

# Curso de actualización docente. Genética básica

## 1. Herencia mendeliana

Dra. Georgina Benavides\*

### Introducción

Desde los tiempos históricos más remotos el hombre ha reconocido la influencia de la herencia, y así por ejemplo, en una tabla Babilónica, de hace 6,000 años se pueden observar pedigrées de caballos. Pitágoras y Aristóteles también señalaron algunos conceptos sobre la herencia; sin embargo no fue hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando Gregorio Mendel hizo el aporte más trascendente describiendo sus observaciones derivadas de la hibridación en plantas. Los experimentos fueron múltiples y uno de los más sencillos fue el que llevó a cabo en *Pisum sativum*; él observó que había dos tipos de plantas; de tallo largo (T) y tallo corto (t) y siempre los descendientes de estos dos grupos respectivos conservan sus características.

Hibridó una planta de tallo largo con una de tallo corto y obtuvo una primera generación a la cual llamó F1 (Filial 1) (esquema 1). Estas plantas F1, eran todas de tallo largo. Al hibridar entre sí estas plantas obtuvo una 2a. generación (F2) y estas plantas eran de tallo largo 75 por ciento y 25 por ciento de tallo corto.

La interpretación de este hallazgo fue la siguiente:

1. El tallo largo (T) era dominante sobre tallo corto.
2. La característica de tallo corto era recesiva en relación al tallo largo.
3. La aparición de cada característica específica está regida al menos por dos "factores" (genes alelos).

Estas observaciones constituyen los fundamentos de la Ley de Mendel o "Ley de la

\* Médico Adjunto del Servicio de Genética, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, UNAM; Hospital General, SSA.

Figura 1

	T + T
F <sub>1</sub>	TTTT
F <sub>2</sub>	TTTT

dominancia y la recesividad". En el esquema 2 conocido como esquema de Punnet se observa que las plantas de tallo largo contienen dos factores (genes) TT de tallo largo y se designan como homocigotas, las plantas de tallo corto son también homocigotas (tt). De la unión de estos genes resultan 4 posibilidades idénticas, con fenotipo tallo largo o sea plantas que contienen un gen de tallo largo (T) y uno de tallo corto es decir heterocigotas.

La generación F2 se ilustra en la figura 3, donde la hibridación de plantas (tt) y (Tt) resulta en 25 por ciento de plantas TT homocigotas para tallo largo, 50 por ciento Tt heterocigotas en tallo largo y 25 por ciento de tallo corto.

