BASES GENÉTICAS DE LAS ENFERMEDADES

1. CLASIFICACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS GENÉTICAS

2. BASES MOLECULARES DEL CAMBIO MUTACIONAL

3. TIPOS DE MUTACIONES Y EJEMPLOS

1. CLASIFICACIÓN DE LAS PATOLOGÍAS GENÉTICAS

Enfermedad genética heredada : el desorden es causado por la repentina aparición de una forma mutada de un gen en una célula germinal (óvulo o espermio), por lo tanto los cambios son heredados a los descendientes.

Desórdenes monogénicos (Mendelianos)
Anormalidades cromosómicas
Desórdenes multifactoriales

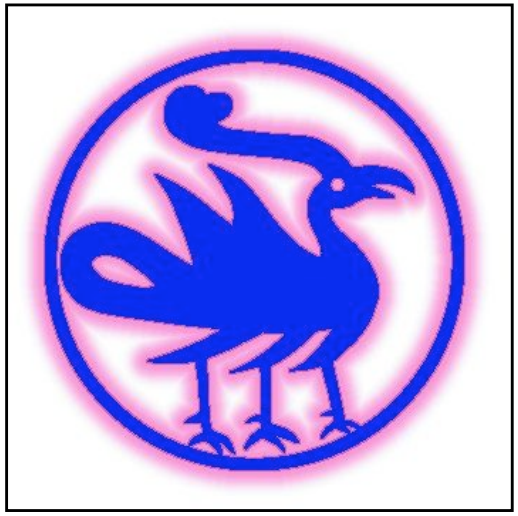
Tipo	Frecuencia a los 25 años	Frecuencia después de los 25 años	Frecuencia durante la vida
Desórdenes cromosomales	1,8/1.000	2/1.000	3,8/1.000
Desórdenes génicos simples	3,6/1.000	16,4/1.000	20/1.000
Desórdenes multifactoriales	46,4/1.000	600/1.000	646/1.000
Desórdenes genéticos de células somáticas	--	240/1.000	240/1.000

2. BASES MOLECULARES DEL CAMBIO MUTACIONAL

BASES MOLECULARES DEL CAMBIO MUTACIONAL

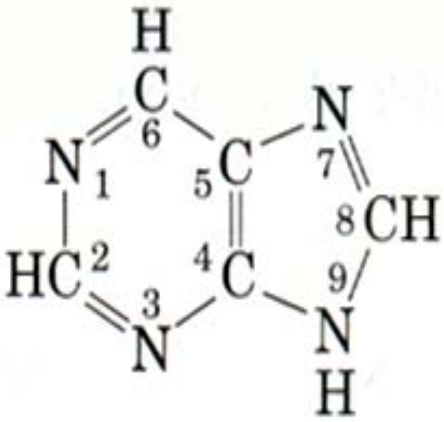
1) *Mutaciones espontáneas :*

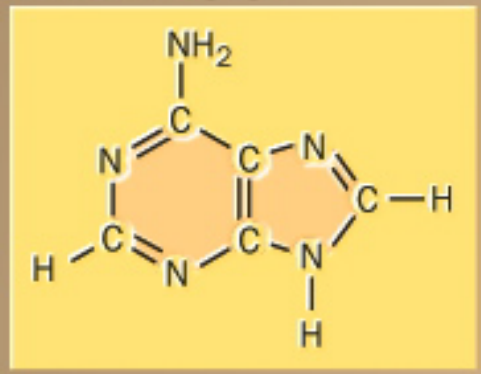
- Errores en la replicación:
  cambios tautoméricos
  mal apareamiento deslizado
- Lesiones espontáneas
- Eventos de recombinación



