

## Enfermedades con herencia mendeliana

*Sandra Castro Arjona, Lidia Garrido Garrido  
Gloria Garrido Pareja, Tania Machuca Aceituno*

IES Antonio de Mendoza. Alcalá la Real

Sobre la salud de las personas influyen diversos aspectos como el medio ambiente, sus hábitos de vida o su entorno socio sanitario. A estos hay que añadir un componente hereditario, es decir, una tendencia a recibir determinadas enfermedades de los progenitores. Estas son las enfermedades hereditarias y los pilares básicos para el conocimiento de la forma en la que se transmiten fueron aportados por un monje austríaco, Gregor Mendel, quien dedujo las leyes de la herencia a partir de experimentos en los que cruzaba guisantes. Hoy día se sabe que las enfermedades hereditarias responden a diversos mecanismos; sin embargo, dado lo que estudiamos en la asignatura de Biología y Geología, nos vamos a limitar a hacer una revisión a partir de la información que nos ofrece Internet de algunas de las enfermedades que siguen los patrones de la herencia que dedujo Mendel, incluyendo también las que están asociadas a anomalías en la forma o en el número de los cromosomas que contienen los seres humanos.

Como ya hemos comentado, Mendel dedujo las leyes de la herencia a partir de experimentos en los que cruzaba guisantes y estudiaba como se transmitían los caracteres de una generación a otra. Éstas se describen a continuación.

La primera ley de Mendel establece que cuando se realiza el cruce entre dos individuos de la misma especie pertenecientes a dos variedades o razas puras, todos los híbridos de la primera generación filial son iguales en su fenotipo y genotipo. En estos cruces se llama dominante a la alternativa que siempre se manifestaba en la descendencia y recesiva a la que quedaba oculta. Hoy sabemos que cada carácter está regulado por un gen que puede mostrar diversas alternativas, a cada una de las cuales se le denomina alelo. Existen, por tanto, alelos dominantes y alelos recesivos. Cada individuo tiene dos copias de cada gen; en el caso de que ambas sean idénticas se habla de un organismo homocigótico; en el caso de que sean diferentes se trata de un heterocigoto. En este cruce, los organismos parentales serían homocigóticos y los descendientes, heterocigóticos.

La segunda ley de Mendel dice que cuando cruzamos entre si dos individuos de la primera generación filial, entre los individuos de la segunda generación filial aparecen caracteres de la generación parental que habían permanecido ocultos en la primera generación filial. Eso es debido a que las alternativas de los caracteres, los alelos, se transmiten independientemente uno de otro al formar los gametos,

La tercera ley de Mendel postula que cuando se cruzan individuos que difieren en dos caracteres, cada uno de ellos se transmite independientemente del otro cumpliendo



Figura 1. Gregor Mendel, descubridor de las leyes de la herencia.

las leyes anteriores. Dicho de otro modo, cada par de alelos que controla un carácter se transmite independientemente de cualquier otro par de alelos.

Las leyes de Mendel quedaron olvidadas hasta que fueron descubiertas simultáneamente por tres investigadores, DeVries, Tshermak y Correns a principios del siglo XX. Posteriormente, Morgan y Hunt establecieron las bases de la teoría cromosómica de la herencia, que establece que los genes se encuentran en los cromosomas. Sus experimentos dieron a conocer una nueva forma de herencia, la herencia ligada al sexo.

Todas estas teorías constituyen la base de la genética clásica y desde esta perspectiva se van a describir distintas enfermedades que siguen patrones de herencia dominante, recesiva o ligada al sexo. Se va a complementar esta visión genética de la enfermedad con algunas alteraciones debidas a anomalías en los cromosomas, bien en número o en la morfología de los mismos. Pero antes de pasar a ello es necesario aclarar algunos conceptos.

Los seres humanos tenemos 46 cromosomas en nuestras células que se agrupan en 23 parejas de cromosomas homólogos. De éstas, 22 parejas son autosomas y la restante constituye los cromosomas sexuales. En la especie humana, un individuo que presenta dos cromosomas sexuales iguales (XX) es una mujer, mientras que si sus cromosomas son diferentes (XY) se trata de un hombre. Como ya sabemos, los genes están situados en los cromosomas, luego si los cromosomas se organizan por parejas, uno recibido de nuestro padre y el otro de nuestra madre, de cada gen tendremos dos copias o alelos como decíamos antes.