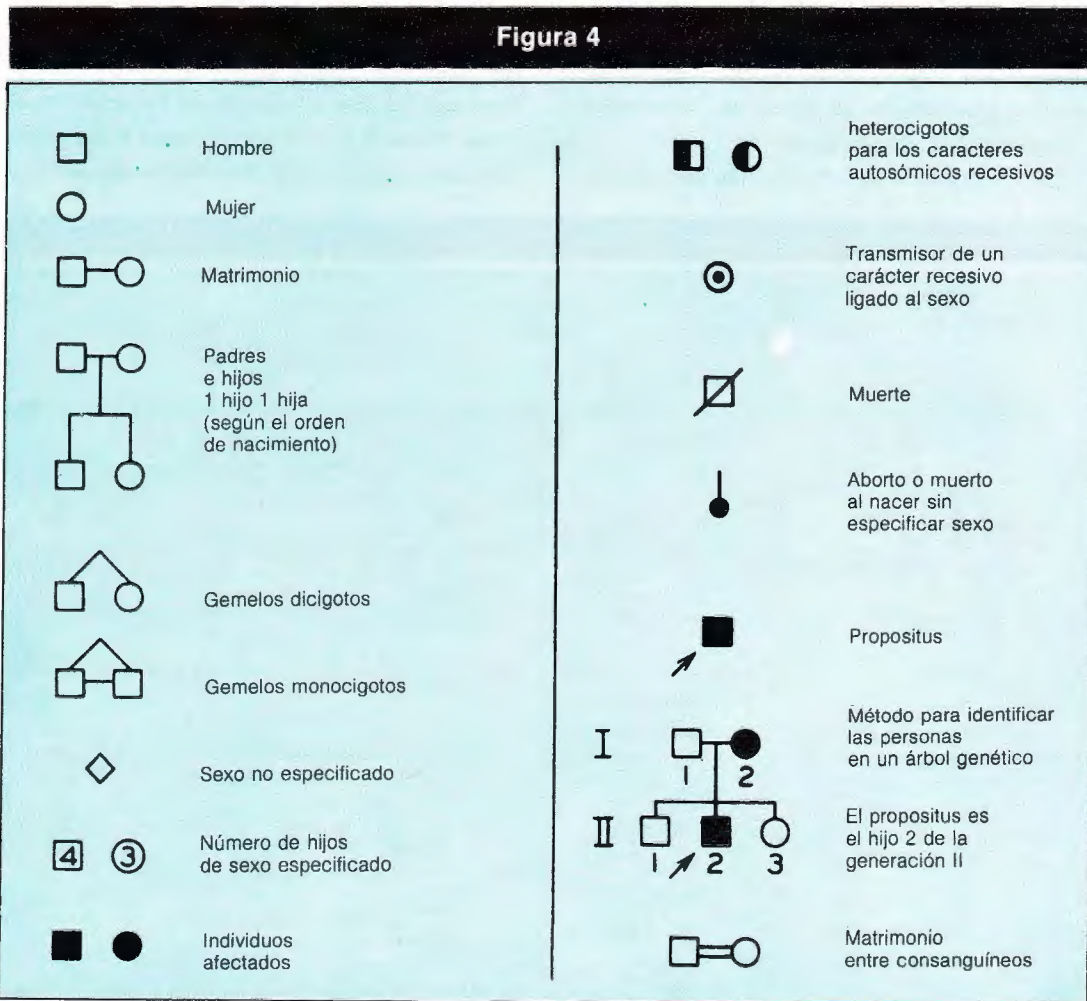
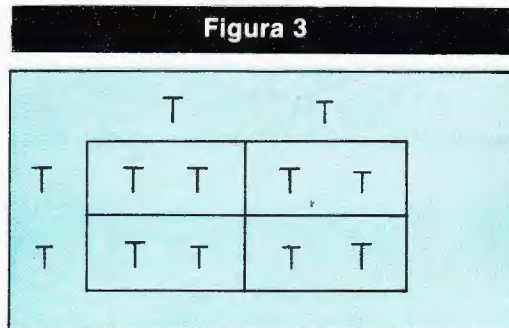
Mendel también hibridó plantas estudiando diferentes características fenotípicas (color, tamaño, etc.) y observó que éstas se transmitían independientemente y enunció su

Figura 2

	T	T = Tallo largo
T	T T	T T
T	T T	T T

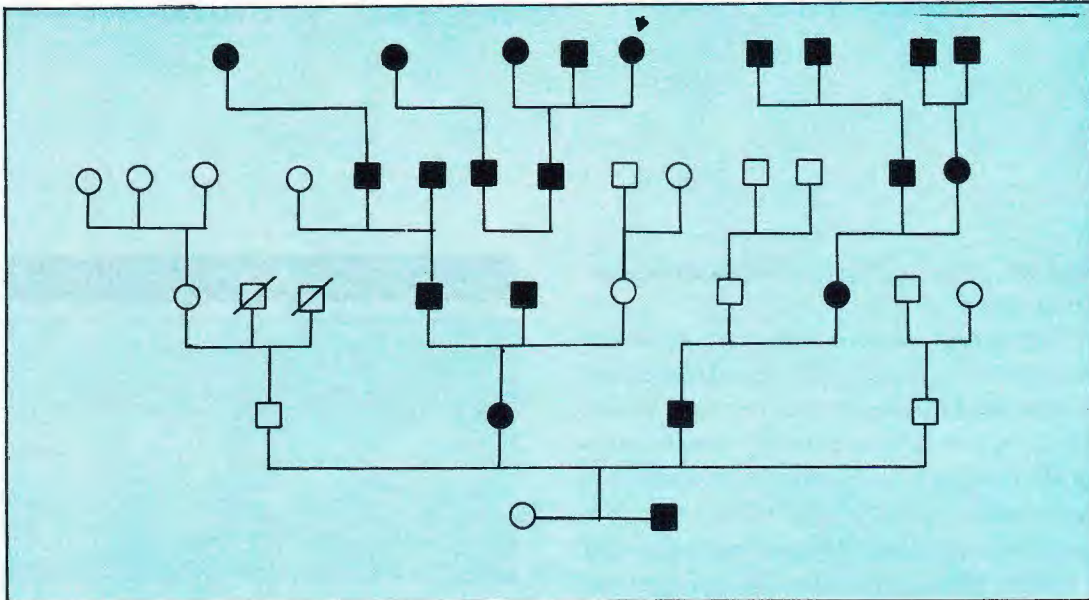
segunda ley de la "segregación independiente de los genes".