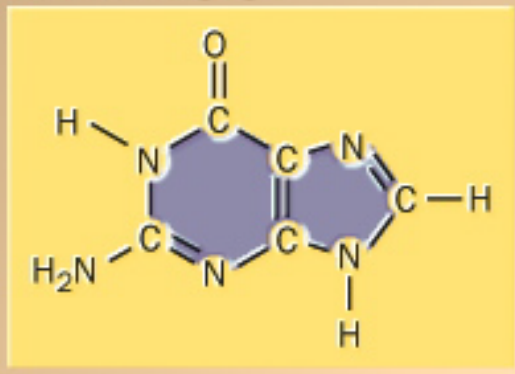
2) Mutaciones inducidas

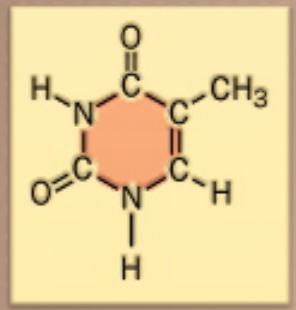
BASES NITROGENADAS

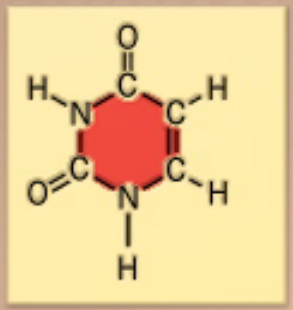


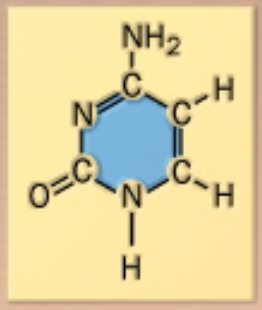


PURINAS

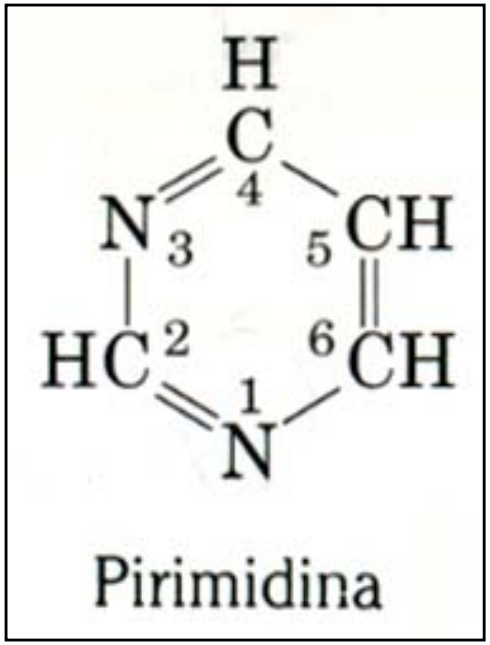




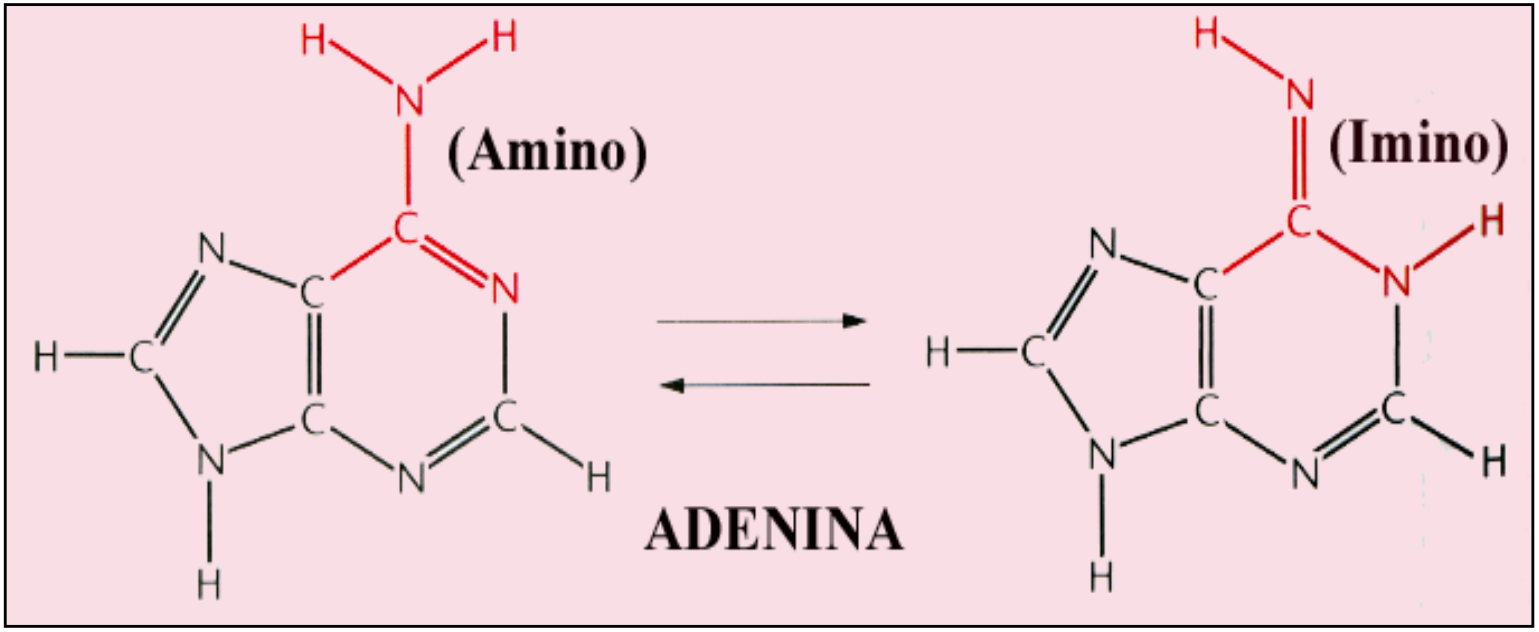


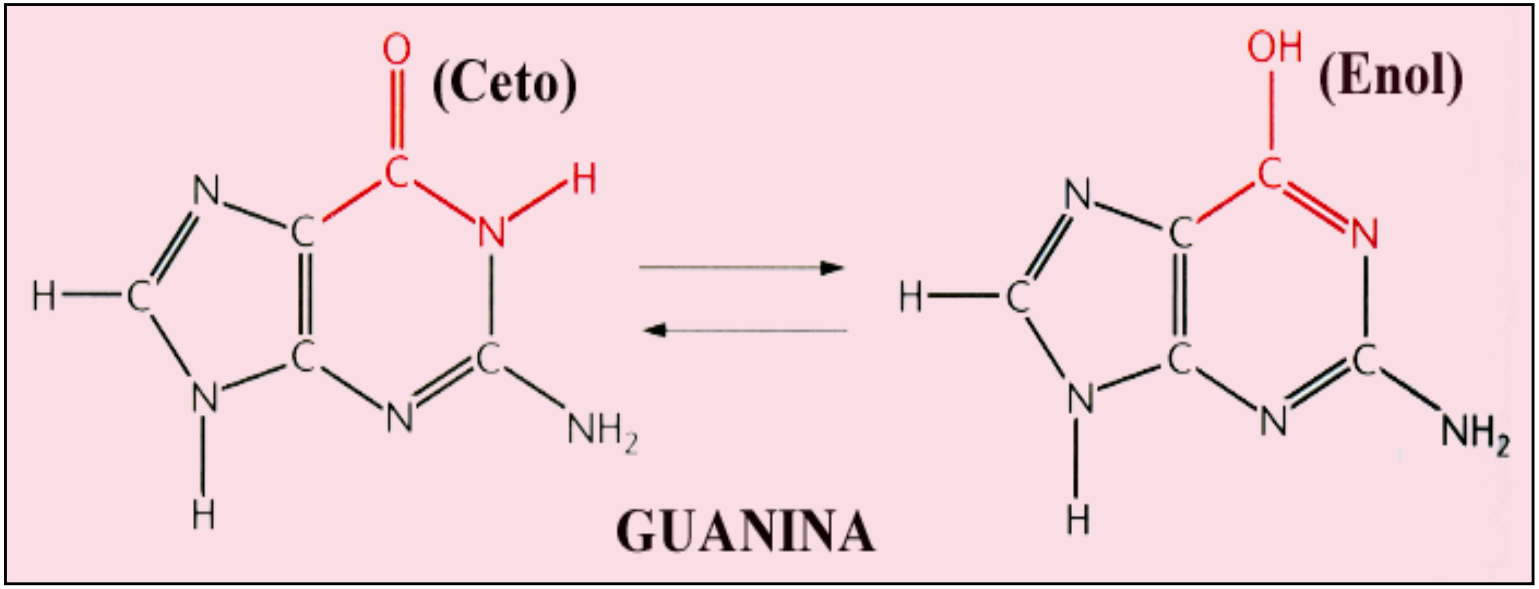


PIRIMIDINAS

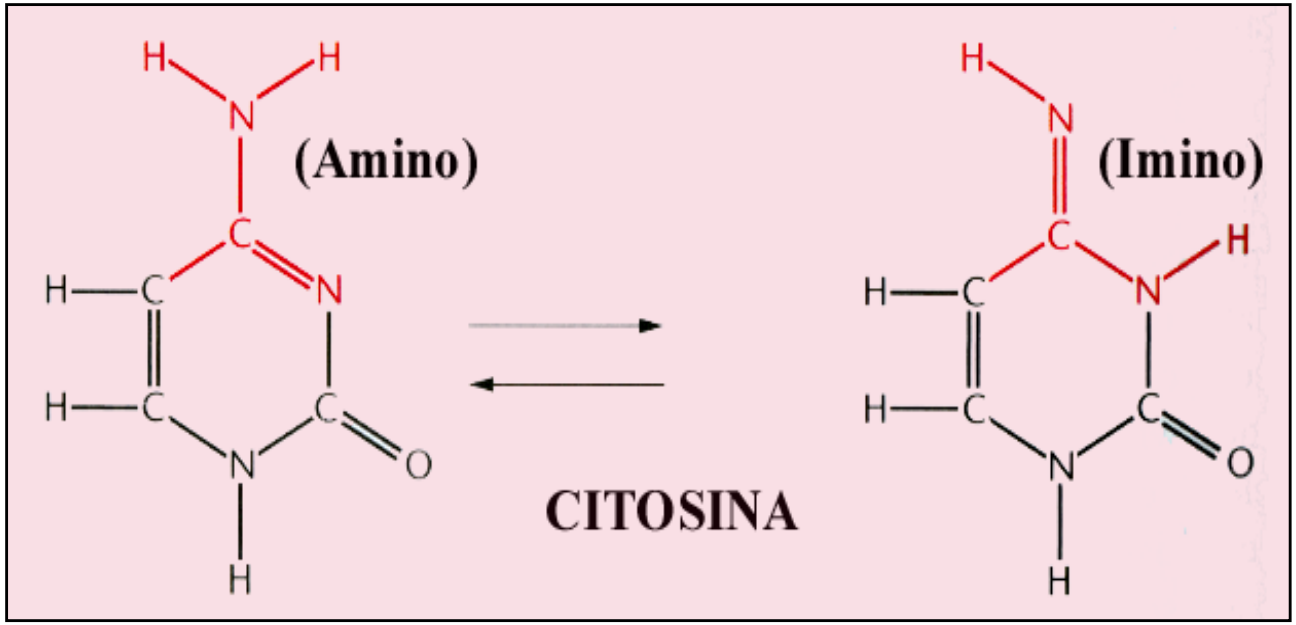


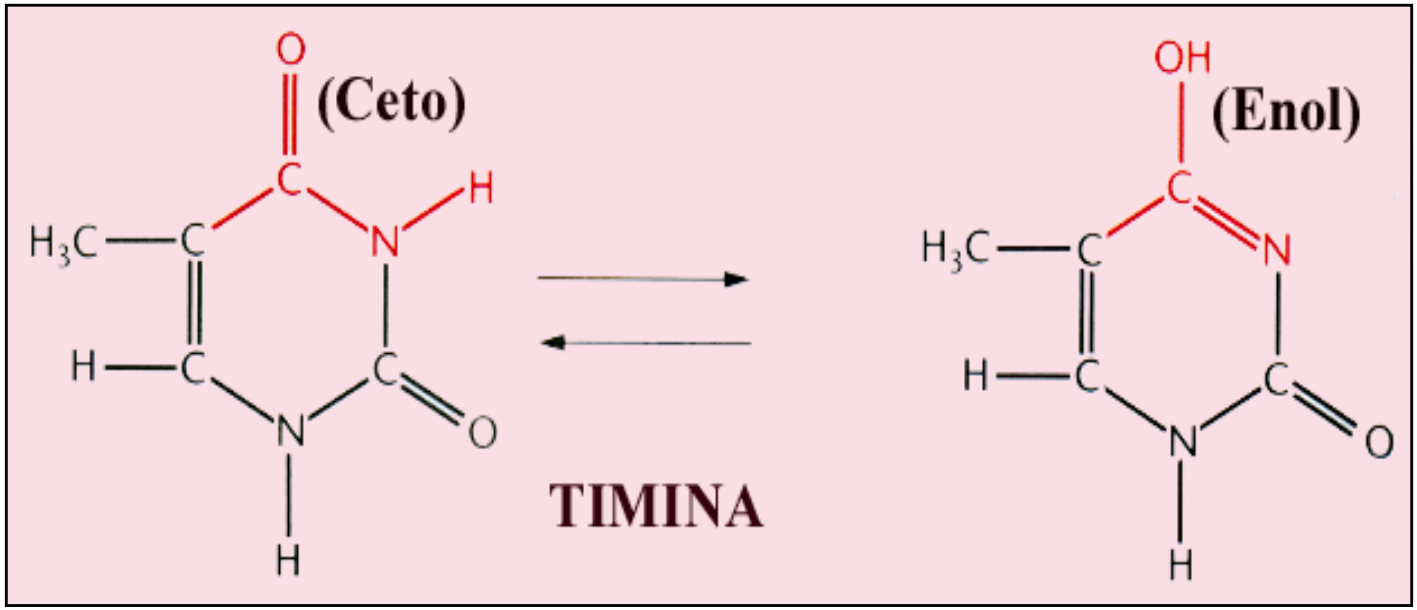
FORMAS TAUTOMÉRICAS DE LAS BASES PÚRICAS