Cuando un gen presenta varios alelos se pueden dar distintas relaciones entre ellos. Decimos que un alelo es dominante cuando se expresa tanto en homocigosis como en heterocigosis; por el contrario, es recesivo cuando se expresa únicamente en homocigosis; es decir, solo expresa su carácter cuando tiene los dos alelos iguales.

En los seres humanos, el sexo está determinado por la pareja de los cromosomas sexuales. Estos son muy diferentes, de manera que solo contienen los mismos genes en una pequeña porción; el cromosoma Y está casi en su totalidad vacío de genes. Esto hace que los genes que están situados en la zona que no es común se hereden de una manera especial; en el caso de los situados en el cromosoma X, su alteración causa enfermedades que transmiten a mujeres y se padecen por los hombres y que están ligadas al sexo.

## Enfermedades autosómicas dominantes

Sólo se necesita una copia mutada del gen para que la persona resulte afectada. Si uno de los progenitores tiene la enfermedad y es heterocigótico y el otro normal, la mitad de sus hijos podrá estar afectado. Si es homocigótico, todos lo estarán.

Un ejemplo es la enfermedad de Huntington, un trastorno neuropsiquiátrico cuyos síntomas suelen aparecer hacia la mitad de la vida de la persona (entre los 30 y los 50 años) aunque puede hacerlo antes. Provoca una degeneración neuronal constante, progresiva e ininterrumpida hasta llevar a la demencia y a la muerte. El rasgo externo más característico es el movimiento exagerado de las extremidades, la aparición de muecas repentinas y la adopción de posturas dolorosas.

Otra enfermedad autosómica dominante es el síndrome de Marfán, una enfermedad rara del tejido conectivo que afecta a distintos órganos que incluyen el esqueleto, pulmones, ojos, corazón y vasos sanguíneos. Se caracteriza por un aumento inusual de la longitud de los miembros.

Esta enfermedad se asocia a un gen situado en el cromosoma 15 que codifica una proteína llamada fibrina, que es esencial para la formación de fibras elásticas del tejido conectivo. Sin el soporte estructural de las fibras elásticas, muchos tejidos presentan una debilidad que puede conducir a distintas consecuencias dependiendo del órgano al que afecten

## Enfermedades autosómicas recesivas

Puesto que son recesivas, para que se manifiesten se necesitan dos copias del gen mutado en el genoma de la persona afectada. Se transmiten por los cromosomas no sexuales o autosomas. En el caso de que los padres no padezcan el trastorno, es necesario que sean heterocigóticos para que lo puedan transmitir a la descendencia. En este caso, la probabilidad de que dos personas heterocigóticas para una enfermedad autosómica recesiva tengan un hijo afectado es de un 25%.

Un ejemplo de enfermedad autosómica recesiva es la fenilcetonuria (PKU). Es una enfermedad caracterizada por la carencia de un enzima (la fenilalanina hidroxilasa) que impide la metabolización de un aminoácido, la fenilalanina. Sin este enzima, la fenilcetonuria se acumula en el cuerpo ocasionando daños en el sistema nervioso.

La fenilalanina interviene en la producción del pigmento melanina, por lo que las personas afectadas tienen la piel, los ojos y el pelo más claro que las personas que no padecen la enfermedad. Otros síntomas pueden ser el retraso mental, la hiperactividad, movimientos espasmódicos y temblores, etc. Cuando la enfermedad no se trata o no se evita la ingestión de alimentos con fenilalanina se puede producir olor a moho en el aliento, la piel o la orina.

## Enfermedades ligadas al sexo

Como ya se ha comentado, las alteraciones de aquellos genes que van situados en los cromosomas sexuales pueden manifestar una forma de herencia particular. A diferencia de los autosomas, cuyas parejas de cromosomas tienen los mismos genes y en el mismo orden, en los cromosomas sexuales no tienen la misma información genética, salvo en una pequeña porción de los mismos, la zona que se aparea en la meiosis.

