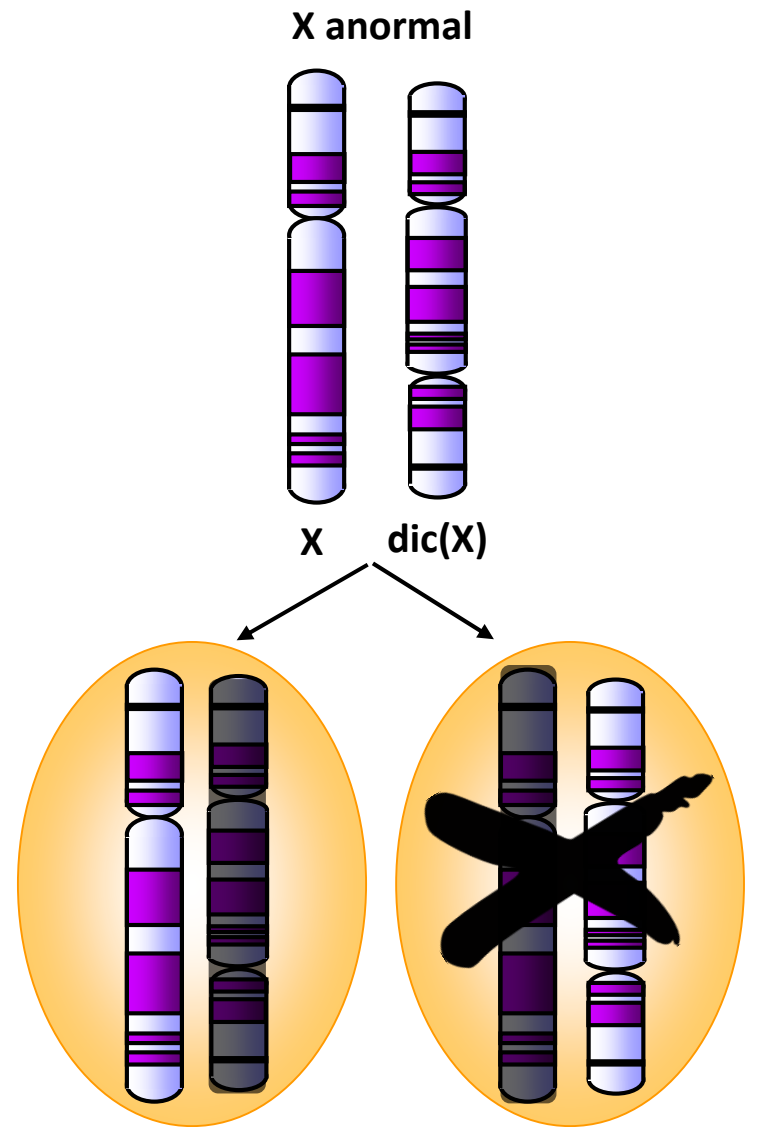
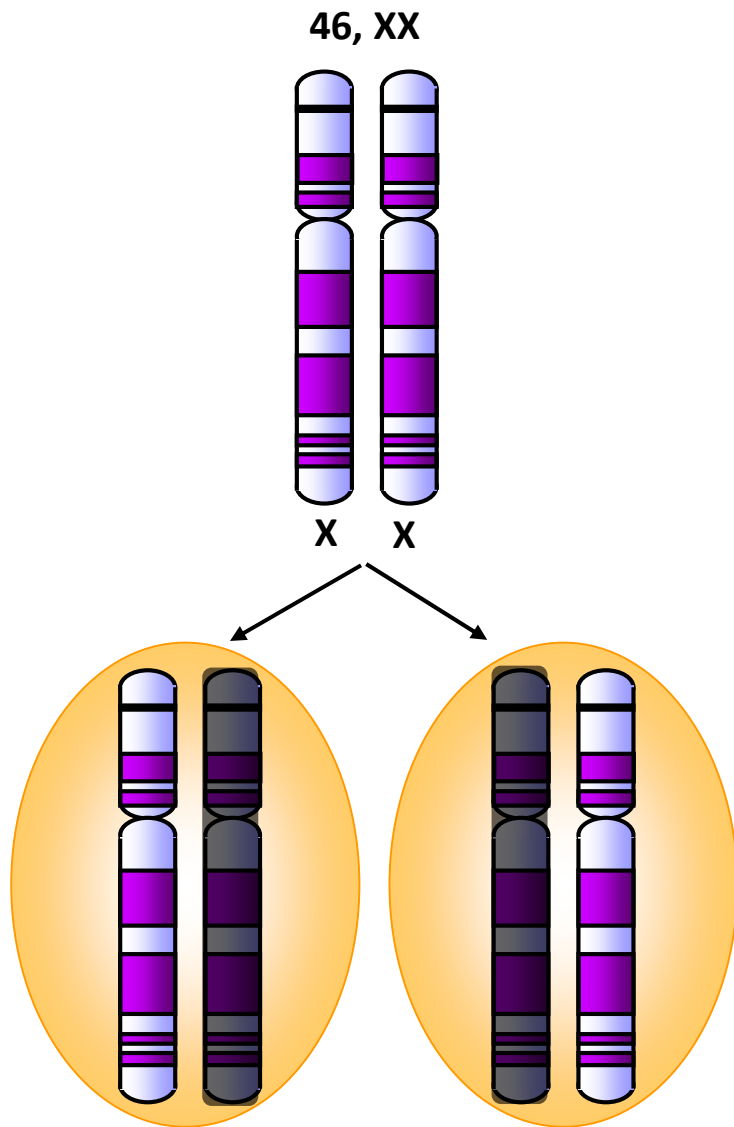
48,XXXX

49,XXXXX



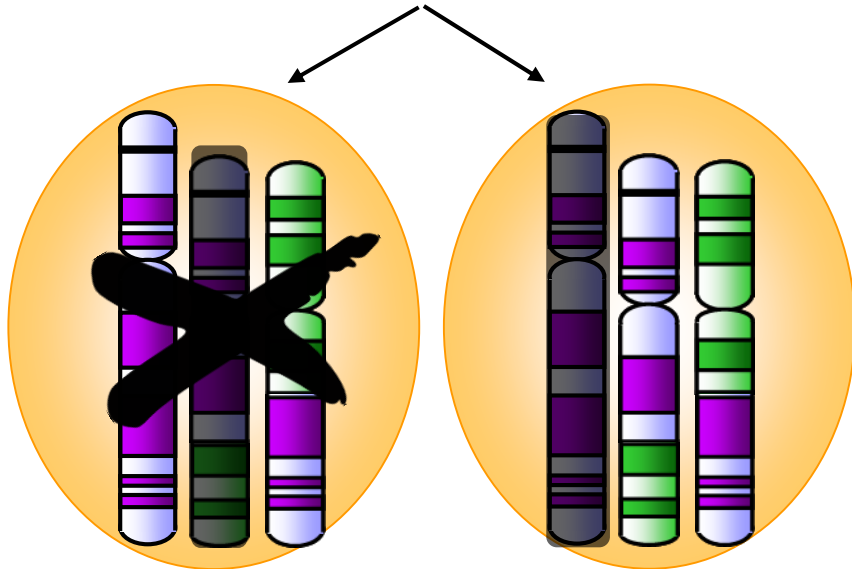
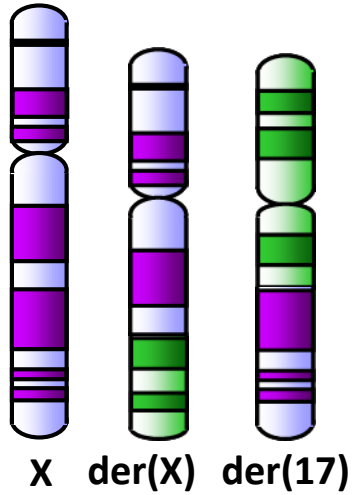
48,XXXY

2. INACTIVACIÓ NO ALEATÒRIA DEL CROMOSOMA X

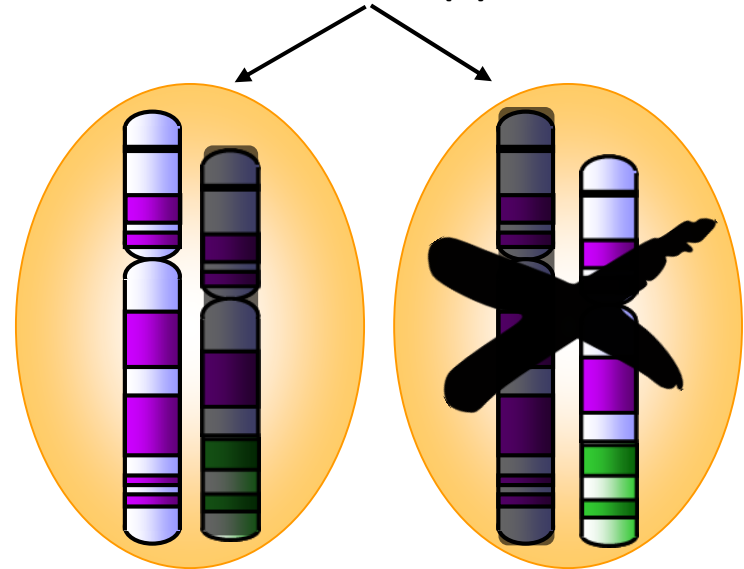
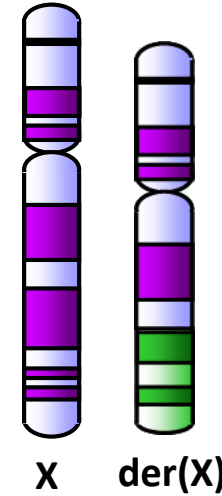


2. INACTIVACIÓ NO ALEATÒRIA DEL CROMOSOMA X

Translocació equilibrada x;autosoma



Translocació desequilibrada x;autosoma



3. DESCRIPCIÓ DEL CROMOSOMA Y

CROMOSOMA Y

Morfologia

Grandària (58 Mb)

Gens (210)