También en la especie humana (numerosas) características genóticas están dadas al menos por un par de genes, uno de origen materno y otro de origen paterno; cuando estos genes son iguales se designa al individuo homocigoto y cuando son diferentes se designa como heterocigoto. Algunas características normales de la especie humana, por ejemplo,





**Figura 5.** Arbol genealógico dominante

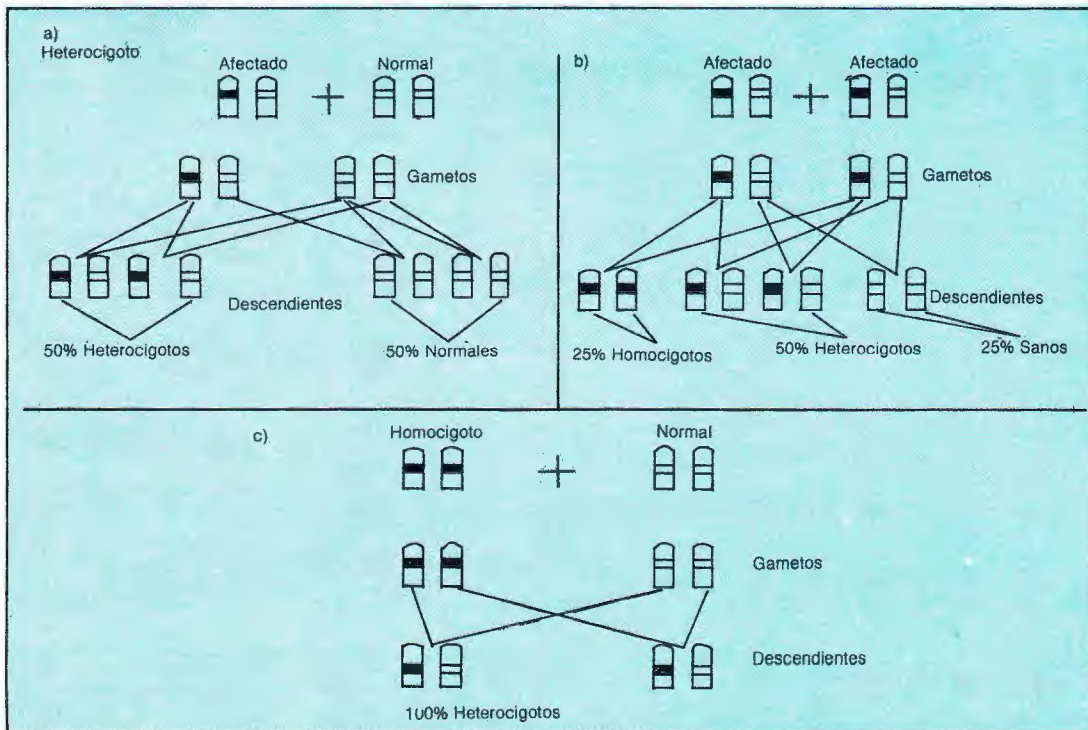


la estatura y la inteligencia, sin embargo no se pueden analizar con este esquema ya que están dadas por más de un par de genes (poligénicas) por otro lado, en varios ejemplos de patología hereditaria se observan claramente los postulados mendelianos.

Las enfermedades hereditarias que siguen

las leyes de Mendel se dividen en dominantes y recesivas. Ambos grupos pueden ser autosómicos (cuando los genes responsables están localizados en cualquiera de los autosomas) o bien ligadas al sexo cuando se localizan en el cromosoma X o en el cromosoma Y; su análisis se hace por medio del estudio de arboles

**Figura 6.** Herencia autosómica dominante



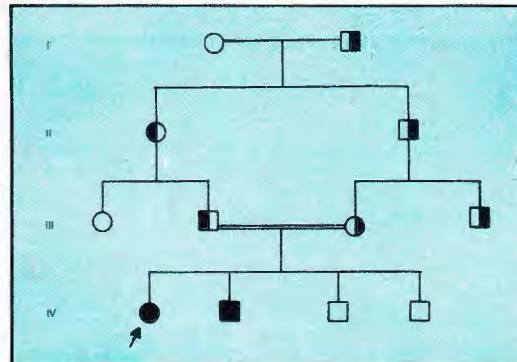
genealógicos y pedigrees. La figura 4 ilustra la simbología más frecuentemente utilizada.