En general, el término “ligado al sexo” se suele referir a alelos recesivos ligados al cromosoma X; sin embargo, como veremos más adelante también existen enfermedades causadas por alelos dominantes situados en este cromosoma. Las enfermedades causadas por alelos recesivos generalmente se presentan solamente en los hombres puesto que sólo tienen un cromosoma X, y un solo alelo para este gen; si está afectado causará la enfermedad. El cromosoma Y no contiene la mayoría de genes del cromosoma X y por ello no protege al hombre; Los ejemplos más conocidos son la hemofilia (la incapacidad de la sangre para coagularse) o el daltonismo (también conocido como ceguera a los colores). Si alguno de los genes situado en el cromosoma Y resultase afectado la enfermedad se transmitirá únicamente por los varones; a estos genes se les denomina holándricos.

La distrofia muscular de Duchenne es una miopatía de origen genético que ocasiona la destrucción del músculo estriado con herencia ligada al sexo. Este tipo de enfermedades suele comenzar en las edades infantiles y se caracterizan por una atrofia progresiva de los músculos, pérdida de reflejos, etc. Son enfermedades progresivas que terminan con graves limitaciones o con la muerte.

También ligada al cromosoma X está la enfermedad de Kennedy, un trastorno neuromuscular progresivo que se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras, lo que da lugar a debilidad muscular en las extremidades, atrofia muscular, atrofia en la lengua y en el mentón que se manifiestan en alteraciones al tragar y la hablar. Los hombres afectados muestran a menudo ginecomastias, atrofia testicular y fertilidad reducida debido a la insensibilidad a los andrógenos. Muchos sufren también diabetes.

Otro síndrome ligado al sexo es el de Lesch-Nyhan. Las personas con esta enfermedad carecen de la enzima que el cuerpo necesita para reciclar las purinas (un tipo de bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos). Sin ella, los niveles de ácido úrico se acumulan en el cuerpo, lo que provoca hinchazón en las articulaciones y formación de cálculos renales y vesicales. Los hombres afectados muestran un retraso en el desarrollo motor que da lugar

a movimientos extraños. También hay un comportamiento autodestructivo, caracterizado por morderse las yemas de los dedos y los labios. No se sabe cómo la deficiencia del enzima causa estos problemas. Afecta a una de cada 380.000 personas.

El Síndrome del X-Frágil, también conocido como Síndrome de Martin-Bell, es un trastorno hereditario dominante ligado al sexo. Ocasiona retraso mental, pudiendo ser éste de moderado a severo. Afecta tanto a varones como a mujeres, si bien hay diferencias en las manifestaciones y en la incidencia del mismo, estando esta diferencia entre sexos relacionada con la causa genética del síndrome. Ésta es un tipo de mutación conocido como expansión de repeticiones de trinucleótidos, que supone el incremento en la descendencia del número de repeticiones de tres bases del ADN. Cuando éstas superan las 230 repeticiones, aparece el síndrome. El nombre viene del aspecto que presenta el cromosoma X afectado cuando se prepara siguiendo unas técnicas determinadas: muestra una sección adelgazada por donde parece que se va a romper. *In vivo* no se observa.

Los rasgos de esta enfermedad son retraso mental, aumento del volumen testicular (macroorquidismo) y la forma del rostro es más alargada de lo habitual; su frente es amplia, con cejas prominentes, orejas largas, articulaciones laxas y pies planos. Psíquicamente, se puede manifestar la hiperactividad y el autismo. Presentan dificultades en el uso del lenguaje y aprendizaje, por ejemplo, de las matemáticas. El tratamiento de los pacientes es complejo y su efectividad está bastante limitada. Los niños afectados por el síndrome suelen requerir terapia del lenguaje y ocupacional. Los varones en particular tienen problemas significativos de integración sensorial. Mejorar la concentración y disminuir la agresividad si está presente, son los objetivos principales en la niñez.