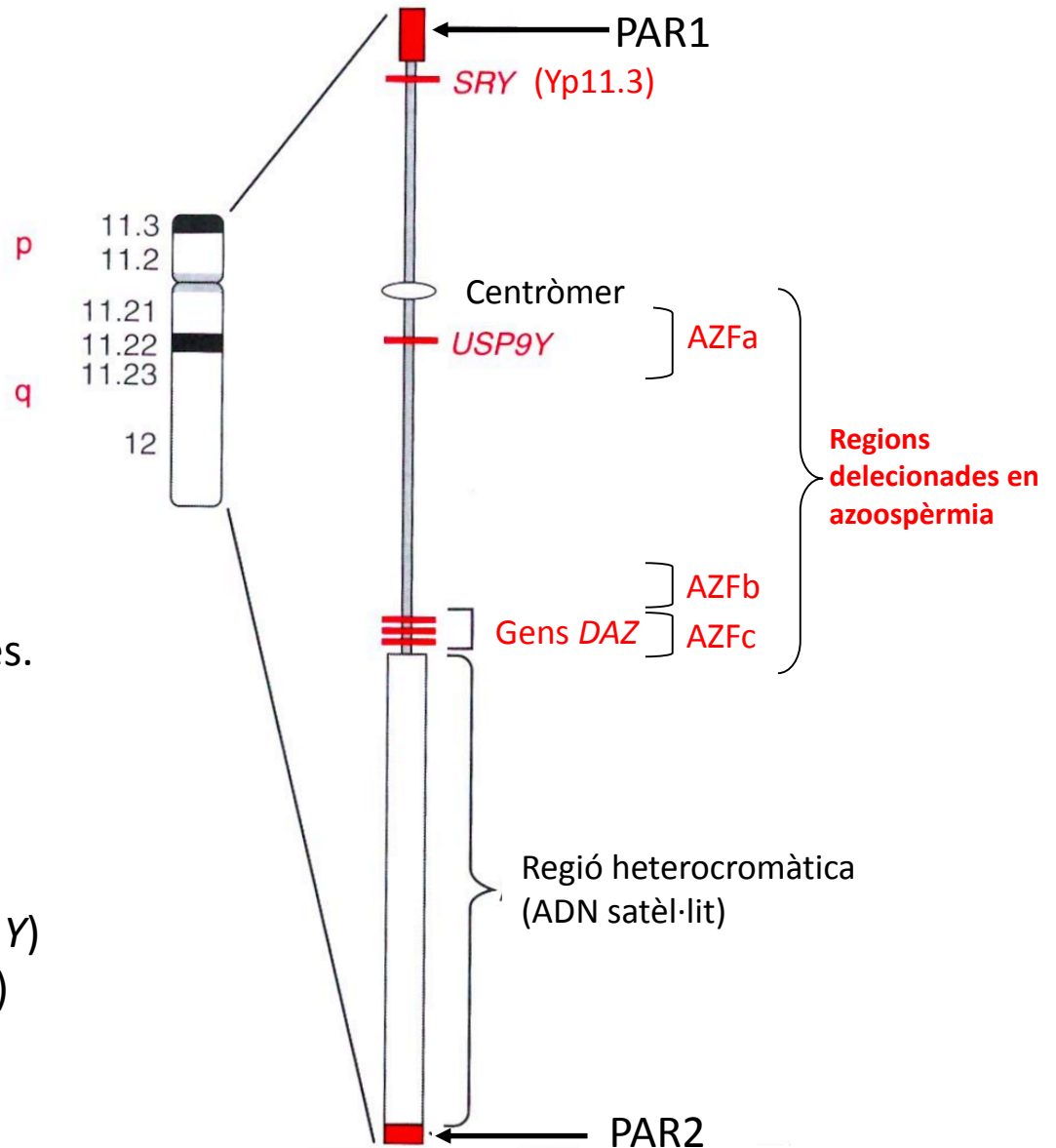
Regions homòlogues X-Y:

PAR1, PAR2, gens no recombinables.

Regió heterocromàtica

Gens d'interés:

- Gen SRY (*sex-determining region Y*)
- Regions AZF (*azoospermia factor*)



4. GONOSOMOPATIES.

4.1. ANEUPLOÏDIES

- Gravetat i freqüència de les gonosomopaties enfront de les autosomopaties.

FREQÜÈNCIA DE GONOSOMOPATIES EN NOUNATS

Anomalia	Freqüència en el naixement
Anomalies dels cromosomes sexuals	
47,XXY	1/1.000 naixements masculins
47,XYY	1/1.000 naixements masculins
47,XXX	1/1.000 naixements femenins
45,X (=50 % de les síndromes de Turner)*	1/5.000 naixements femenins

**La síndrome de Turner es produeix també per anomalies estructurals del cromosoma X. La monosomia del X és infreqüent i apareix en el 20 % de tots els avortaments espontanis per cromosomopatia.*

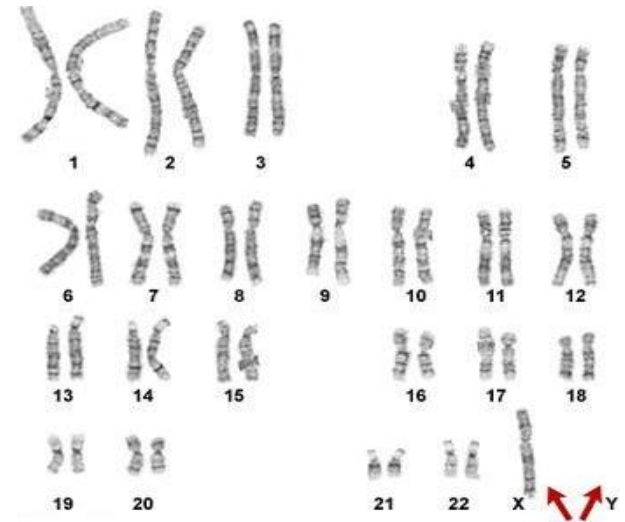
4.1.1. SÍNDROME DE TURNER

GENÈTICA DE LA SÍNDROME DE TURNER (45,X)

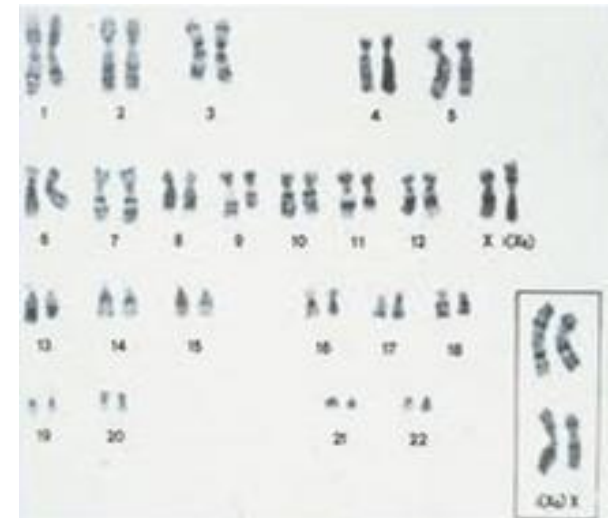
Aneuploidia infreqüent (1/3.500) nounats femenins.

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES POSSIBLES:

1. *MONOSOMIA COMPLETA* (50% dels casos)
 - No disjunció meiótica II paterna (70%).
 - Altres causes (30%).
2. *MOSAÏCISME* (~35% dels casos)
3. *ANOMALIES ESTRUCTURALS* (~15% dels casos)



45,X



46,X,iXq

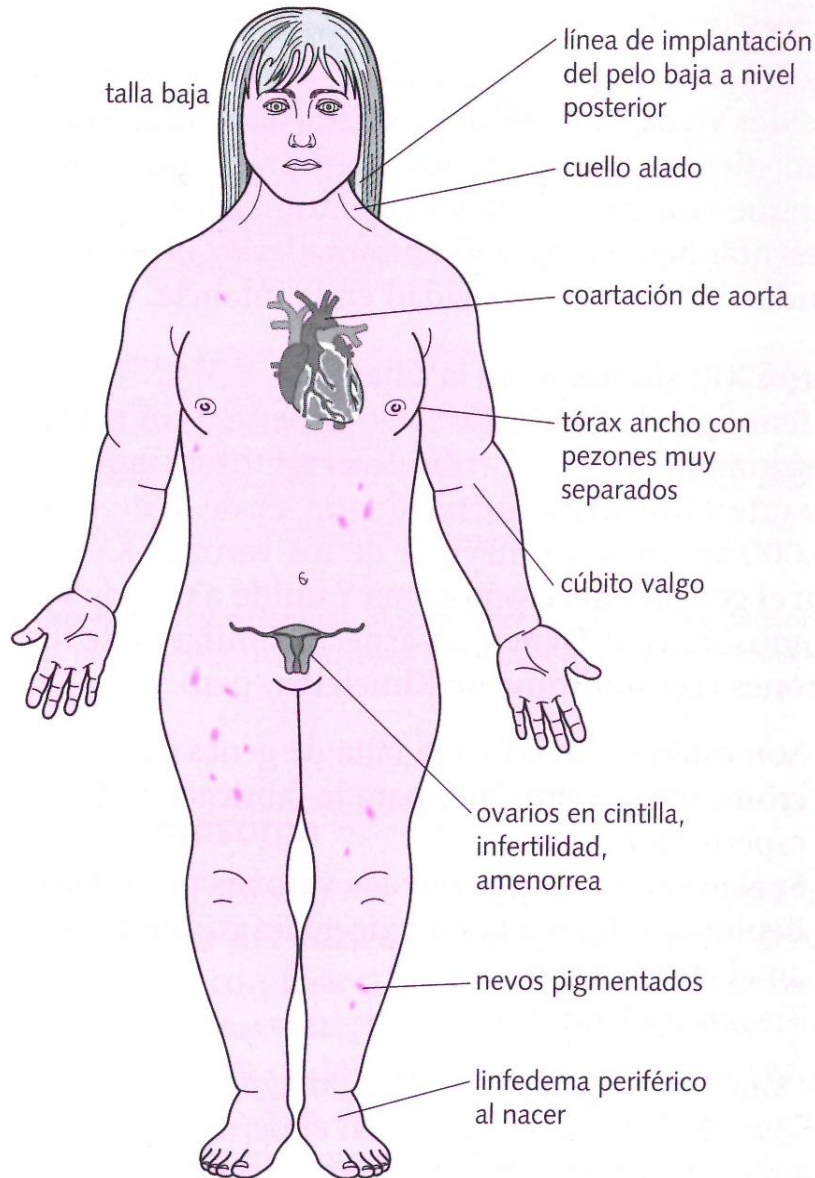
4.1.1. SÍNDROME DE TURNER

GENÈTICA DE LA SÍNDROME DE TURNER

CARIOTIPS	FREQÜÈNCIA	FENOTIP
45,X	50 %	Síndrome de Turner
45,X/46,XX	15 %	S. de Turner atenuada
46,X,i(Xq)	10 %	Variant de la S. de Turner
45,X/47,XXX	10 %	Variant de la S. de Turner
46,X,del(X)(p21)	5 %	Variant de la S. de Turner (Estatura baixa i malformacions congènites)
46,X,r(X)/45,X	5 %	Variant de la S. de Turner
Altres: 45,X/?	8 %	Variants de la S. de Turner (En combinació amb XY risc elevat de desenvolupar gonadoblastomes)