**Herencia autosómica dominante**

Los genes dominantes habitualmente se expresan genotípicamente en heterocigotos, es decir en aquellos individuos que poseen el gen y cuyo homólogo (alelos) es normal. Como se puede observar en la figura 5, que muestra un árbol genealógico de una enfermedad (Ag) dominante, a partir de la generación I donde aparece el 1er. individuo con el gen dominante, éste se transmite sin saltar generaciones y afecta varones y mujeres por igual. En el primer individuo afectado de este A.G. se puede asumir que presentó una neomutación.

En las enfermedades dominantes en general se sabe que el estado homocigoto es letal y los individuos mueren tempranamente. El riesgo estadístico de herencia de un gen dominante se ilustra en el esquema 6. Como se puede observarse la unión de un individuo afectado con un gen dominante con un individuo de la población normal (6a) resultará en el 50 por ciento de individuos heterocigotos afectados

**Figura 7. Arbol genealógico recesivo**



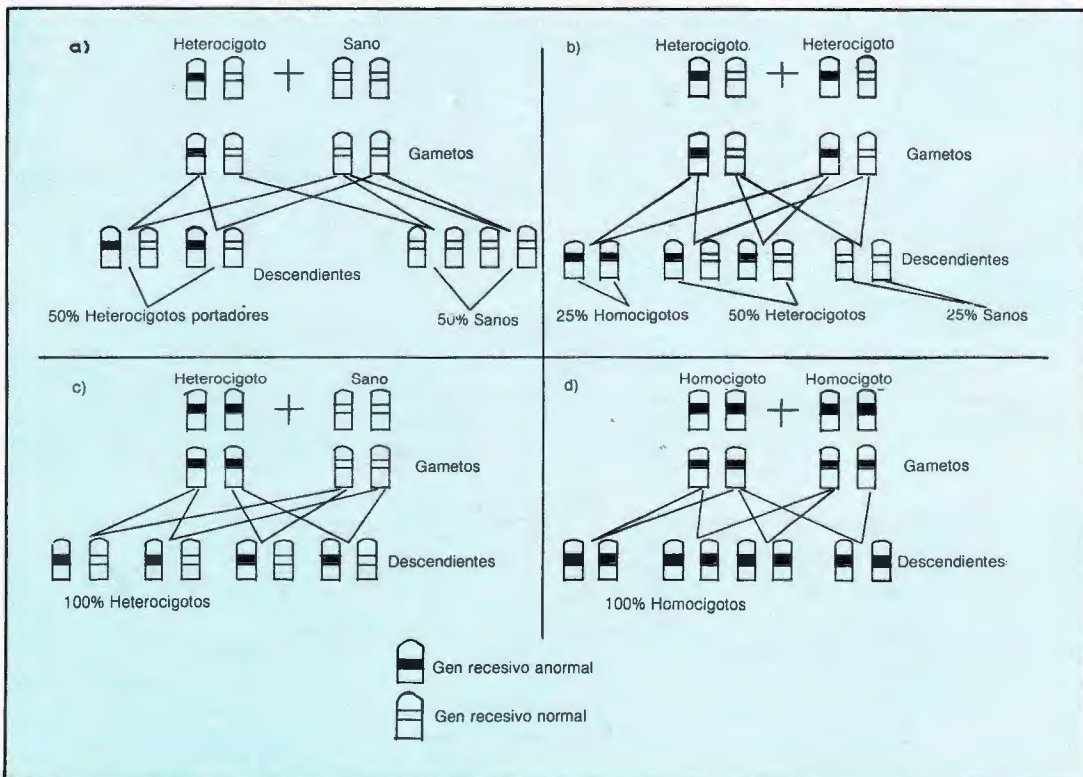
y 50 por ciento de individuos normales independientes del sexo.

El esquema No. 6b ilustra la unión de dos individuos con un gen dominante, como se observa el 25 por ciento de su descendencia será homocigota, el otro 25 por ciento será normal y el 50 por ciento restante serán heterocigotos afectados.