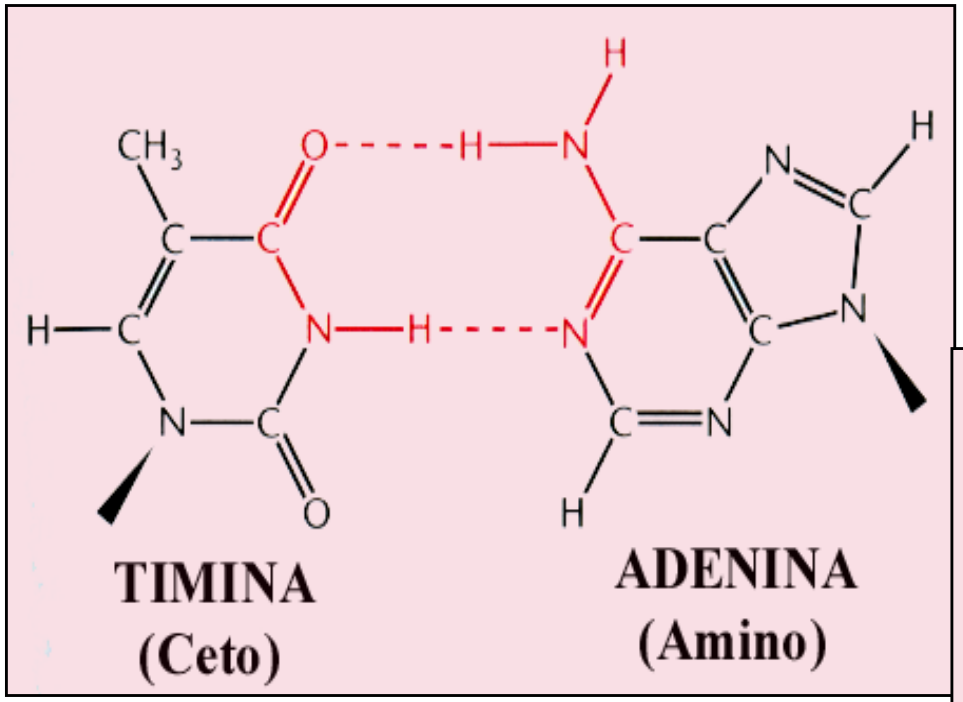


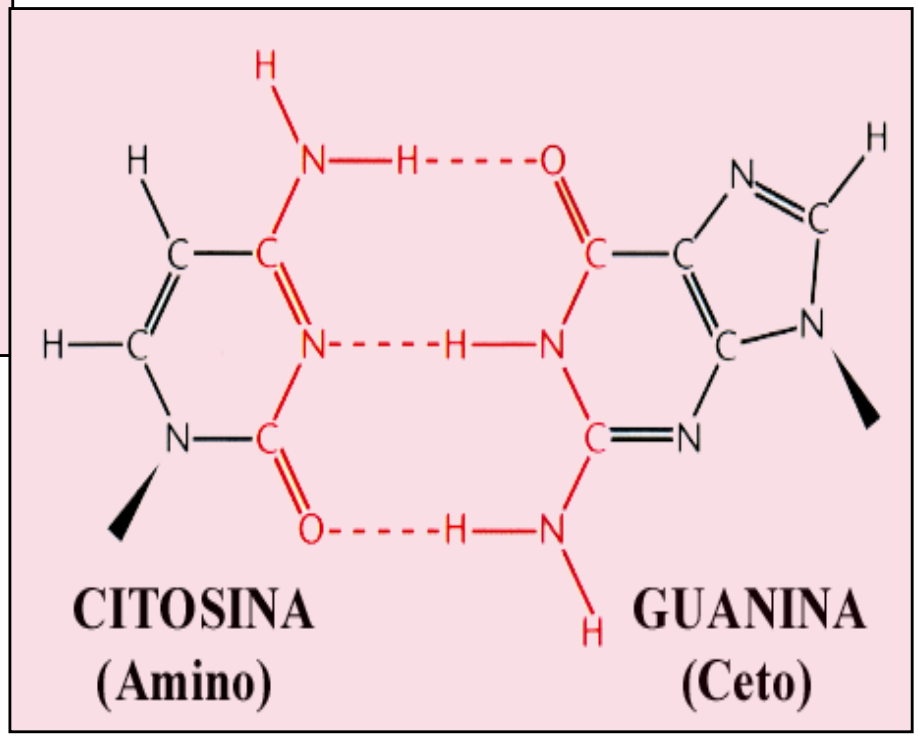
FORMAS TAUTOMÉRICAS DE LAS BASES PIRIMÍDICAS



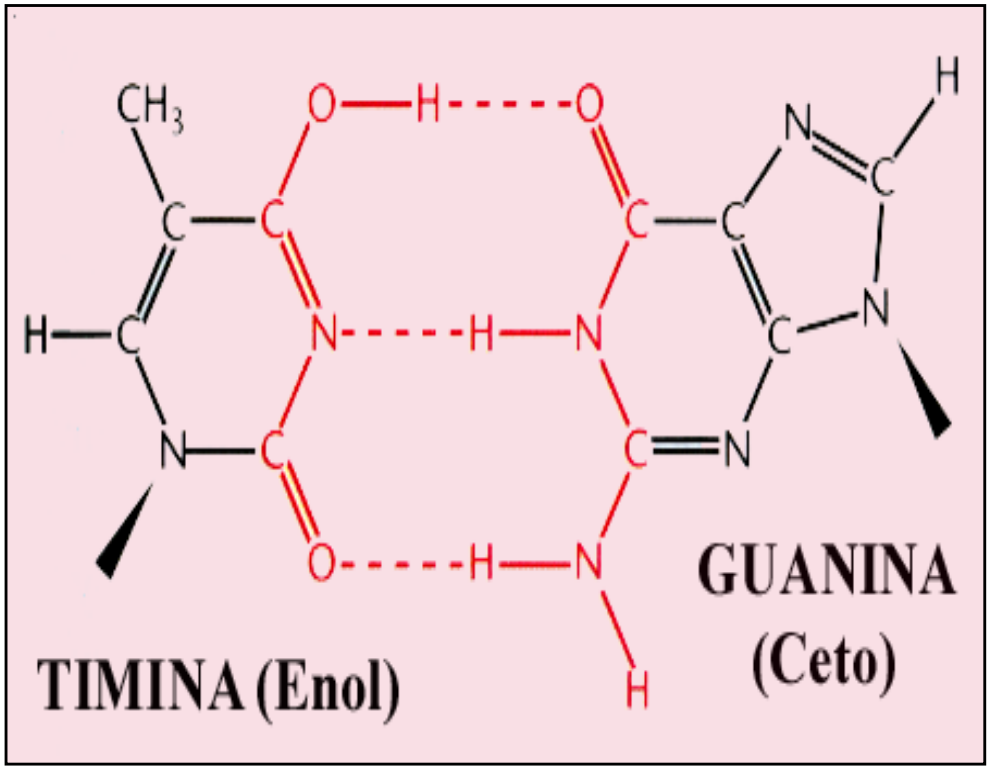


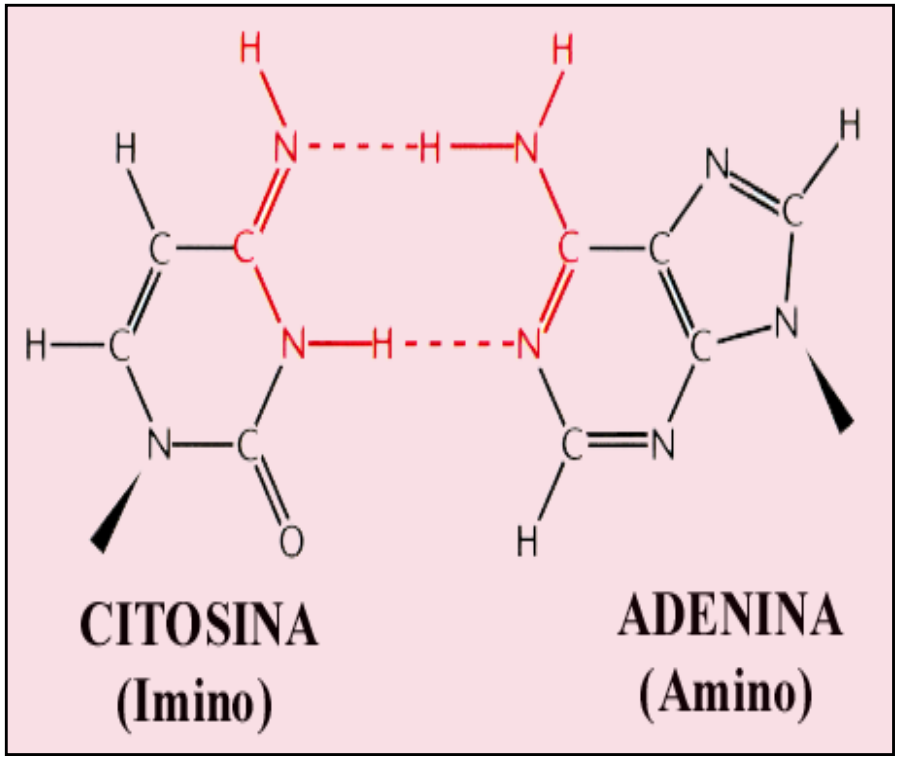
APAREAMIENTOS DE BASES ESTÁNDAR (WATSON Y CRICK)