4.1.1. SÍNDROME DE TURNER

FENOTIP DE LA SÍNDROME DE TURNER



- Aspecte infantil i talla curta (<150 cm)
- Coll curt amb plecs laterals de pell laxa (*pterygium colli*) conegut com a “coll alat”.
- Implantació baixa del cabell a nivell de la nuca.
- Tòrax ample en escut amb mamil·les separades.
- Cúbit valg.
- Deformacions en la tíbia i genolls.
- Limfoedema de canells i turmells en el naixement.
- En la pell i fàneres *nevus pigmentaris*.
- Òrgans dels sentits: miopia greu, cataractes i sordesa congènites.
- Malformacions cardiovasculars (coartació de l'aorta) i renals (ronyó en ferradura) són les més freqüents (al voltant del 50 %).
- Intel·ligència generalment normal. Deficiències en la percepció espacial. Retard psicomotor.
- Genitals: Amenorrea primària, absència de caràcters sexuals secundaris (genitals externs d'aspecte infantil), genitals interns d'aspecte immadur (trompes primes i úter reduït). Disgenèsia gonadal. Infertilitat (en casos de mosaïcisme amb cariotip normal) o esterilitat: (en cas de 45,X).

4.1.2. SÍNDROME DE TRIPLE X

GENÈTICA DE LA SÍNDROME DE TRIPLE X (47,XXX)

Aneuploïdia freqüent (1/1.000 a 1/1500) dones nascudes, augmenta la freqüència amb l'edat materna).

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES POSSIBLES:

1. *TRISOMIA COMPLETA* (90 % dels casos)
- No disjunció meiótica I materna (99 %)
- Herència d'una mare XXX o d'un pare XXY (<1%)

2. *MOSAÏCISME* (~10% dels casos). La variant més freqüent és: 47,XXX/46,XX



4.1.2. SÍNDROME DE TRIPLE X

FENOTIP DE LA SÍNDROME DE TRIPLE X



Xiqueta amb síndrome XXX

- En la majoria dels casos el fenotip, la pubertat i la fertilitat són normals, passant desapercebudes. La inactivació de dos cromosomes X atenua la síndrome.
- Estatura superior a la normal o normal.
- En ocasions problemes d'infertilitat (avortaments de repetició).
- En alguns casos poden presentar-se amenorrea secundària i menopausa precoç.
- Freqüentment, retard mental lleu.
- Retard en algunes habilitats motores. Problemes en el llenguatge. Major predisposició a patir esquizofrènia.

Variants de la síndrome de triple X:

48,XXXX

49,XXXXX

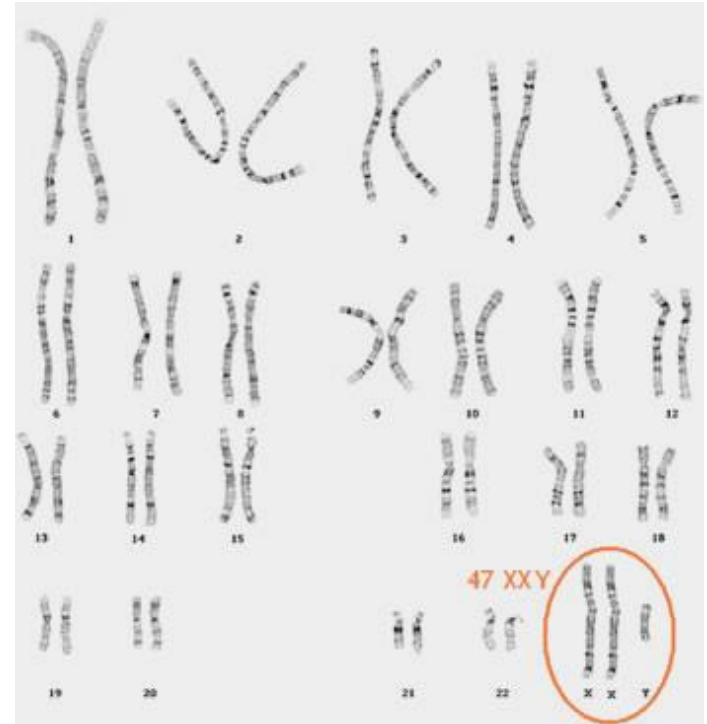
4.1.3. SÍNDROME DE KLINEFELTER

GENÈTICA DE LA SÍNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

Aneuploidia freqüent (1/1000 homes nascuts).
1 avortament espontani de cada 300.

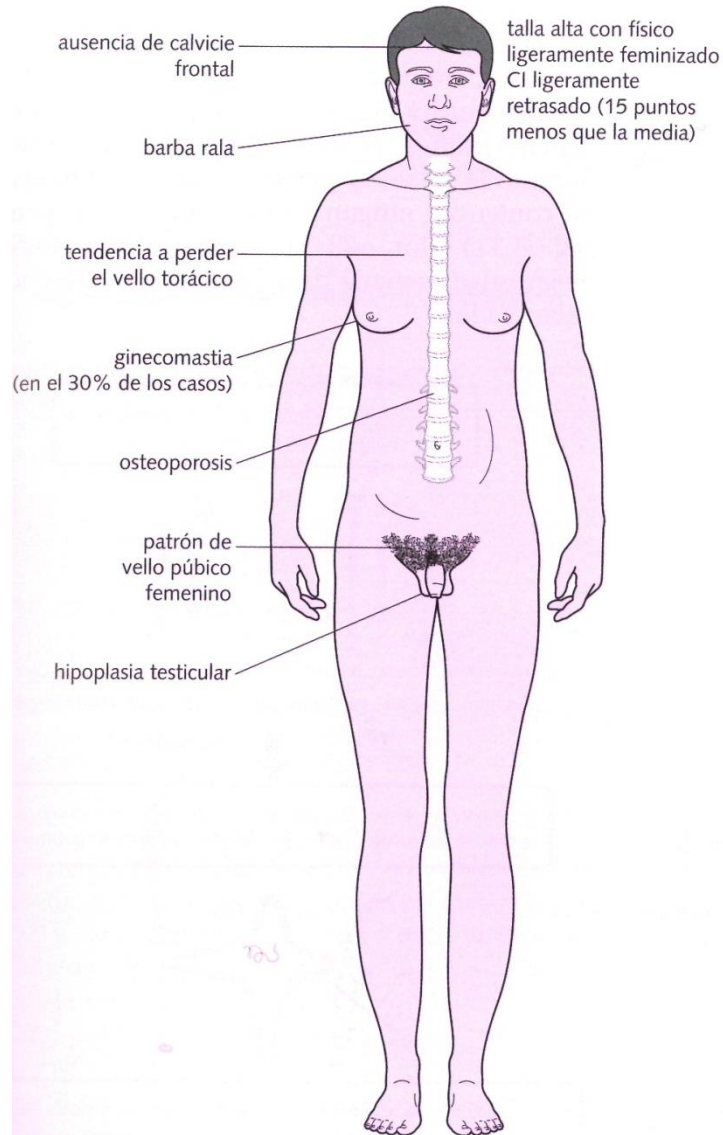
ANOMALIES CROMOSÒMIQUES POSSIBLES:

- 1. TRISOMIA COMPLETA** (80 % dels casos)
 - No disjunció meiótica II paterna (70 %).
 - No disjunció meiótica I materna (30 %).
 - Herència d'un pare XXY o una mare XXX (<1 %).
- 2. MOSAÏCISME** (20 % dels casos). Les variants més freqüents són:
 - 47,XXY/46,XY
 - 47,XXY/46,XX
 - 47,XXY/46,XY/45,X
 - 47,XXY/46,XY/46,XX



4.1.3. SÍNDROME DE KLINEFELTER

FENOTIP DE LA SÍNDROME DE KLINEFELTER



- Els pacients amb aquesta síndrome semblen físicament normals fins a la pubertat, quan es fan evidents signes d'hipogonadisme. Les característiques fenotípiques més significatives són:
 - Talla alta o normal.
 - Braços i cames desproporcionadament llargs en relació al tronc.
 - Atròfia testicular: testicles reduïts i atròfia dels túbuls seminífers. En alguns casos azoospermia i esterilitat.
 - Ginecomàstia en 1/3 dels homes afectats, dóna lloc a un increment del risc de càncer de mama.
 - Hi ha una incidència major d'úlceres a les cames, osteoporosi i carcinoma de pulmó en l'edat adulta.
 - Pot observar-se un retard mental lleu (oligofrènia) i trastorns psicòtics. Trastorns de l'aprenentatge verbal.