**Variación en la expresión de genes dominantes**

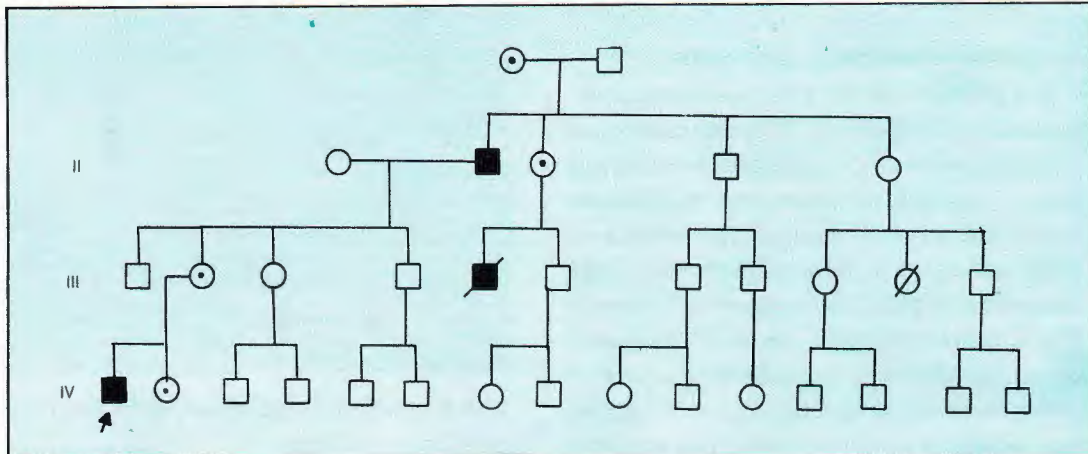
Si bien las características de genes domi-

**Figura 8. Herencia autosómica recesiva**





**Figura 9.** Arbol genealógico, herencia recesiva ligada al X



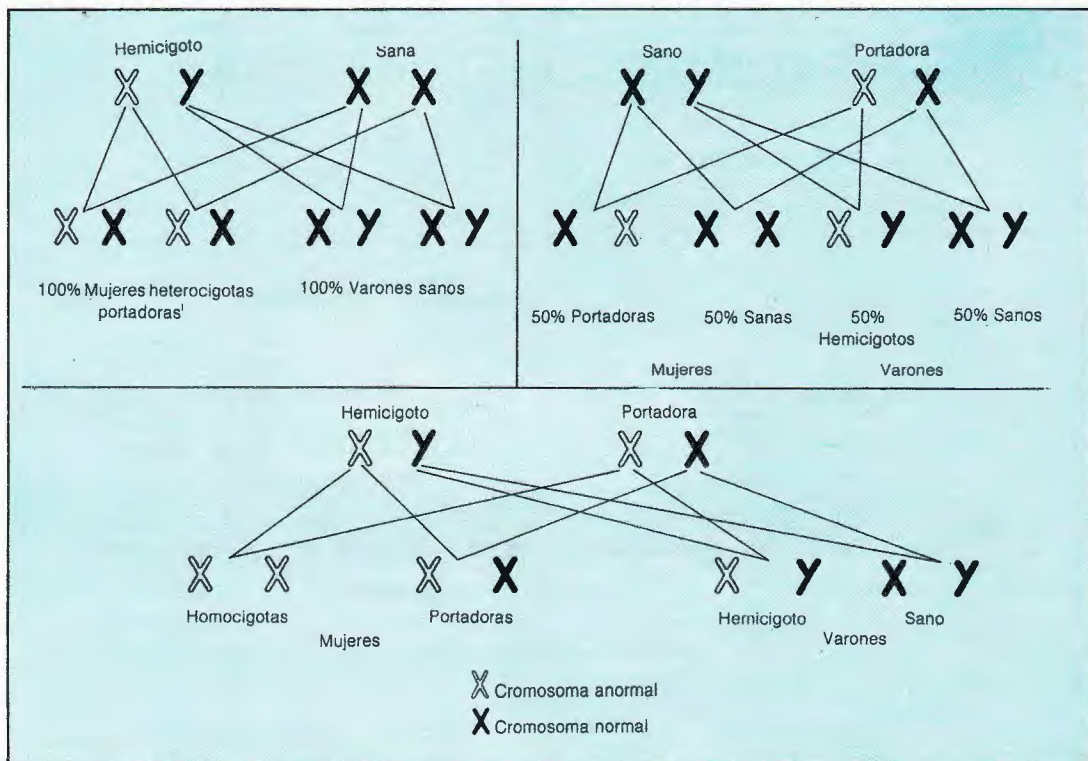
nantes antes mencionadas son bastante constantes, existen algunas variaciones en la expresión de los mismos.