## Trastornos relacionados con anomalías cromosómicas

Cada especie se caracteriza por un número constante de cromosomas. En la especie humana el número diploide es de 46 cromosomas, 22 parejas de autosomas y una de cromosomas sexuales. Cualquier modificación, bien del número total de cromosomas o bien de la estructura de alguno en particular, dará lugar a manifestaciones patológicas.

Las anomalías estructurales hacen referencia a cambios en la morfología de los cromosomas y pueden estar causadas por la duplicación de fragmentos del cromosoma, su pérdida o delección, al cambio de posición o traslocación o a la inversión del orden de los genes en un fragmento del mismo. En todos estos casos se trata de roturas y reorganizaciones de los cromosomas; si son muy importantes pueden ser incompatibles con la vida; en otros casos dan lugar a determinadas patologías. Ejemplos de estos trastornos son los síndromes de Prader-Willi y Angelman, debido a delecciones.

Las alteraciones numéricas son cambios que afectan al número de cromosomas. Cuando existe uno o más juegos completos se habla de euploidías, monoploidías en el caso de que solo exista un juego y poliploidías si existen varios. Si a la dotación genética le falta un cromosoma en particular se habla de monosomía, mientras que si de algún par hay un cromosoma adicional se habla de trisomía; a estos casos se les conoce conjuntamente como aneuploidías.

Las anomalías cromosómicas más frecuentes que se encuentran en los recién nacidos son las trisomías, presencia de un cromosoma de más. Esto es debido a que las monosomías, salvo en el caso del síndrome de Turner, son incompatibles con la vida dado que suponen la pérdida de alelos. La trisomía más frecuente es el síndrome de Down, caracterizada por la presencia de tres cromosomas del par 21. Las que afectan a los cromosomas sexuales tiene menos repercusión fenotípica y suelen afectar a la fertilidad. Las aneuploidías más frecuentes de los cromosomas sexuales son los síndromes de Klinefelter y el citado síndrome de Turner.

### **Alteraciones estructurales: Los síndromes de Prader-Willi y Angelman**

Ambos síndromes se deben a una deleción, es decir, a un pérdida de un fragmento cromosómico en un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 15. La diferencia entre ellos depende de de quién se hereda el cromosoma afectado, si del padre o de la madre. Es lo que se conoce como un caso de impronta genética. Si la pérdida está en el cromosoma heredado del padre se produce el síndrome de Prader-Willi; si es en el materno se da el de Angelman.

Los individuos con el síndrome de Prader-Willi tienen obesidad, disminución del tono muscular, deficiencia mental y una baja producción de hormonas por las glándulas sexuales. Son característicos los ojos en forma de almendra y anomalías esqueléticas. Los niños afectados por esta enfermedad presentan una ansiedad incontrolable por la comida y harán cualquier cosa para obtenerla.

Las personas que padecen el síndrome de Angelman muestran deterioro del lenguaje, trastornos del equilibrio, conducta hipermotora, trastorno de atención, retraso mental, aplanamiento de la nuca, lengua saliente, boca ancha y mentón prominente, babeo y trastorno de sueño.

### **Alteraciones numéricas de los autosomas**

Las alteraciones que afectan al número de cromosomas también se suelen llamar mutaciones genómicas. El caso más frecuente es la aneuploidía, que se da cuando un individuo presenta algún cromosoma de más o de menos en relación a su condición diploide normal. Estas anomalías se deben a fallos en la meiosis como la no disyunción, es decir la separación incorrecta de los cromosomas o las cromátidas en la meiosis, el proceso mediante el cual se forman los gametos. Quizá la trisomía más conocida, por frecuente y compatible con la vida es el síndrome de Down, caracterizada por la existencia de tres cromosomas 21. Hay otras menos conocidas de las que hablamos a continuación.

El Síndrome de Patau se debe a una trisomía que resulta de la presencia de un cromosoma 13 suplementario. Se suele asociar con una no disyunción meiótica materna. Los afectados mueren poco tiempo después de nacer, la mayoría antes de los 3 meses. El feto presenta un retraso en el desarrollo, anomalías en el sistema nervioso, retraso mental, aumento del tamaño del riñón y alteraciones cardíacas, en los miembros o en el abdomen. La principal alteración afecta al sistema nervioso central aunque también aparecen malformaciones cardíacas, renales y faciales, además de serios problemas de crecimiento. Los niños suelen presentar labio leporino, malformación del cráneo y complicaciones en las extremidades.