4.1.4. SÍNDROME DE DOBLE Y

GENÈTICA DE LA SÍNDROME DE DOBLE Y (47,XYY)

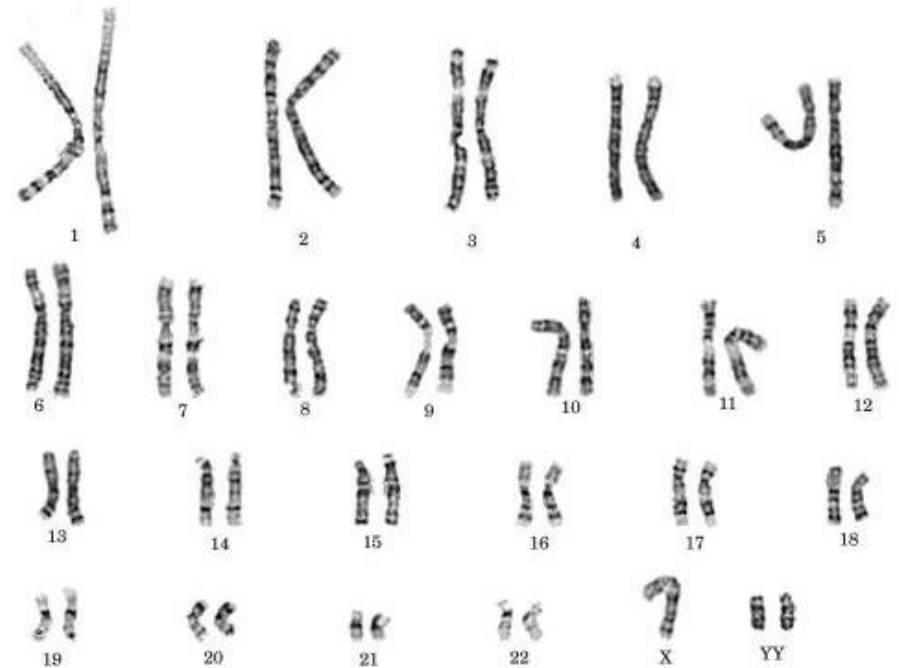
Aneuploidia freqüent (1/1000 homes nascuts).

ANOMALIES CROMOSÒMIQUES POSSIBLES:

1. *TRISOMIA COMPLETA* (90 % dels casos)

- No disjunció meiòtica II paterna.

-2. *MOSAÏCISME* (~10 % dels casos). La variant més freqüent és: 47,XYY/46,XY



4.1.3. SÍNDROME DE DOBLE Y

FENOTIP DE LA SÍNDROME DE DOBLE Y

- Fenotip normal amb elevada estatura (probablement per la triplicitat dels gens SHOX de la regió pseudoautosòmica).
- Fertilitat normal i descendència generalment normal.
- Coeficient d'intel·ligència al voltant de 10-15 punts per sota de la mitjana.
- Retard en el llenguatge i dificultats en la lectura.
- En ocasions poden presentar trastorns de la conducta (hiperactivitat, impulsivitat). No hi ha una associació directa demostrada entre l'agressivitat i la síndrome XYY.

Variants de la síndrome de doble Y:

48, XYYY

49, XYYYY

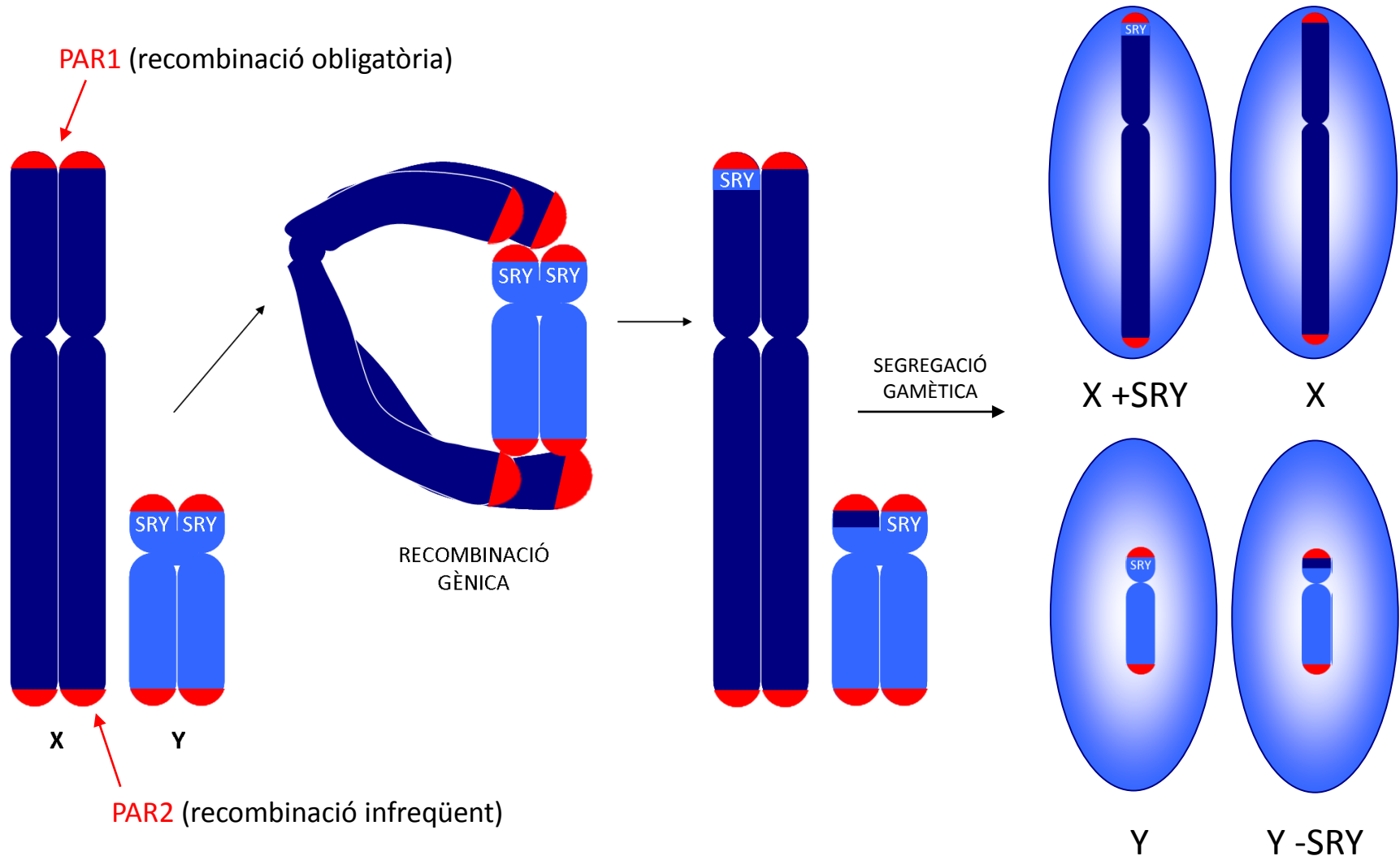
4.2. ANOMALIES ESTRUCTURALS DEL CROMOSOMA X (veure síndrom de Turner) I DEL CROMOSOMA Y

ANOMALIES ESTRUCTURALS DEL CROMOSOMA Y

CARIOTIP	ANOMALIA	FENOTIP
46,Xr(Y)	Cromosoma en anell	Ambigüitat genital
46,Xdic(Y)	Cromosoma dicèntric	a) Ambigüitat genital Disgenèsia gonadal asimètrica b) Variant de la S. de Turner
46,Xi(Yq)	Isocromosoma braços llargs	Pèrdua del gen SRY que implica variant de la S. de Turner: - Cintes gonadals - Absència desenvolupament de les mames - Amenorrea

5. TRANSTORNS DEL DESENVOLUPAMENT SEXUAL AMB CROMOSOMES NORMALS

5.1. BASES GENÈTIQUES DE LA DETERMINACIÓ DEL SEXE



5.2. INVERSIÓ SEXUAL

GENÈTICA DELS HOMES 46,XX

Freqüència de 1/20.000 nounats.

ANOMALIA CROMOSÒMICA:

1. *RECOMBINACIÓ ANÒMALA*

Recombinació gènica entre X i Y per sota de la regió pseudoautosòmica (meiosi paterna). Herència del X patern portador de SRY.

FENOTIP

- Semblances amb Klinefelter però amb estatura inferior a la mitjana.
- Caràcters sexuals secundaris masculins.
- Testicles xicotets amb azoospermia.
- Esterilitat. Nivell normal o baix d'andrògens.
- Intel·ligència normal.

GENÈTICA DE LES DONES 46,XY

Freqüència inferior als homes XX per una menor viabilitat embrionària.

ANOMALIA CROMOSÒMICA:

1. *RECOMBINACIÓ ANÒMALA*

Recombinació gènica entre X i Y per sota de la regió pseudoautosòmica (meiosi paterna). Herència del Y patern sense SRY.

També per mutació puntual o deleció puntual a SRY (Dones XY SRY⁻)

FENOTIP: Aspecte femení, gònades atròfiques, esterilitat.

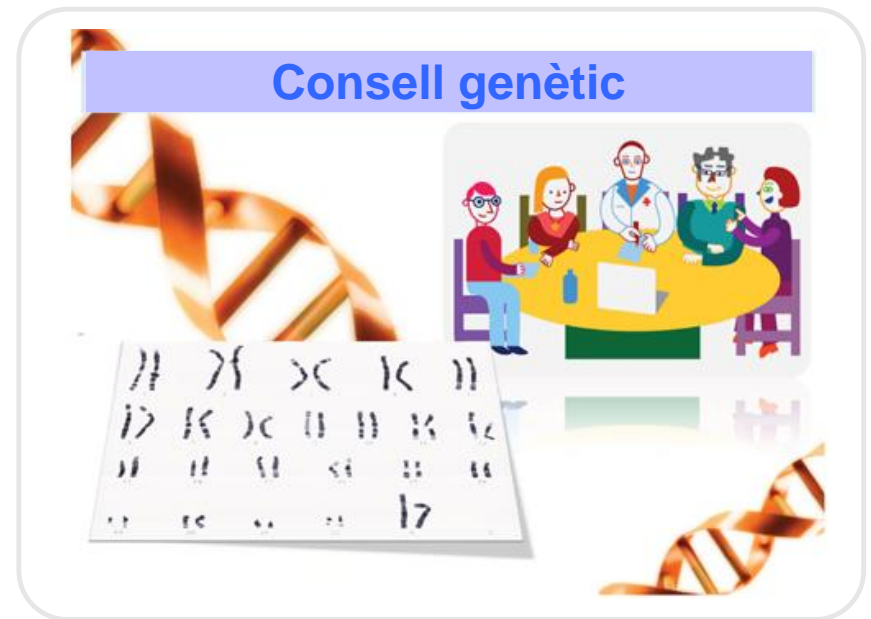
2. *DELECIÓ Yp*

Dones XY amb aspecte de síndrome de Turner.