La falta de penetrancia de un gen dominante es aquella circunstancia en la que un individuo no tiene expresión fenotípica, pero lo transmite a sus descendientes. Evidentemente esta observación siempre se hace retrospectivamente; es decir, cuando ya ha ocurrido que un individuo normal tiene varios hijos afecta-

dos con un gen dominante o bien cuando tiene un progenitor afectado y aún siendo sano transmite a su descendencia el gen del progenitor. En este sentido la penetrancia es un fenómeno todo o nada ya que si hay manifestaciones clínicas aunque sean mínimas de enfermedad se dice que el gen fue penetrante y si no se demuestra ninguna se dice que el gen no fue penetrante.

El término penetrancia también suele em-

**Figura 10.** Herencia recesiva ligada al cromosoma X



pllearse cuantitativamente en términos de porcentajes. Así, si un gen dominante se expresa fenotípicamente en una familia en todos aquellos que tienen el gen se dice que la penetrancia es del 100 por ciento. Si sólo se expresara en 3 de 4 individuos poseedores de un gen se diría que tiene una penetrancia del 75 por ciento.

Otra característica de los genes dominantes es su Expresividad Variable aún dentro de una misma familia; un ejemplo de este fenómeno podría ser el síndrome de Marfán que presenta alteraciones oculares (ectopia lentis, miopía) alteraciones cardíacas (necrosis de la capa media de la aorta) y alteraciones esqueléticas (huesos largos y adelgazados, aracnodactilia). Es frecuente observar que en una misma familia este síndrome presenta expresión variable, y se observa que algunos pacientes no presentan ectopia lentis, o bien no presentan cardiopatía, aunque si otras manifestaciones del padecimiento.

Estas dos características, la falta de penetrancia y la expresividad variable son los responsables del salto de generaciones de algunos árboles dominantes, y su causa exacta se desconoce. Resulta evidente que la expresión de un gen depende de la interacción del mismo con el resto de información genética de un individuo heredada de un padre y la madre.

También el medio ambiente puede modificar esta expresión, incluyendo necesariamente el que rodea a un embrión. Después del nacimiento pueden incluir numerosos factores, químicos, físicos, así como la atmósfera intelectual emocional y cultural en que se desarrolla el individuo. Parecería que todos estos factores genéticos y medioambientales son los responsables de la expresión variable de los genes.

### Herencia autosómica recesiva

Habitualmente un carácter transmitido en forma autosómica recesiva se expresa fenotípicamente sólo en individuos homocigotos, quienes han recibido de cada uno de sus progenitores (heterocigotos obligados) un gen recesivo. La figura 7 ilustra un árbol genealógico de una enfermedad recesiva donde se observa que la característica salta generaciones,

afecta varones y mujeres por igual, y hay consanguinidad entre los progenitores, lo cual es un dato frecuentemente observado que aumenta el riesgo de aparición de enfermedades recesivas.

También se señalan en este árbol genealógico individuos heterocigotos para un gen recesivo que se ilustran con una figura coloreada a la mitad. La detección de individuos heterocigotos para genes recesivos requiere de uso de metodología de laboratorio ya que habitualmente no tienen alteraciones fenotípicas. Por ejemplo, en familias con anemia de células falciformes (drepanocitosis) el uso de electroforesis de hemoglobina permite detectar Hbs además de la Hb normal en los heterocigotos. También en la mayor parte de los errores congénitos del metabolismo (galactosemia, fenilcetonuria) se puede observar que en los individuos afectados no hay actividad normal de la enzima involucrada y en los heterocigotos se encuentran niveles intermedios de dicha enzima.

La figura 8a ilustra la unión de un individuo portador (heterocigoto) para un gen recesivo con un individuo normal, como se observa, el 50 por ciento de descendientes serán portadores (heterocigotos) fenotípicamente normales, y el 50 por ciento restante serán genotípica y fenotípicamente normales. El esquema 8b, ilustra un ejemplo de la unión de dos portadores, los cuales tendrán 25 por ciento de descendientes afectados (homocigotos), 50 por ciento de heterocigotos, y el 25 por ciento restante genotípica y fenotípicamente sanos. El esquema 8c ilustra la unión de un individuo homocigoto (afectado) por un gen recesivo que se une con un individuo normal, donde observamos que el 100 por ciento de sus descendientes serán heterocigotos fenotípicamente normales.