No existe tratamiento para este síndrome; el único modo de prevenirlo es haciendo un estudio cromosómico cuando la madre está embarazada. En el caso de que se haya dado un nacimiento así en una familia es recomendable el asesoramiento genético ante un nuevo embarazo.

El Síndrome de Edwards es una trisomía humana que se caracteriza por la presencia de un cromosoma adicional en el par 18. La frecuencia aumenta cuando la edad materna es superior a 35 años, aunque puede aparecer en embarazos de mujeres jóvenes. Los síntomas de esta enfermedad suelen ser: frente estrecha, cortas orejas, bajas y malformadas, cuello alado, esternón corto, areolas separadas, pelvis estrecha, dislocación de caderas y dedos sobrepuestos. Además aparecen anomalías cardiovasculares, cardíacas y renales.

El índice de supervivencia de esta enfermedad es extremadamente bajo; casi la mitad de los bebés mueren antes del nacimiento y, del resto, la mayoría muere en su primer año de vida. Ha habido casos en los que los niños han sobrevivido a los 10 años de edad.

### Alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales

El síndrome de Klinefelter afecta a los hombres y ocasiona hipogonadismo. Los afectados presentan un genotipo XXY, es decir, presenta un cromosoma X supernumerario, lo que provoca un fallo testicular primario que da lugar a infertilidad. A pesar de que la frecuencia relativa de esta trisomía es elevada, se estima que la mitad de los fetos concebidos con esta alteración numérica abortan de manera espontánea. Entre sus manifestaciones están la talla elevada, una mayor acumulación de grasa subcutánea, alteraciones dentarias y malformaciones en los genitales. Otros rasgos que definen este síndrome son un retraso en el lenguaje, en la lectura y en la comprensión, lentitud y apatía. Pueden aparecer casos con falta de autoestima y con homosexualidad.



Figura 2. Cariotipo de un hombre con síndrome de Klinefelter (XXY) y de una mujer con síndrome de Turner (X0).

El síndrome de Turner o monosomía X es una enfermedad genética caracterizada por la presencia de un solo cromosoma X; fenotípicamente son mujeres ya que carecen de un cromosoma Y. En algunos casos, la falta del cromosoma X que no afecta a todas las células del organismo, sino a determinadas; a esta condición se denomina mosaicismo. La ausencia del segundo cromosoma X es responsable de la falta de desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Esto hace que las estas mujeres tengan un aspecto infantil y sean infértiles. Además, suelen tener baja estatura (se suelen tratar con hormona de crecimiento), piel del cuello ondulada, desarrollo retardado, ausencia de la menstruación, estrechamiento de la aorta y anomalías de los ojos y huesos. La condición se diagnostica bien al nacer, debido a las anomalías que pueden presentar, o en la pubertad, cuando existe ausencia o retraso de la menstruación. Puede haber otras complicaciones como cataratas, artritis, diabetes, obesidad, hipertensión o anomalías renales. Es frecuente la disgenesia gonadal, es decir, la ausencia de ovarios. En su lugar presentan tejido conjuntivo. Por esta razón, no desarrollan caracteres sexuales secundarios y suelen recibir estrógenos para promover su desarrollo y evitar otros problemas como los que tienen las mujeres al alcanzar la menopausia.

### Referencias en Internet

- [http://es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome\\_de\\_Marfan](http://es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Marfan)
- [http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad\\_de\\_Huntington](http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Huntington)
- [http://www.umm.edu/esp\\_ency/article/002051.htm](http://www.umm.edu/esp_ency/article/002051.htm)
- <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2005/10/28/neurocienciadudasypreguntas/1130514154.html>
- [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=481](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=481)
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001655.htm>
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001166.htm>
- [http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad\\_hereditaria](http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_hereditaria)
- <http://es.wikipedia.org/wiki/Anemia>
- <http://es.wikipedia.org/wiki/Fenilcetonuria>