FENOTIP: Aspecte paregut a la síndrome de Turner.

DIAGNÒSTIC GENÈTIC PRENATAL I CONSELL GENÈTIC

1. DIAGNÒSTIC GENÈTIC PRENATAL: OBJECTIUS
2. INDICACIONS PER AL DGP
3. METODOLOGIA
4. CONSELL GENÈTIC. FASES DEL
CONSELL GENÈTIC
5. INDICACIONS PER AL CONSELL
GENÈTIC



1. DIAGNÒSTIC GENÈTIC PRENATAL

OBJECTIUS:

- Proporcionar informació a les famílies perquè puguin prendre decisions durant l'embaràs davant d'una malaltia genètica.
- Tranquil·litzar les famílies amb risc quan el resultat és normal.
- Proporcionar informació sobre el risc a les parelles que sense la informació del DGP no triarien l'opció de l'embaràs.
- Permetre que la parella es prepare psicològicament per al naixement d'un nadó afectat.
- Ajudar al metge a planificar el part, el tractament i les cures del lactant quan el fetus siga diagnosticat d'una malaltia.

2. INDICACIONS PER A REALITZAR EL DIAGNÒSTIC GENÈTIC PRENATAL (DGP)

1. Edat materna avançada (a partir de 35 anys).
2. Fill previ amb una anomalia cromosòmica *de novo*.
3. Anomalia cromosòmica estructural en algun dels pares.
4. Antecedents familiars de malaltia genètica detectable per anàlisi bioquímica o d'ADN (quasi sempre monogèniques).
5. Fill previ amb defecte del tub neural.

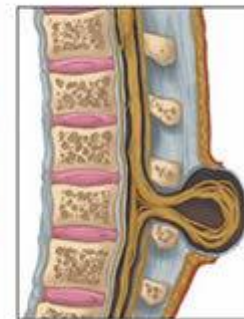


ANENCEFÀLIA

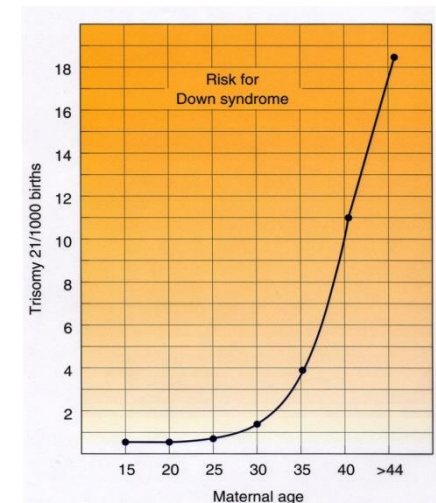


isease Control and
enter on Birth Defects
abilities

ESPINA BÍFIDA



Anomalies congènites conseqüència de defectes del tub neural.



Risc de trisomia 21 per edat materna.

3. METODOLOGIA EN EL DIAGNÒSTIC GENÈTIC PRENATAL

3.1. INVASIVES

- Casos indicats (veure punt 2)
- Risc d'anomalia \geq risc d'avortament per la tècnica invasiva

Anàlisi de teixits fetals {
Amniocentesi
Vellositats coriòniques
Cordocentesi

Diagnòstic genètic de preimplantació

3.2. NO INVASIVES

- Embarassos de risc baix

Visualització del fetus: Ecografia

Detecció d'alfa-fetoproteïna sèrica materna i altres proteïnes sèriques

Diagnòstic genètic per material fetal present a la sang materna

3.1. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES INVASIVES

AMNIOCENTESI

Etapa: 15-17 setmanes

Via: Transabdominal

Mostra: Líquid amniòtic

Cèl·lules: amniòcits

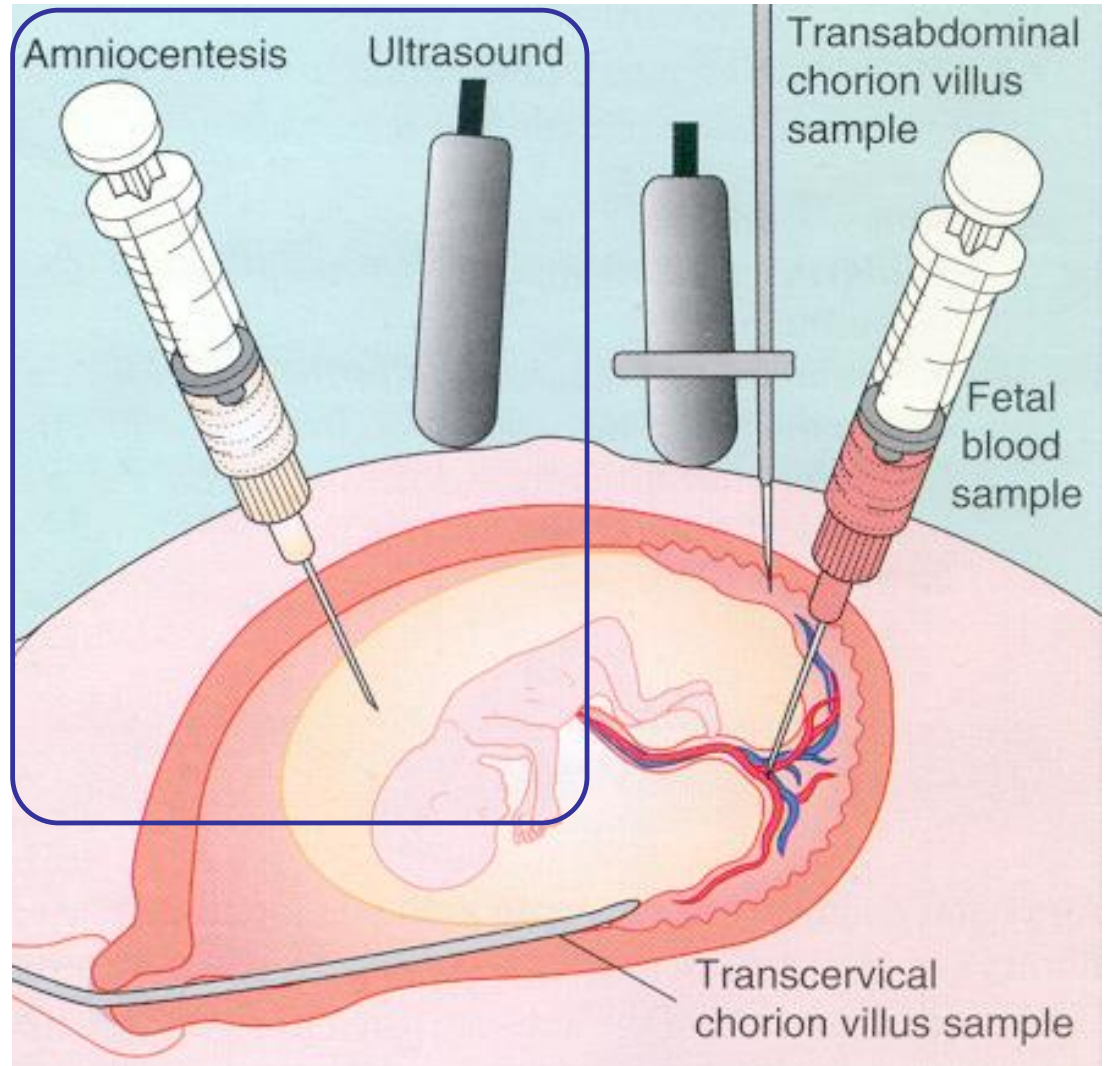
Proves *in vitro*:

Cultiu: proves citogenètiques, bioquímiques, anàlisi ADN (10-14 dies).

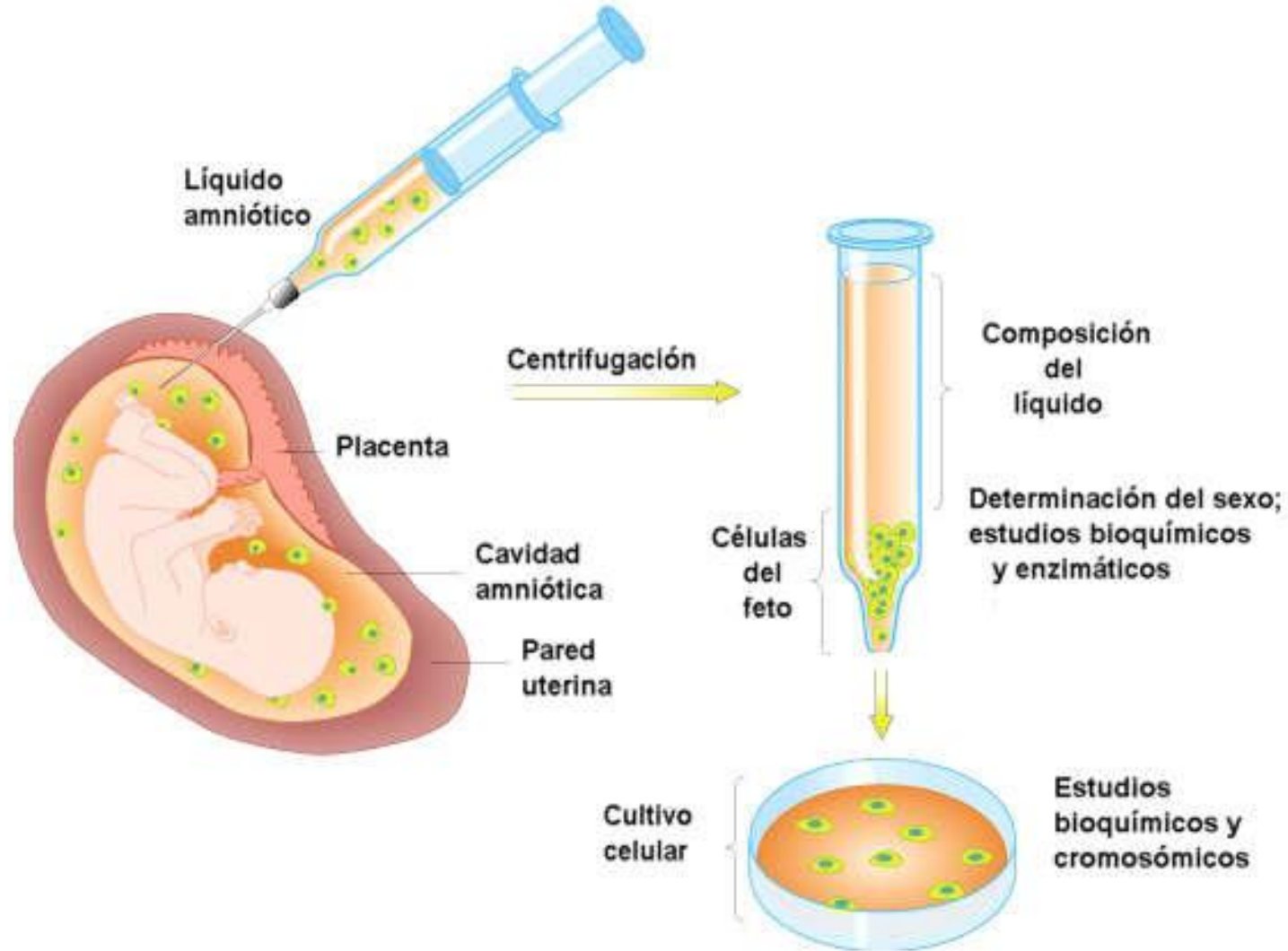
Sense cultiu: FISH, AFP (1-2 dies)

Risc d'inducció d'avortament accidental: 0,5 %

Observacions: Pseudomosaïcisme.