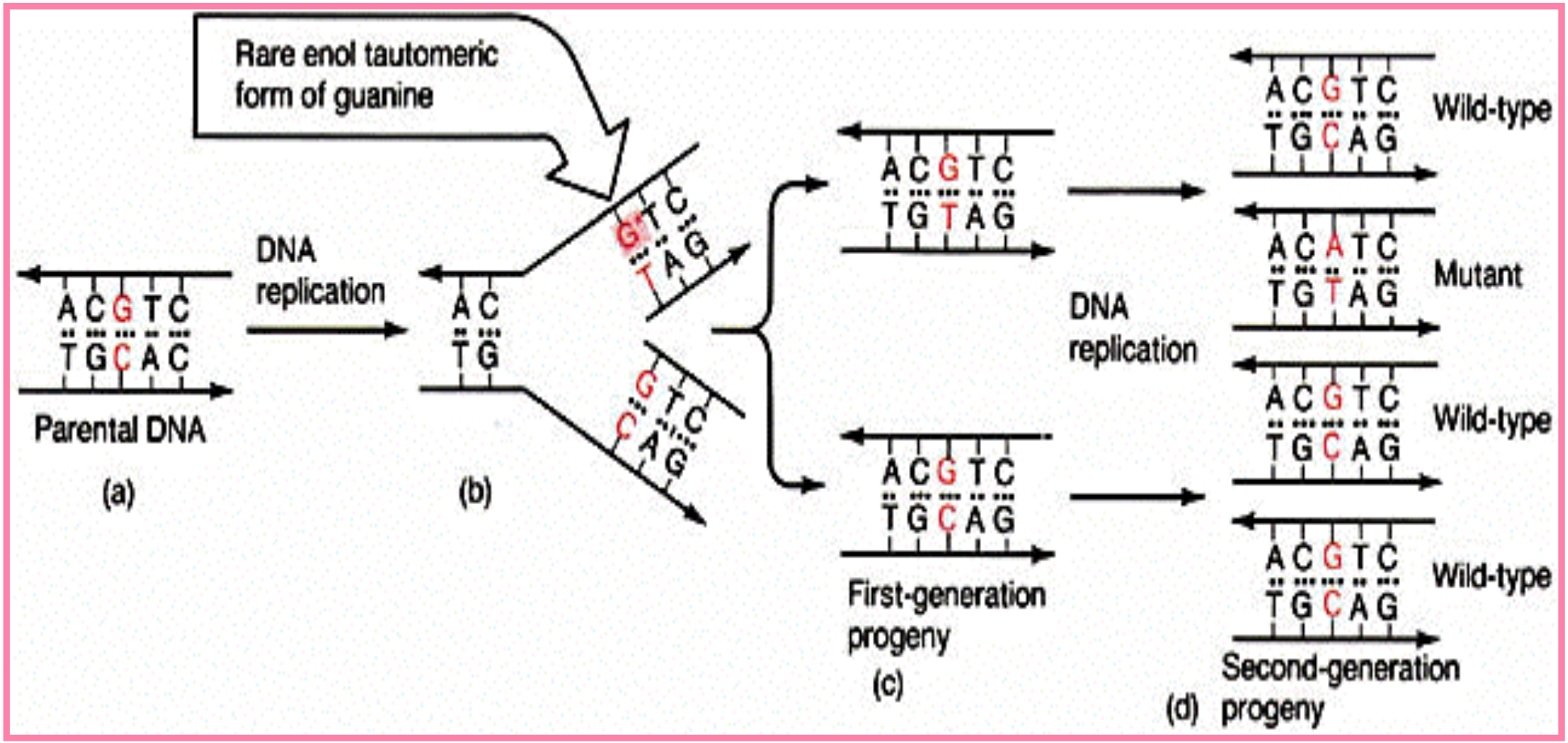


APAREAMIENTOS DE BASES NO ESTÁNDAR (“RAROS”)

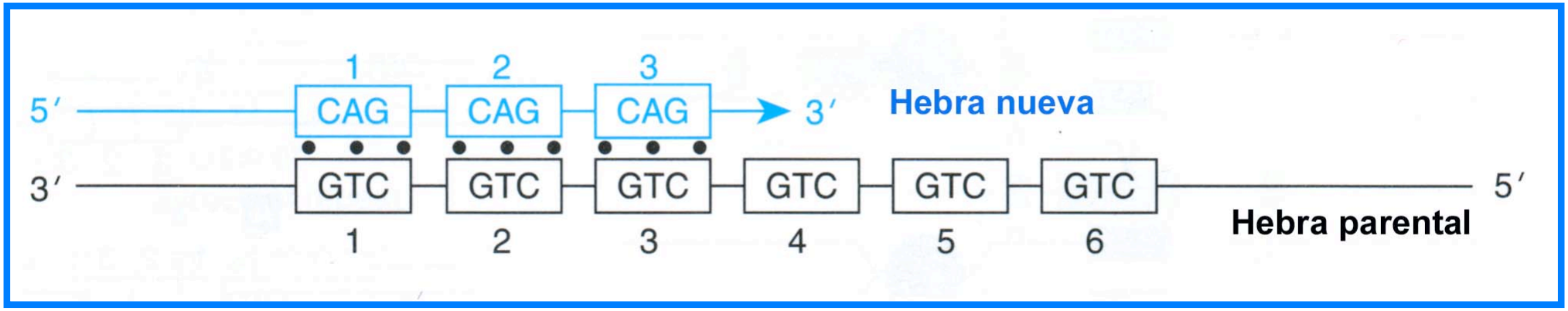




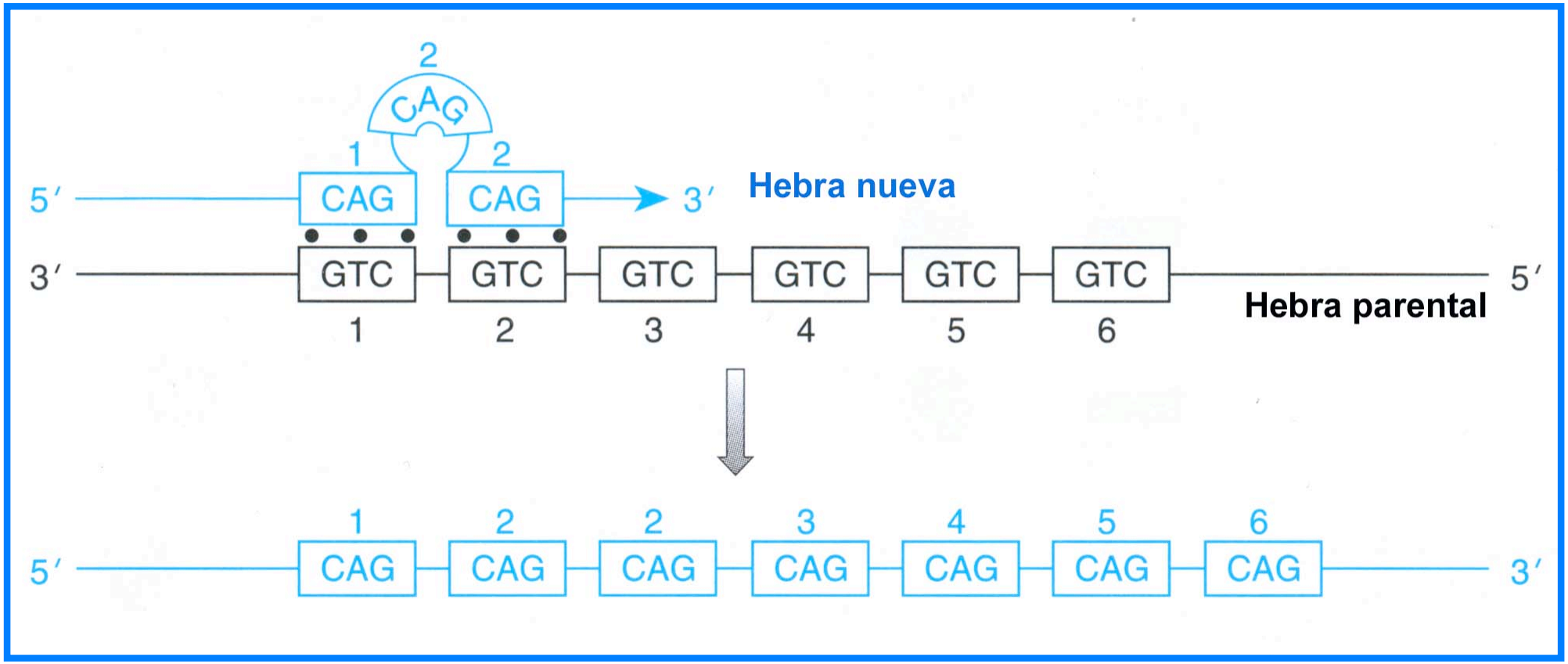
MUTACIÓN POR CAMBIO TAUTOMÉRICO
(Errores en la replicación)



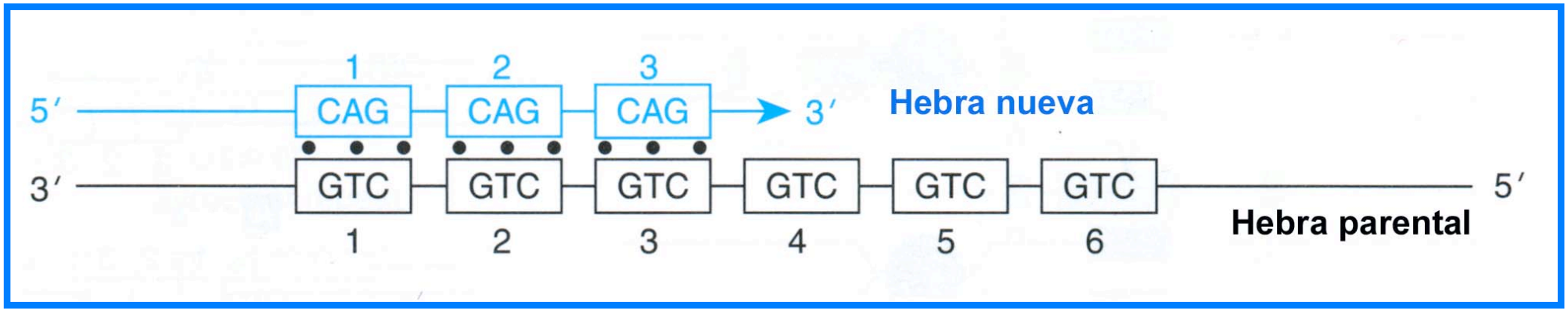
MODELO DE STREINSINGER (Errores en la replicación)