### Herencia ligada a los cromosomas sexuales

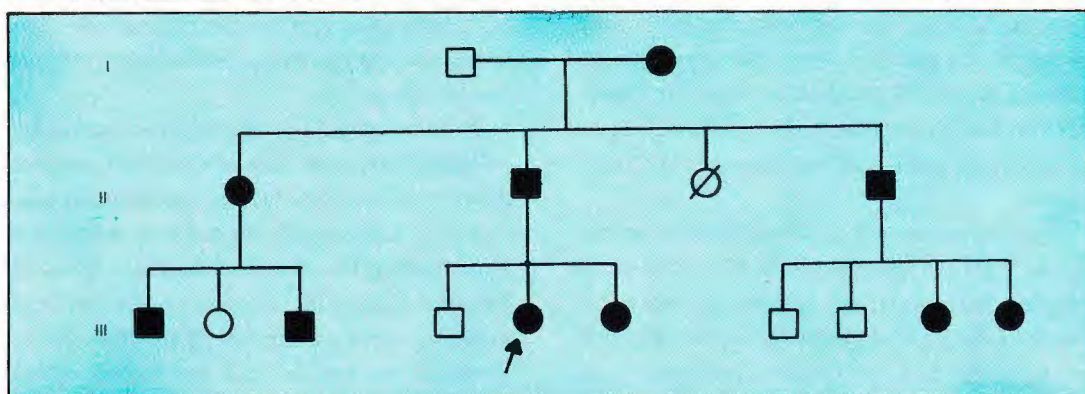
La herencia ligada al sexo, dominante o recesiva, puede estar localizada en el cromosoma X o en el cromosoma Y.

#### *Herencia recesiva ligada al cromosoma X*

En la herencia ligada al cromosoma X el



**Figura 11.** Arbol genealógico, herencia dominante ligada al X



gen afectado se encuentra localizado en este cromosoma; las mujeres son las transmisoras de la enfermedad (figura 9) y se designan como portadoras sanas (heterocigotas con un cromosoma X normal y el otro cromosoma X con el gen anormal). Como se observa sólo los varones padecen la enfermedad (hemicigotos) ya que si reciben el cromosoma X afectado de la madre, aunque éste sea recesivo se manifiesta puesto que en el varón la fórmula cromosómica sexual incluye un solo cromosoma X además del cromosoma Y, que aparentemente no contiene todos los genes alelomorfos correspondientes al X. El ejemplo clásico de enfermedad recesiva ligada al X es la hemofilia tipo A. En el esquema 10 se ilustran los diferentes riesgos de recurrencia para estos genes. La unión de un varón afectado con hemofilia con una mujer sana (10a) resultará en 0 por ciento de varones afectados y 100 por ciento de mujeres heterocigotas (portadoras). Si la unión incluye a una portadora con un varón sano (10b) el 50 por ciento de los descendientes varones serán hemicigotos (afectados) y el 50 por ciento restante serán sanos.

Respecto a las mujeres el 50 por ciento serán portadoras y el 50 por ciento restante sanas. De la unión de un varón afectado con una mujer portadora (10c) el 50 por ciento de descendientes femeninas serán homocigotas y por lo tanto manifestarán en forma completa la enfermedad. En referencia a los varones, 50 por ciento de ellos serán hemicigotos afectados y 50 por ciento sanos. Como se sabe, si bien las mujeres tienen dos cromosomas X, uno de origen materno y otro de origen pater-

no, durante la vida embrionaria temprana uno de estos cromosomas se inactiva en las células y esta inactivación persiste en todos los descendientes de esa célula; parecería que esta inactivación es el azar y normalmente no hay selectividad para uno u otro cromosoma, de tal suerte que las mujeres son "mosaicos" ya que en algunos tejidos tienen activo el cromosoma X paterno y en otro el cromosoma X materno.