3.1. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES INVASIVES



Amniocentesi i cultiu cel·lular d'amniòcits per a estudis cromosòmics, bioquímics i d'ADN

3.1. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES INVASIVES

BIÒPSIA DE VELLOSTATS CORIÒNIQUES

Etapa: A partir setmana 9.

Via: Transabdominal o transcervical.

Mostra: Teixit trofoblàstic de les vellositats del còrion.

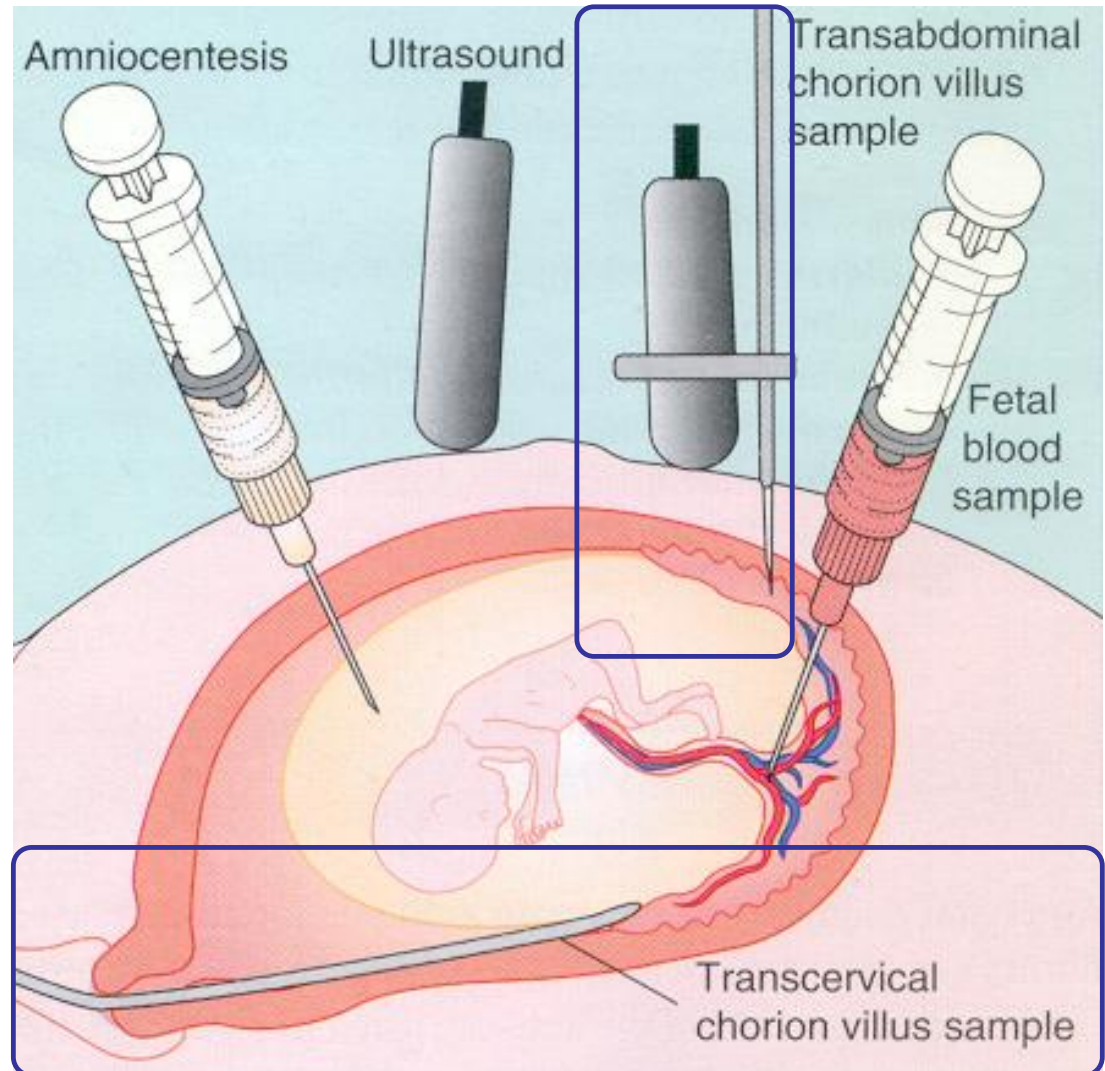
Cèl·lules: trofoblastos.

Proves *in vitro*:

Cultiu: proves citogenètiques, bioquímiques, anàlisi ADN (10-14 dies).
Sense cultiu: FISH (1-2 dies).

Risc d'inducció d'avortament accidental: 1 %

Observacions: Més prompte que l'amniocentesi → menys incertesa.
No es pot mesurar AFP (setmana 16 → AFP-SM).



3.1. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES INVASIVES

CORDOCENTESI

Etapa: A partir de 16 setmanes

Via: Transabdominal

Mostra: Sang fetal

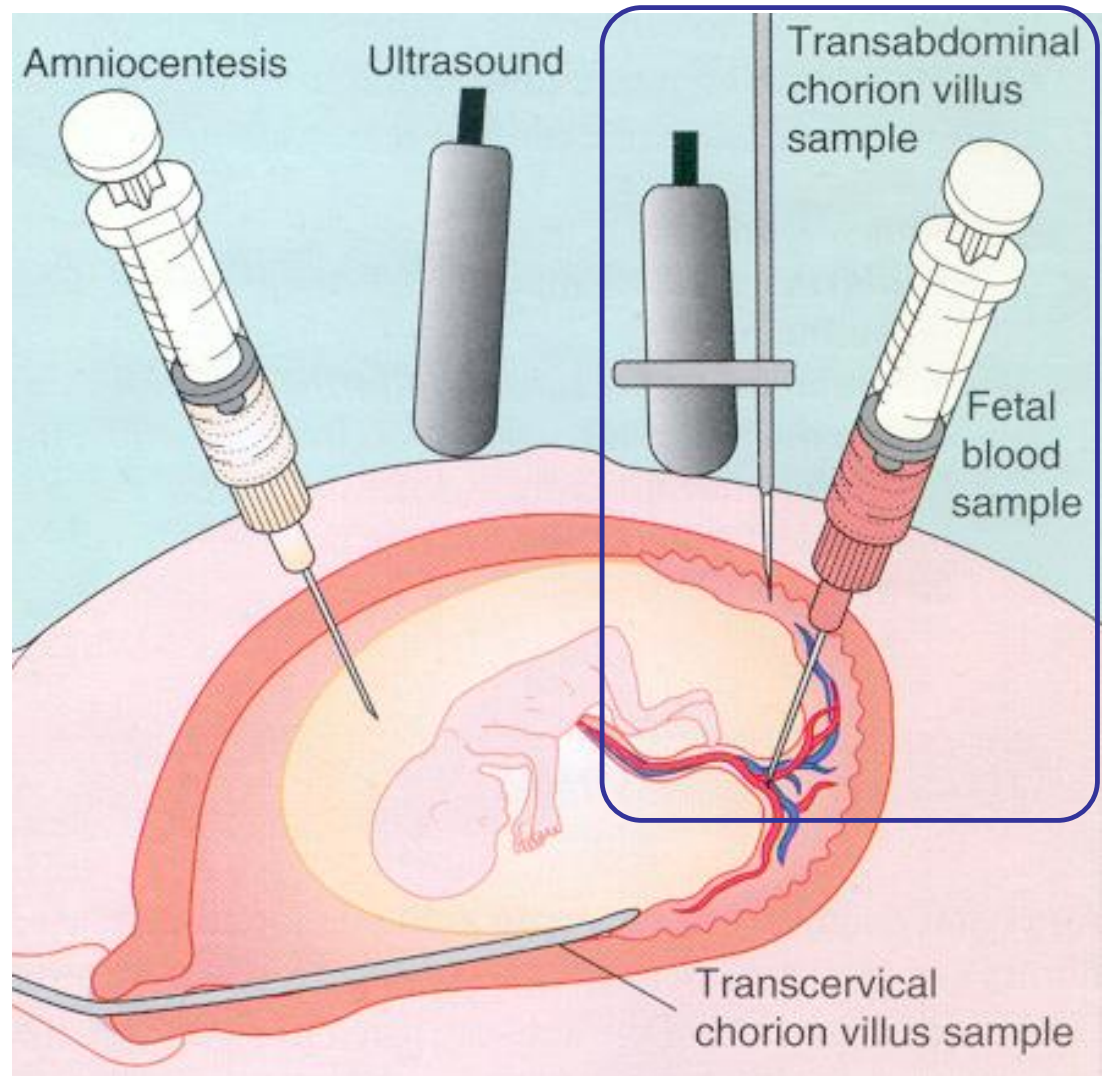
Cèl·lules: limfòcits

Proves *in vitro*:

Cultiu: proves citogenètiques, bioquímiques, anàlisi ADN (2-3 dies).
Sense cultiu: FISH, anàlisi bioquímica del plasma, hemoglobinopaties (1-2 dies).