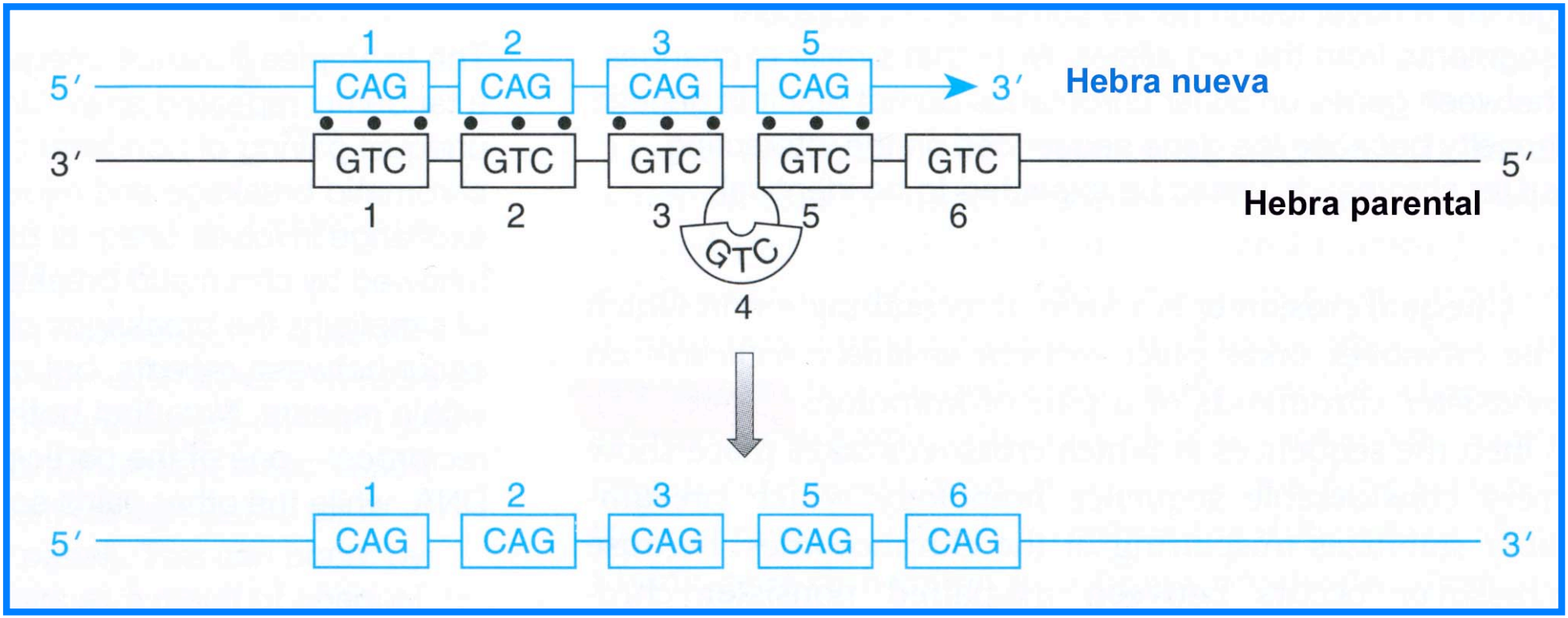
Deslizamiento hacia atrás = Inserción → Mutaciones *indel*



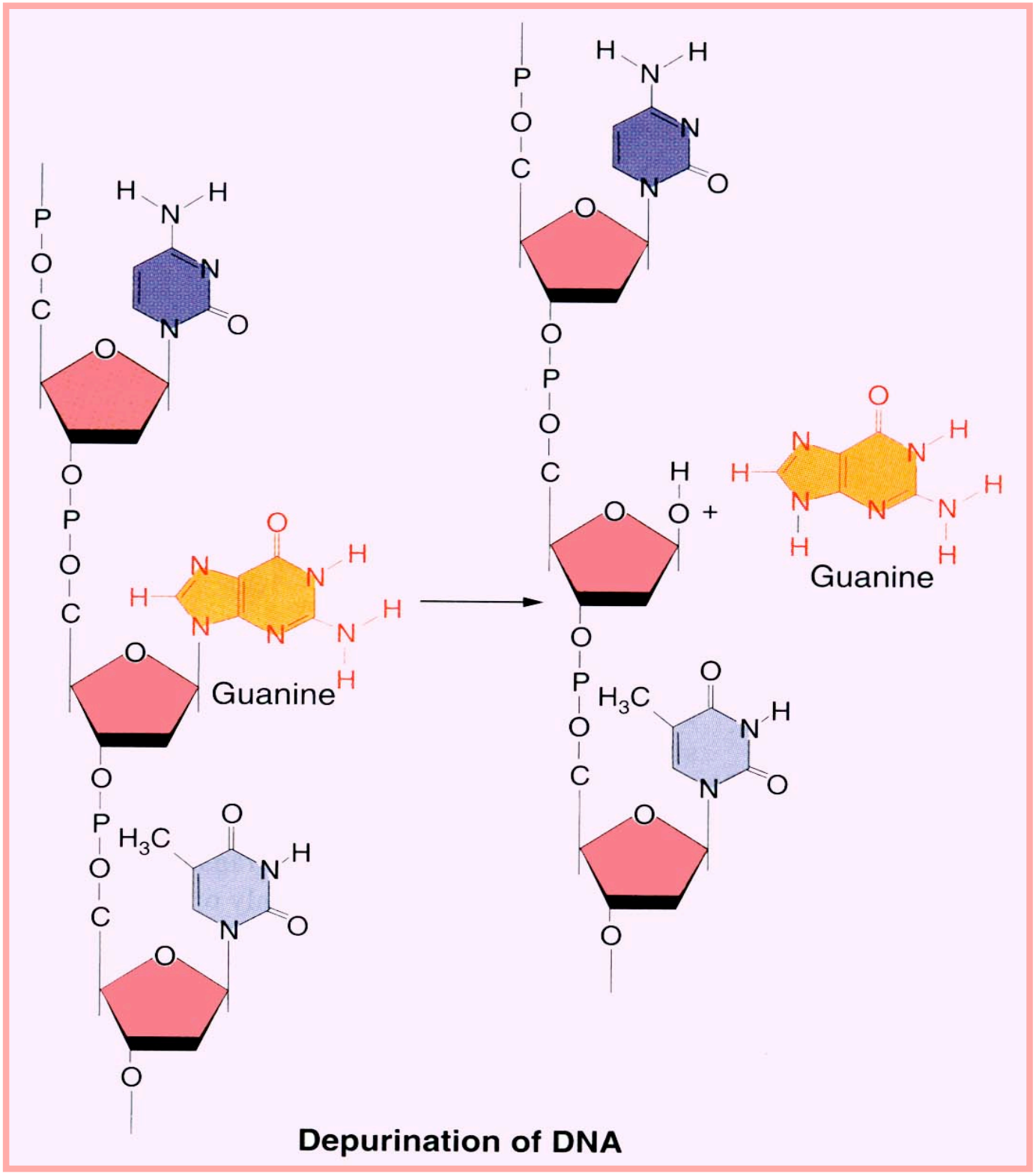
MODELO DE STREINSINGER (Errores en la replicación)



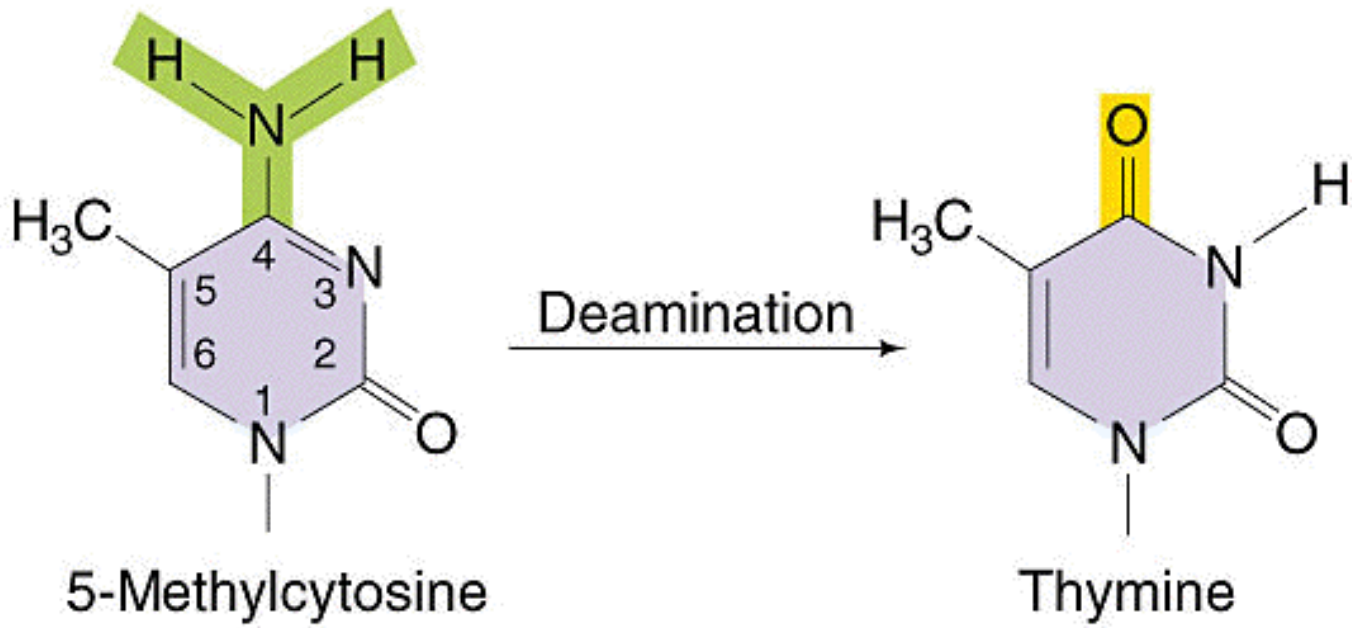
Deslizamiento hacia delante = Deleción → Mutaciones *indel*



LESIONES ESPONTÁNEAS



LESIONES ESPONTÁNEAS



3. TIPOS DE MUTACIONES Y EJEMPLOS

TIPOS DE MUTACIONES

1) Mutaciones puntuales

Cambios a nivel del DNA :

a) Sustituciones de pares de bases simple

Transiciones: A ←→ G C ←→ T
Transversiones: A ←→ C , G ←→ T , A ←→ T , C ←→ G

b) Adiciones y deleciones pequeñas

2) Mutaciones grandes :

Deleciones
Duplicaciones
Inserciones
Inversiones
Expansión de trinucleótidos

DEFINICIONES DE AMELOGÉNESIS IMPERFECTA:

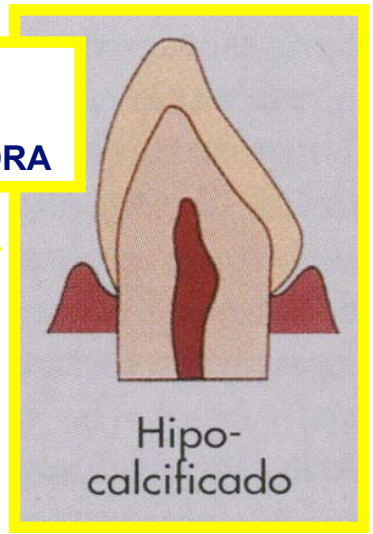
Las *Amelogénesis Imperfectas* son un grupo diverso de desórdenes hereditarios que afectan adversamente el desarrollo del esmalte dental, causando anomalías en su cantidad y/o calidad (estructura y composición), en ausencia de efectos sistémicos, defectos metabólicos, defectos morfológicos generalizados o localizados en otros sistemas del cuerpo. (Witkop y Rao, 1971 ; Witkop, 1989)

Radiopacidad esmalte > dentina

Delgado, mineralización normal

Defecto etapa SECRETORA

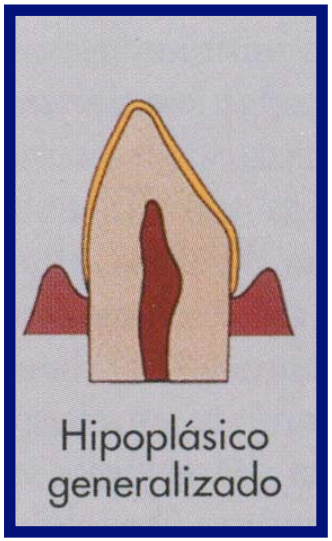
Defecto etapa SECRETORA

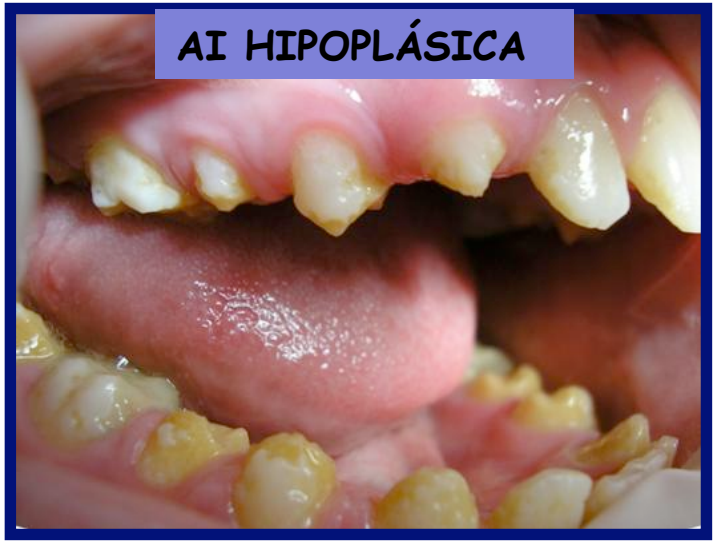


Defecto etapa MADURACIÓN

Grosor normal, hipomineralización, retención de proteínas

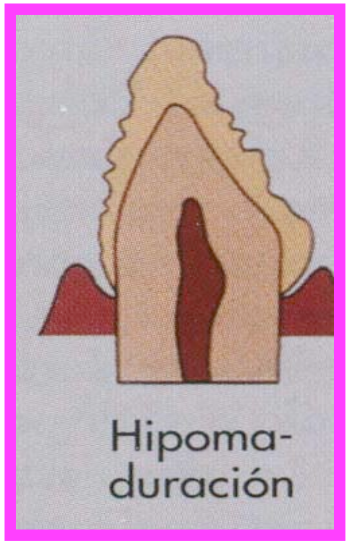
Radiopacidad esmalte = dentina





Grosor normal, hipomineralización

Radiopacidad esmalte < dentina



ETIOLOGÍA GENÉTICA DE AI

GENES INVOLUCRADOS	FENOTIPO CLÍNICO	PATRÓN DE HERENCIA
1) AMELX Xp22.3 (Amelogenina)	Hipoplásica/Hipomineralizada	**AI** Ligadas al cromosoma X (Recesivas y/o dominantes)
2) ENAM 4q21 (Enamelina)	Hipoplásica severa generalizada Hipoplásica leve, localizada	**AI** Autosómicas Dominantes
	Hipoplásica generalizada severa asociada a MAA	**AI** Autosómicas Recesivas
3) MMP-20 11q22.3-q23 (Enamelisina)	Hipomadura pigmentada (café)	**AI** Autosómicas Recesivas
4) KLK4 19q13.4 (Calicreína 4)	Hipomadura pigmentada (amarillo)	**AI** Autosómicas Recesivas
5) DLX3 17q21 (Distal-less 3)	Hipoplásica/Hipomineralizada asociada a Taurodontismo	**AI** Autosómicas Dominantes
6) FAM83H 8q24.3 (Familia con similitud de secuencia 83, miembro H)	Hipocalcificada ¿? Hasta febrero 2008	**AI** Autosómicas Dominantes
7) WDR72	Hipomadura pigmentada (café) Fines del 2009	**AI** Autosómicas Recesivas

50 mutaciones descritas: 15 *AMELX*, 10 *ENAM*, 4 *MMP20*, 1 *KLK4*, 1 DLX3, 16 *FAM83H*, 3 WDR72.

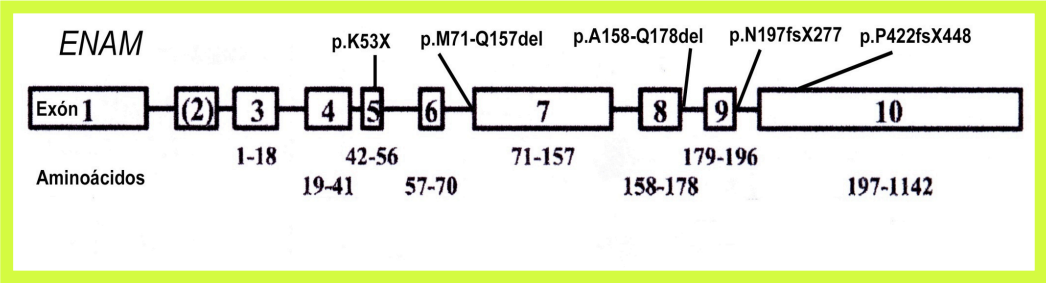
1) Mutaciones puntuales

Cambios a nivel del DNA :

a) Sustituciones de pares de bases simple

Transiciones: A ←→ G C ←→ T

Transversiones: A ←→ C , G ←→ T , A ←→ T , C ←→ G

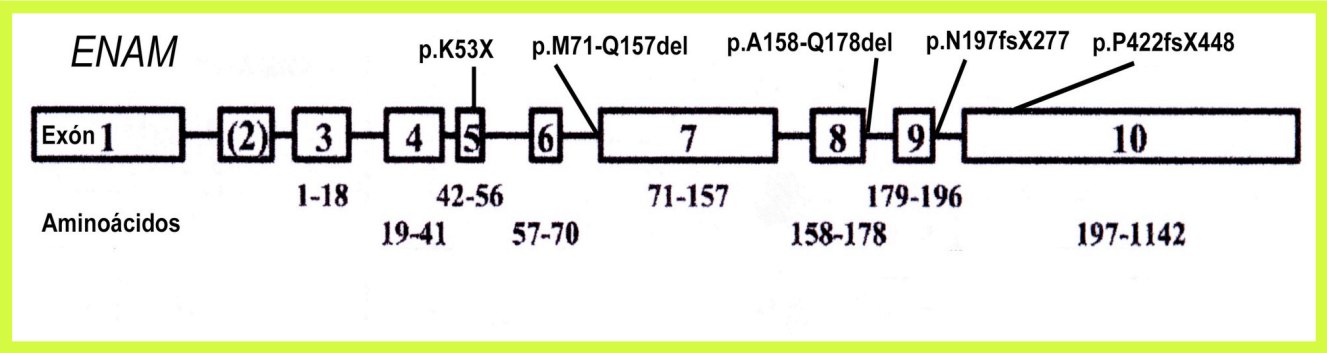


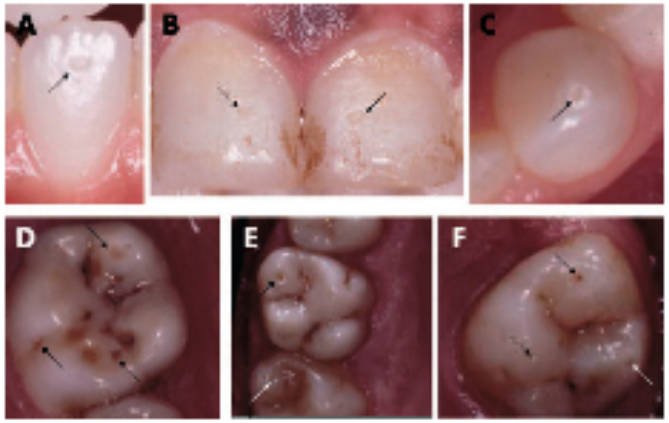
Sector afectado	DNA genómico	cDNA	Proteína	Fenotipo AI	Efecto en enamelina
Exón 5	**g.2382A>T**	**c.157A>T**	**p.K53X**	**DA, Hipoplásica local**	**Enamelina reducida**