#### *Herencia dominante ligada al cromosoma X*

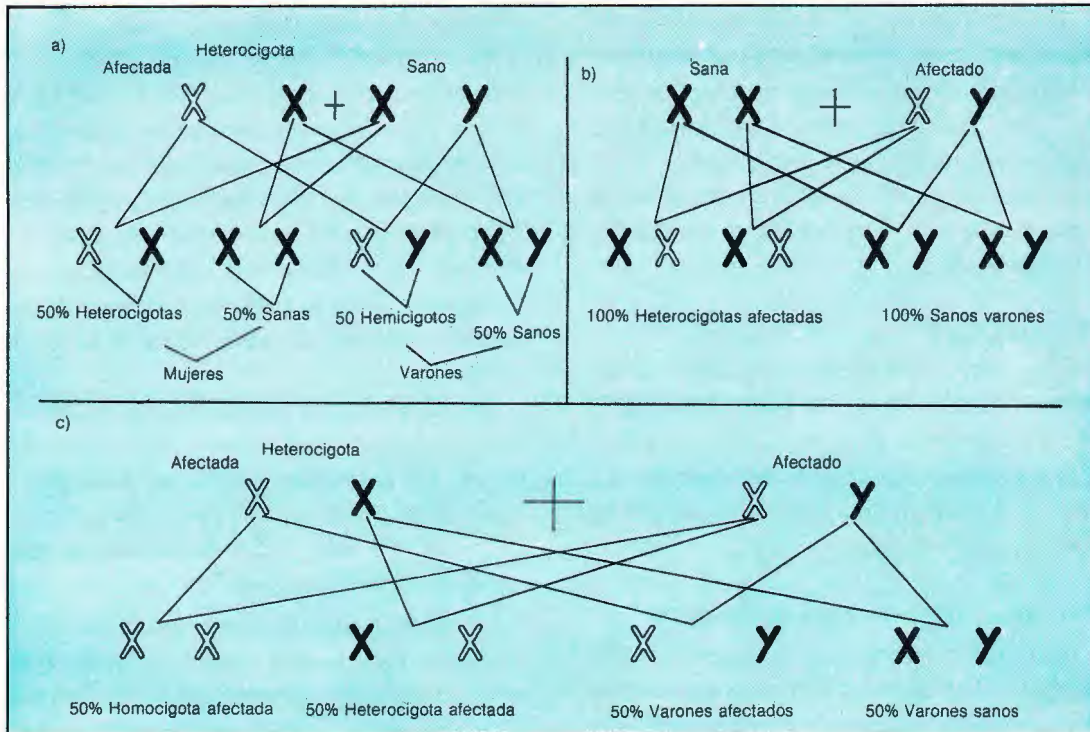
Existen pocos padecimientos genéticos con este patrón hereditario; un ejemplo de ellos es el raquitismo resistente a la vitamina D. Como se observa en la figura 11 el padecimiento se transmite a varones y mujeres aunque en general en estas últimas la enfermedad es más grave. Como se observa en la figura 12. La unión de mujer afectada con un varón normal (12b) resultará en 50 por ciento de mujeres afectadas, 50 de sanas, 50 por ciento de varones afectados y el resto sanos.

En cambio de la unión de un varón afectado con una mujer sana resultará en 100 por ciento de mujeres afectadas y 0 por ciento de varones afectados.

#### **Herencia holandrica**

La herencia ligada al cromosoma Y es aquella en la que un varón afectado hereda al 100 por ciento de sus descendientes varones el gen y al 0 por ciento de descendientes mujeres (figura 13). Existen escasos ejemplos de este tipo de herencia en el humano (hipertricosis auricular, ictiosis, etc.).

Figura 12. Herencia dominante ligada al X



**Condominancia**

El fenómeno de condominancia se puede ilustrar con la herencia dos grupos sanguíneos por ejemplo, un individuo de grupos sanguíneo MN tienen dos genes, uno M y otro N, y ambos se expresan fenotípicamente (serológicamente) y por ello, se les llama condominantes (expresión fenotípica completa de un par de alelos en estado heterocigoto).

**Alelos múltiples**

Cuando existen más de dos alelos posibles

para un solo locus se habla de lelismo múltiple. El grupo sanguíneo ABO ilustra este fenómeno, ya que un mismo locus puede estar ocupado por varios alelos (A1, A2, A3, B1, 0) de tal forma que los genotipos posibles son múltiples también).

**Genes ligados**

La segunda ley de Mendel dice que los genes se segregan independientemente unos de los otros; sin embargo, existen algunas excepciones a esta regla, como son el sistema de grupo

Figura 13