Risc d'inducció d'avortament accidental: 1,5 %

Observacions: Poc ús → difícil
Si fallen els altres cultius.



3.1. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNiques INVASIVES

ANÀLISI DE TEIXITS FETALS – PROVES CITOGENÈTIQUES: CARIOTIP



Cultiu cel·lular (*in vitro*)

Increment
cèl·lules en
divisió



Detenció en metafase

Tècniques de bandejat

Desnaturalització
Tinció Giemsa



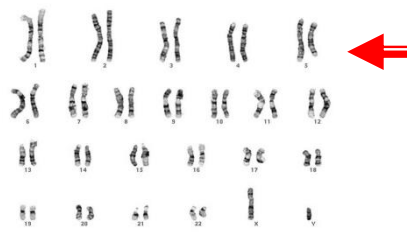
Cromosoma 9
(morfològic)



Cromosoma 9
(bandes G)



Extensions



Cariotip



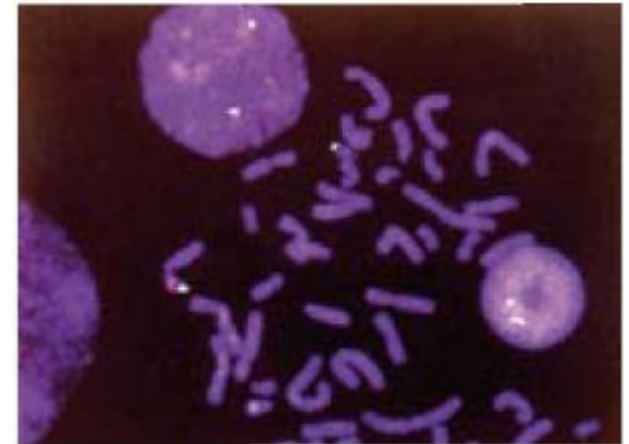
DIAGNÒSTIC DE LES DIFERENTS ANOMALIES CROMOSÒMIQUES

3.1. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNiques INVASIVES

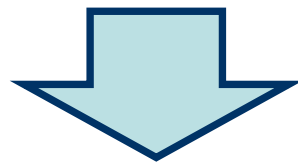
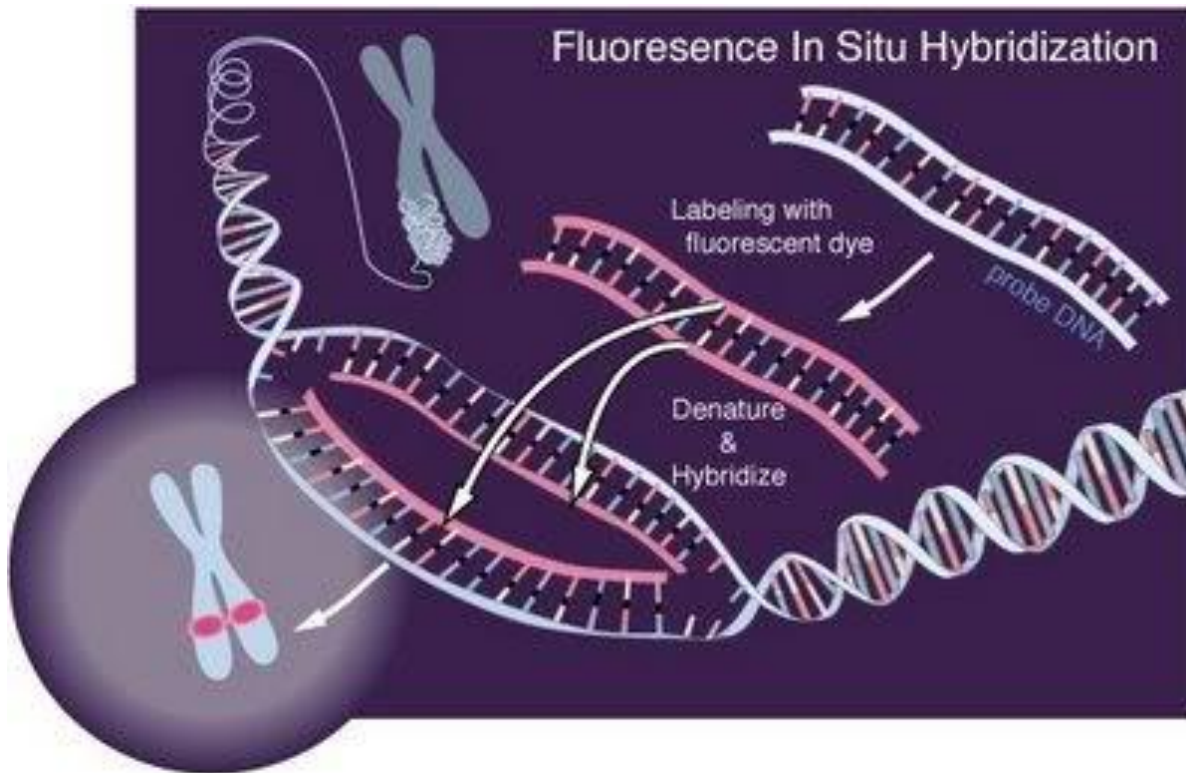
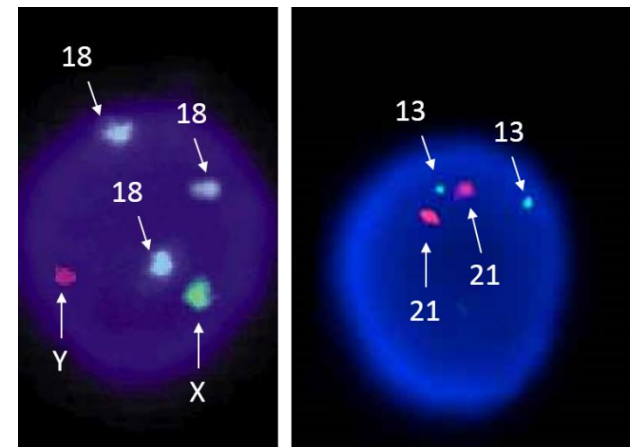
ANÀLISI DE TEIXITS FETALS – PROVES CITOGENÈTIQUES: FISH

(Hibridació *In Situ* Fluorescent)

CÈL·LULES EN METAFASE



CÈL·LULES EN INTERFASE



DETECCIÓ DE LES ANEUPLOÏDIES MÉS FREQUENTS

3.1. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES INVASIVES

ANÀLISI DE TEIXITS FETALS – PROVES BIOQUÍMIQUES

- Mesura d'activitat enzimàtica.
- Quantificació de proteïnes o metabòlits.

MALALTIES CONGÈNITES DEL METABOLISME DETECTABLES PER ANÀLISI BIOQUÍMICA PRENATAL

Trastorns del metabolisme d'aa/àcids grassos *Acidèmia metilmalònica*
Deficiència de carboxilasa múltiple

Trastorns del metabolisme d'hidrats de carboni *Emmagatzematge de glucogen tipus 2*
Galactosèmia

Trastorns dels enzims lisosòmics *Gangliòsids*
Mucopolisacàrids
Malaltia de Tay-Sachs

Trastorns metabolisme de purines i pirimidines *Síndrome de Lesch-Nyhan*

Trastorns del metabolisme peroxisòmic *Síndrome de Zellweger*

3.1. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES INVASIVES

ANÀLISI DE TEIXITS FETALS – ANÀLISI D'ADN

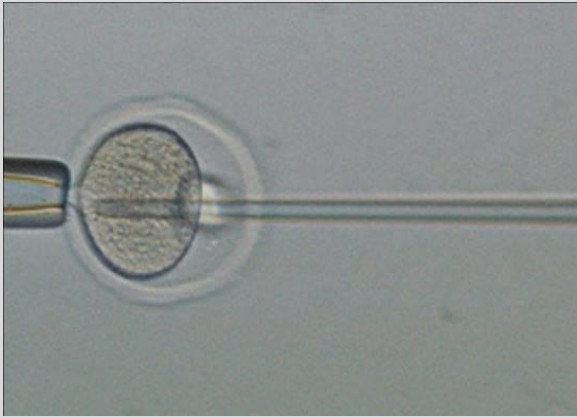
Cerca de mutacions concretes:

- per PCR (Reacció en cadena de la polimerasa) + seqüenciació → monogèniques
- per CGH (Hibridació genòmica comparativa) → aneuploïdia, anomalies cromosòmiques.

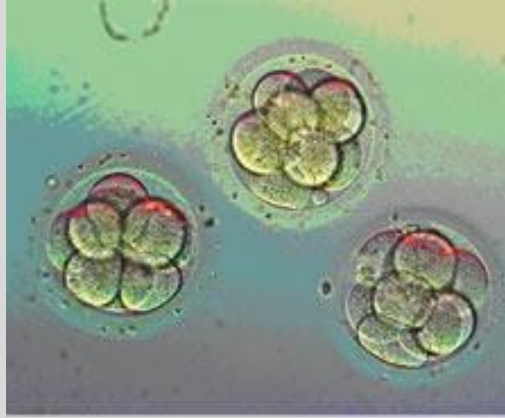
MALALTIES MONOGÈNIQUES DETECTABLES PER ANÀLISI PRENATAL DE L'ADN

- *Neurofibromatosi tipus I*
- *Distròfia Miotònica*
- *Síndrome del cromosoma X fràgil*
- *Hemofília A*
- *Distròfia muscular de Duchenne*
- *Hemocromatosi*
- *Anèmia de cèl·lules falciformes*
- *Altres*

3.1. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES INVASIVES DIAGNÒSTIC GENÈTIC DE PREIMPLANTACIÓ



1. Fecundació in vitro (FIV).



2. Cultiu dia 3 (8 embrions).



3. Extracció d'un blastòmer.

Anàlisi d'una cèl·lula: per PCR (malaltia monogènica)
per FISH o CGH (aneuploïdia, anomalies cromosòmiques)

Implantació d'embrions sense alteració genètica.