1) Mutaciones puntuales

Cambios a nivel del DNA :

a) Adiciones y deleciones pequeñas

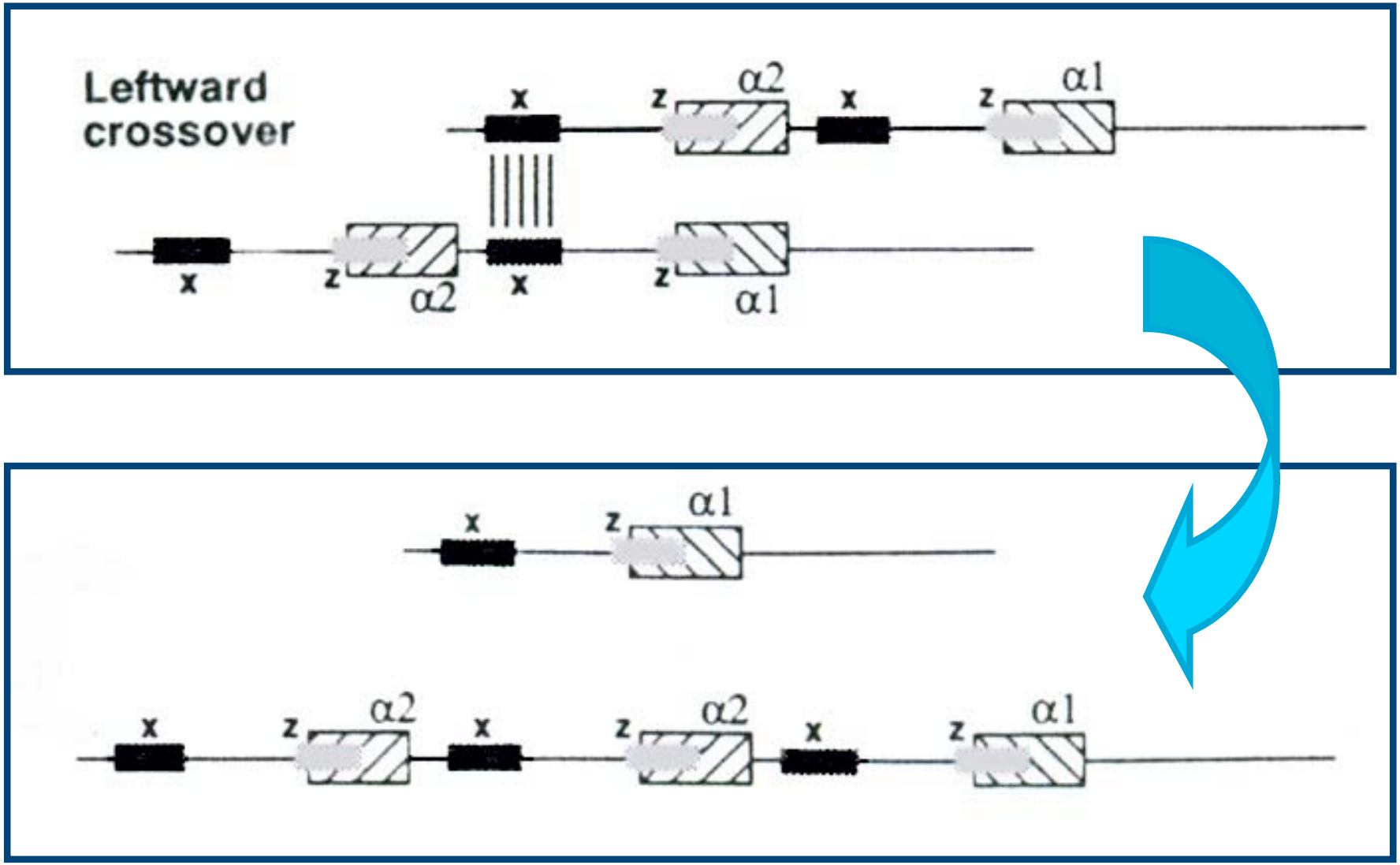




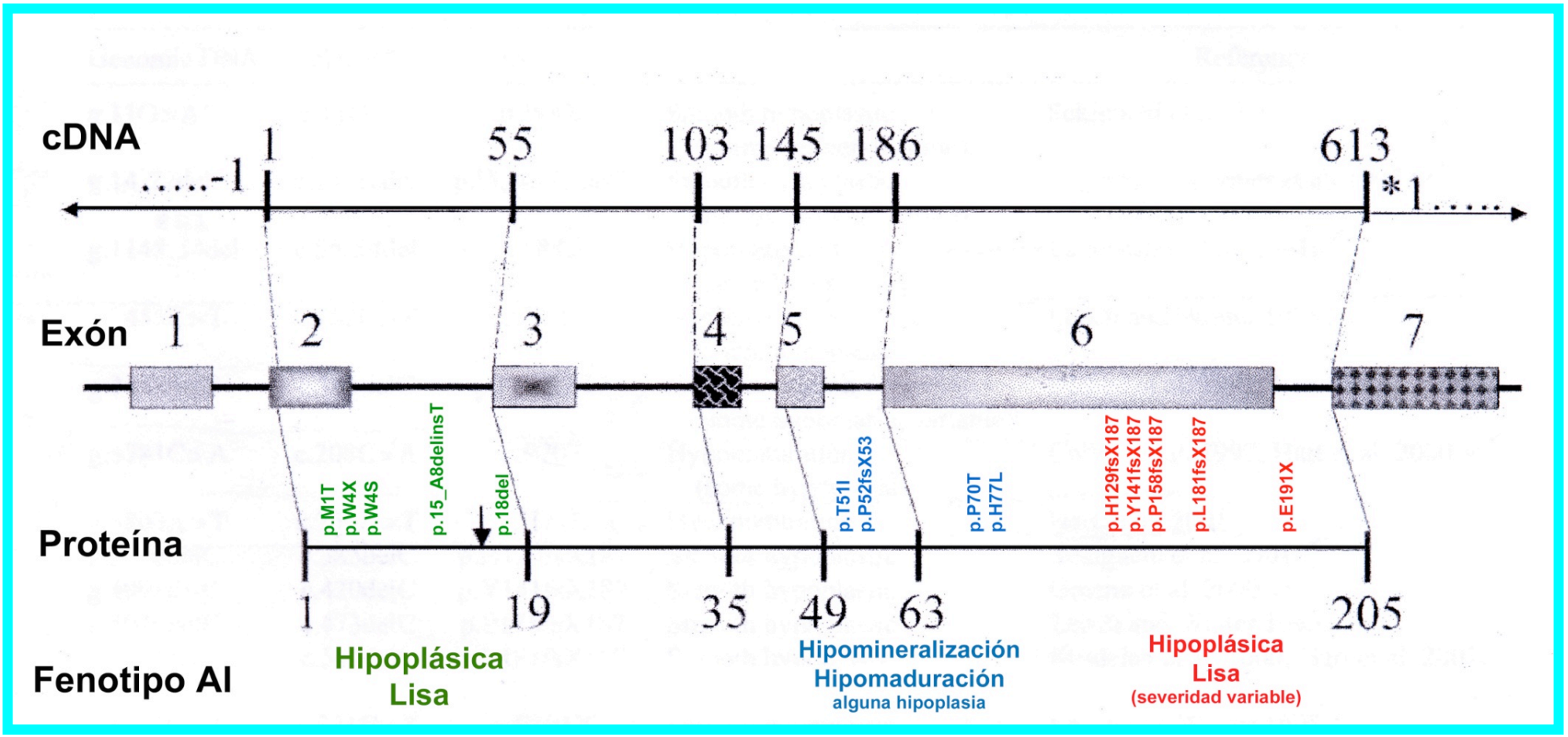
Sector afectado	DNA genómico	cDNA	Proteína	Fenotipo AI	Efecto en enamelina
Exón 10	g.13185_13186insAG	c.1258_1259 insAG	p.P422fsX448	**Heterocigoto (Aa):** DEHL **Homocigoto (aa):** AIRA Hipoplásica severa, generalizada + MAA	**Heterocigoto:** 50% de los productos de 25 y 34 kDa, cantidad normal de 32 kDa

2) Mutaciones Grandes

Deleción- Duplicación por Recombinación (Genes α-globinas)