3.2. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES NO INVASIVES

ECOGRAFIA

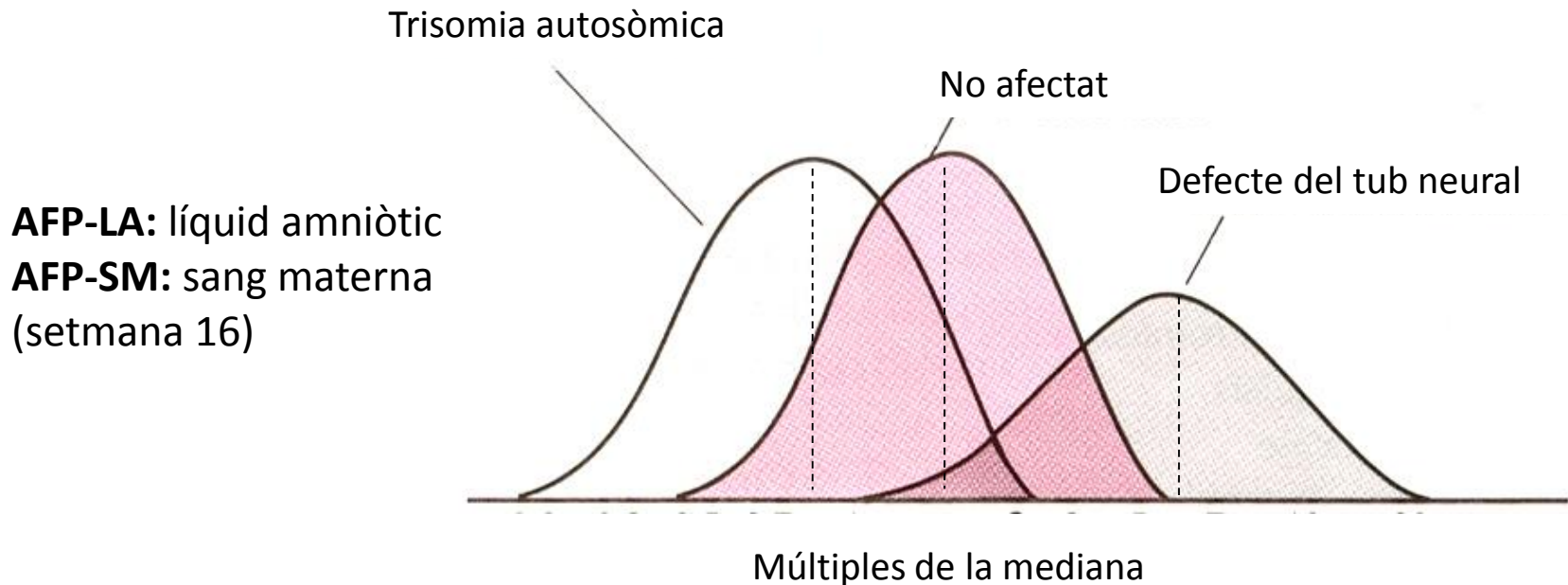
Informació que ens dóna:

1. Dóna suport a l'extracció de teixits fetals.
2. Edat gestacional.
3. Embarassos múltiples.
4. Evolució del creixement fetal.
5. Viabilitat del fetus.
6. Malformacions específiques.
7. Sexe fetal (a partir del segon trimestre).



3.2. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES NO INVASIVES

DETECCIÓ D'ALFA-FETOPROTEÏNA SÈRICA



POC ESPECÍFICA → FALSOS POSITIUS
POC SENSIBLE → FALSOS NEGATIUS

3.2. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES NO INVASIVES DETECCIÓ DE PROTEÏNES SÈRIQUES

ANÀLISI DE CRIBRATGE DEL PRIMER TRIMESTRE

Setmanes 11-13

	Transparència nucal	PAPP-A	hCG- β lliure
Trisomia 21	↑	↓	↑
Trisomia 18	↑	↓	↓
Trisomia 13	↑	↓	↓
Defecte del tub neural	-	-	-

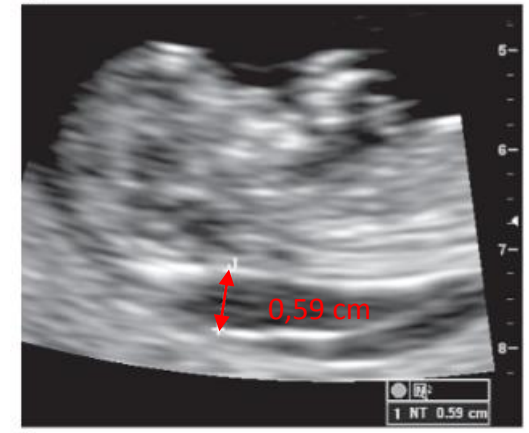
Transparència nucal: Mesura ecogràfica de l'edema de la nuca del fetus (longitud regió fosca).



ANÀLISI DE CRIBRATGE DEL SEGON TRIMESTRE

Setmana 15

	uE ₃	AFP-SM	hCG- β lliure	Inhibina A
Trisomia 21	↓	↓	↑	↑
Trisomia 18	↓	↓	↓	-
Trisomia 13	↓	↓	↓	-
Def. del tub neural	-	↑	-	-



PAPP-A; proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs, hCG- β ; hormona gonadotrofina coriònica humana (subunitat beta lliure), uE₃; estriol no conjugat, AFP; α -fetoproteïna sèrica materna.

3.2. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES NO INVASIVES

DIAGNÒSTIC PER MATERIAL FETAL PRESENT A LA SANG MATERNA

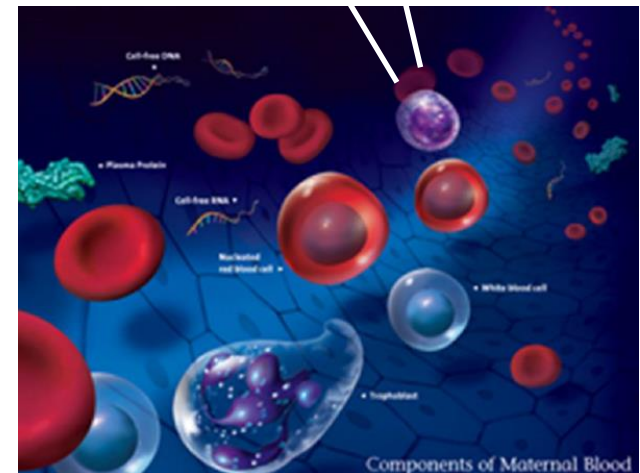
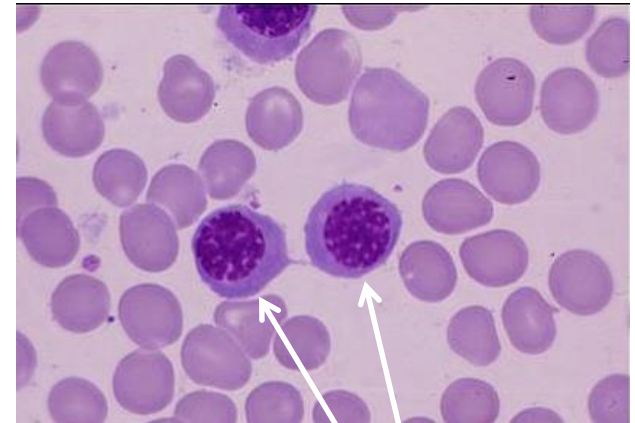
AÏLLAMENT D'ERITROBLASTOS FETALS (6-8 setmanes)

Eritroblastos fetals:

- Són abundants en sang materna.
- No tenen capacitat de proliferació.
- Presenten diversos marcadors de superfície.

Anàlisi d'eritroblastos:

- per PCR (malaltia monogènica)
- per FISH o CGH (aneuploidia, altra anomalia cromosòmica)



Eritroblastos fetals a la sang materna

3.2. METODOLOGIA EN EL DGP. TÈCNIQUES NO INVASIVES

DIAGNÒSTIC PER MATERIAL FETAL PRESENT A LA SANG MATERNA

AÏLLAMENT D'ÀCIDS NUCLEICS CIRCULANTS (CNA) FETALS (7-16 setmanes)

CNA fetal:

- ADN i ARN fetal procedent de trofoblastos apoptòtics de la placenta.
- Aproximadament el 3% de l'ADN lliure plasmàtic matern és fetal.

Anàlisi de CNA fetal per PCR:

- Determinació del sexe.
- Determinació de Rh.



4. CONSELL GENÈTIC. FASES DEL CONSELL GENÈTIC.

PREAVALUACIÓ

*Coneixement del motiu de la consulta.
Cerca d'antecedents familiars (arbre genealògic).
Examen clínic i proves de laboratori.*

DIAGNÒSTIC CLÍNIC

Del consultant i d'altres familiars implicats.

DETERMINACIÓ DEL RISC DE RECURRÈNCIA

Basat en el diagnòstic i anàlisi genealògica.

CONSELL GENÈTIC

Depenent de la naturalesa i conseqüències del trastorn.

Diagnòstic prenatal (si embaràs).

SEGUIMENT

Remissió a altres especialistes.

Valoració clínica continuada.

Suport del conseller genètic.

5. CIRCUMSTÀNCIES EN LES QUALS S'INDICA EL CONSELL GENÈTIC

1. Pares que han tingut un fill previ amb malformacions congènites múltiples, retard mental o una malformació congènita aïllada com ara: defecte del tub neural o llavi leporí més fissura palatal.
2. Persones amb antecedents de trastorns hereditaris com ara: fibrosi quística, síndrome del cromosoma X fràgil, diabetis, etc.
3. En els casos que està indicat el DGP (veure punt 2 d'aquest tema).
4. Consanguinitat (parella consanguínia que vol tenir fills o persones descendents d'avantpassats consanguinis).
5. Exposició de la mare embarassada a teratògens: productes químics, medicaments, tabac, etc.
6. Parella amb avortaments repetits (a partir de 3) o esterilitat.
7. Persona amb diagnòstic recent d'alguna malformació o alteració de tipus genètic.
8. En seguiment de:
 - Individus heterozigots (portadors de malalties recessives).
 - Embarassos amb anomalia detectats per DGP no invasiu (ecografia, proteïnes sèriques, material fetal a sang materna).