2) Mutaciones grandes : AMEL X
Gen de amelogenina deleción de 5 kb

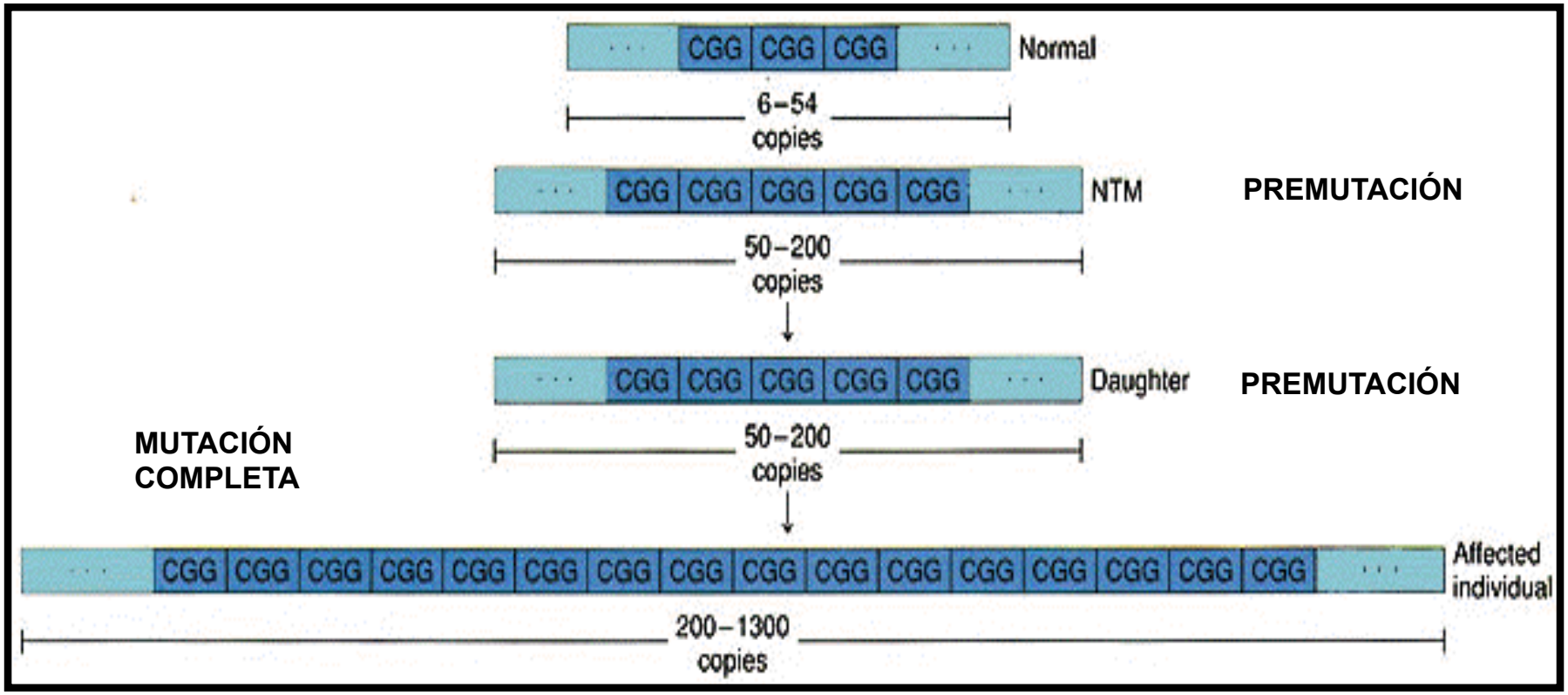


2) Mutaciones Grandes
Expansión de repetidos tri-nucleótidos (Síndrome del X-frágil)

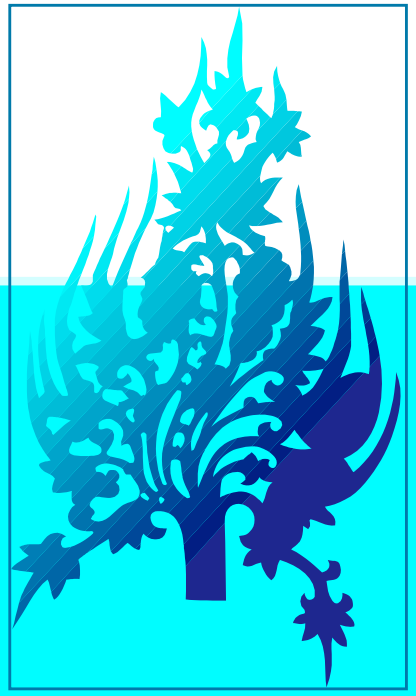
SÍNDROME DE RETARDO MENTAL LIGADO AL CROMOSOMA X

SITIO FRÁGIL CITOGENÉTICO EN EL CROMOSOMA X (Xq27.3)

DEFECTO MOLECULAR EN SÍNDROME X-FRÁGIL



Disease	MIM no.	Mode of inheritance	Location of gene	Location of repeat	Repeat sequence	Stable repeat no.	Unstable repeat no.
1. Very large expansions of repeats outside coding sequences							
Fragile-X site A (FRAXA)	309550	X	Xq27.3	5′UT	$(CGG)_n$	6–54	200–>1000
Fragile-X site E (FRAXE)	309548	X	Xq28	Promoter	$(CCG)_n$	6–25	>200
Friedreich ataxia (FA)	229300	AR	9q13–q21.1	Intron 1	$(GAA)_n$	7–22	200–1700
Myotonic dystrophy (DM)	160900	AD	19q13	3′UT	$(CTG)_n$	5–35	50–4000
Spinocerebellar ataxia 8	–	AD	13q21	Untranslated RNA	$(CTG)_n$	16–37	110–>500
Juvenile myoclonus epilepsy (JME)	254800	AR	21q22.3	Promoter	$(CCCCGC CCCGCG)_n$	2–3	40–80
2. Modest expansions of CAG repeats within coding sequences							
Huntington disease (HD)	143100	AD	4p16.3	Coding	$(CAG)_n$	6–35	36–>100
Kennedy disease (SBMA)	313200	XR	Xq21	Coding	$(CAG)_n$	9–35	38–62
Spinocerebellar ataxia 1 (SCA1)	164400	AD	6p23	Coding	$(CAG)_n$	6–38	39–83
Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2)	183090	AD	12q24	Coding	$(CAG)_n$	14–31	32–77
Machado–Joseph disease (SCA3, MJD)	109150	AD	14q32.1	Coding	$(CAG)_n$	12–39	62–86
Spinocerebellar ataxia 6 (SCA6)	183086	AD	19p13	Coding	$(CAG)_n$	4–17	21–30
Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7)	164500	AD	3p12–p21.1	Coding	$(CAG)_n$	7–35	37–200
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA)	125370	AD	12p	Coding	$(CAG)_n$	3–35	49–88

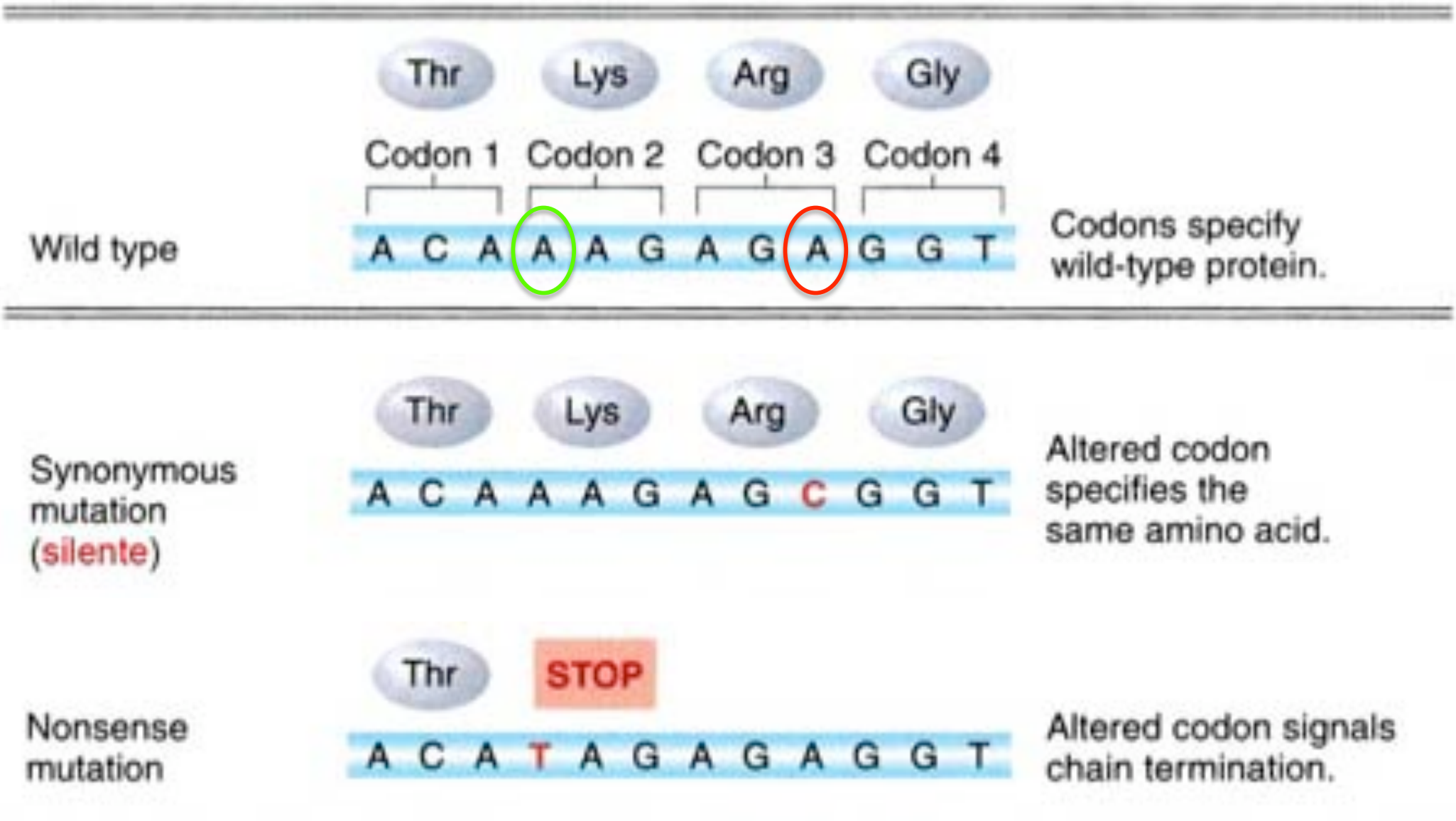


1) Mutaciones puntuales

Efectos sobre el potencial codificante:

- Mutación silente o sinónima
- Mutación sin sentido (*nonsense)*
- Mutación de sentido equivocado (*missense*) [neutra, conservativa]
- Mutación de sentido equivocado (*missense*) [no conservativa]
- Mutación de cambio de marco (*frameshift*)

Results at the molecular level



Results at the molecular level

Wild type	Thr Lys Arg Gly Codon 1 Codon 2 Codon 3 Codon 4 A C A A A G A G A G G T	Codons specify wild-type protein.
Missense mutation (conservative) (neutral)	Thr Lys Lys Gly A C A A A G A A A G G T	Altered codon specifies a chemically similar amino acid.
Missense mutation (nonconservative)	Thr Lys Ile Gly A C A A A G A T A G G T	Altered codon specifies a chemically dissimilar amino acid.

Results at the molecular level

Wild type

Thr Lys Arg Gly

Codon 1 Codon 2 Codon 3 Codon 4

A C A A A G A G A G G T

Codons specify wild-type protein.

Frameshift mutation (inserción)

Thr Glu Glu Arg ...

A C A G A A G A G A G G T ...

Frameshift mutation (deleción)

Thr Arg Glu Val ...

A C A A G A G A G G T ...

Mutaciones *indel*

FIN….