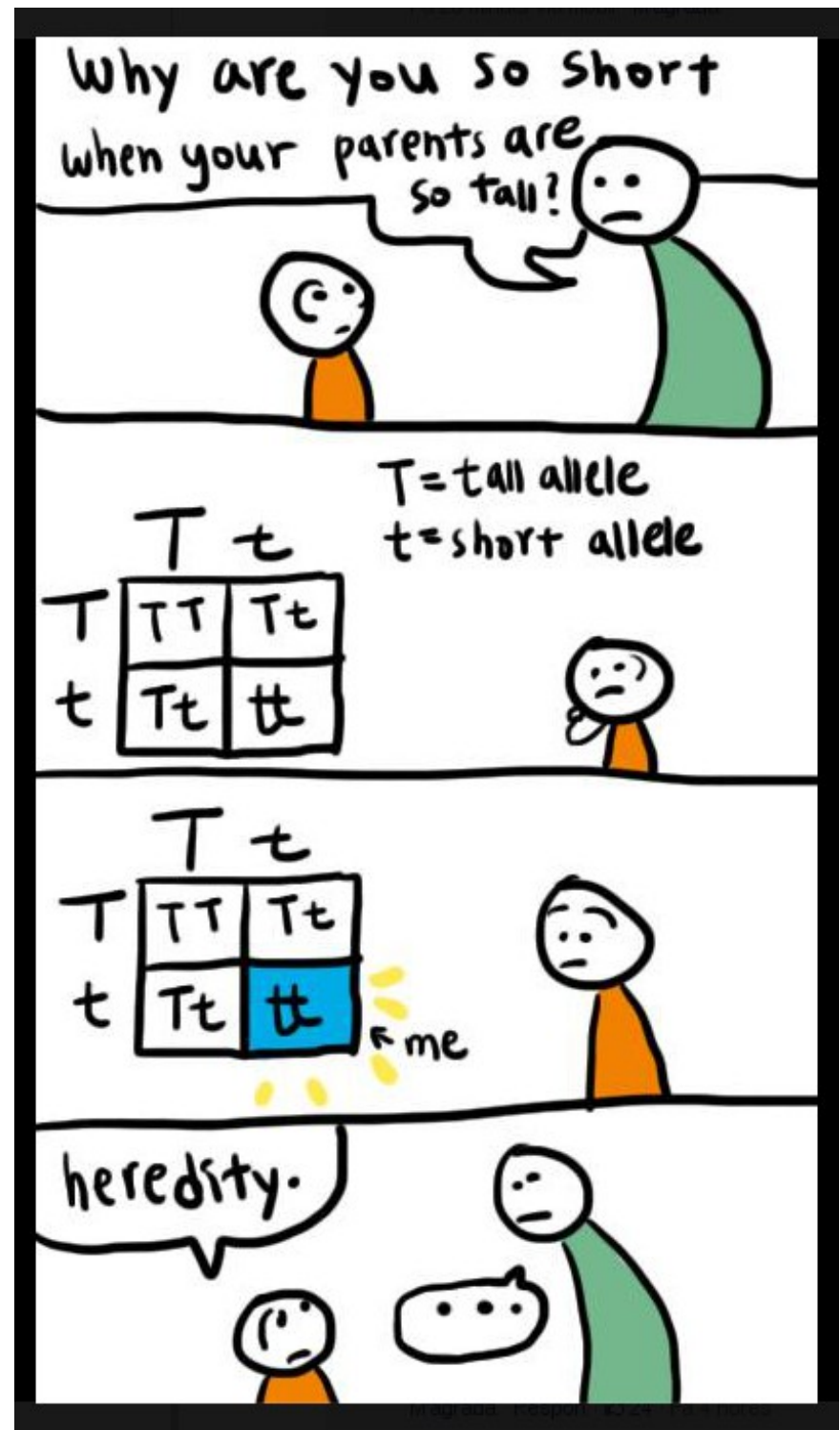


Herencia mendeliana en los seres humanos



Análisis de pedigrí

- Incapaces de manipular los patrones de unión sexual de las personas, los genetistas deben analizar los resultados de las uniones que ya se han producido.
- Lo hacen recolectando información acerca de los antecedentes familiares de un rasgo en particular y reuniendo esta información en un árbol familiar que describe las interrelaciones de los padres y los hijos a través de las generaciones: **el pedigrí familiar.**

Recommended symbols for use in pedigree diagrams

Individuals

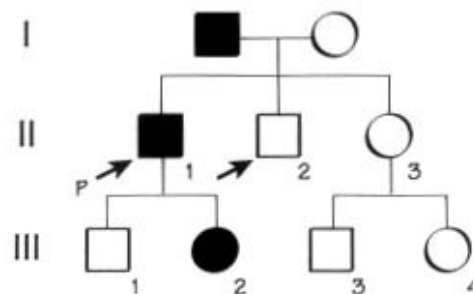
Male, unaffected		Male, affected		Heterozygotes for an autosomal recessive		Spontaneous abortions	
Female, unaffected		Female, affected		Obligate male carrier of cystic fibrosis		Obligate female carrier of 14:21 translocation	
Person of unknown sex, unaffected		Person of unknown sex, affected		Stillbirths		Termination of affected male fetus	
Male proband		Female consultand		Two unaffected sons		Three affected daughters	
Deceased individuals		Female obligate carrier of an X-linked recessive		Multiple individuals (number unknown)		Pregnancy (stage)	
	d. 1972						LMP 20 weeks
	d. 4 months						24/4/02

Relationships

Marriage or long-term sexual relationship		Extramarital or casual mating		Normal parents with normal son and daughter		Marriage with no offspring	
Relationship discontinued		Daughter of casual relationship		Infertile marriage (cause)		Twins of unknown zygosity	
Consanguineous mating		Biological parents unknown		Identical (monozygotic) twins		Fraternal (dizygotic) twins	
Adoption into family		Adoption out of family					

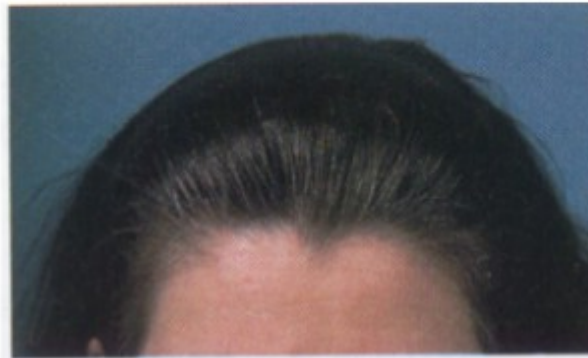
Sample pedigree

Consultand is II₂
Proband is II₁



Pico de viuda

- Algunas personas exhiben la característica de una línea del pelo que termina en un pico en el centro de la frente.
- Este rasgo resulta de la acción de un gen dominante.
- El gen recesivo determina la característica de una línea del pelo continua.



a. Widow's peak



b. Continuous hairline



W
(Pico de viuda)

>

w
(No pico de viuda)

Genotips

Fenotips

W W

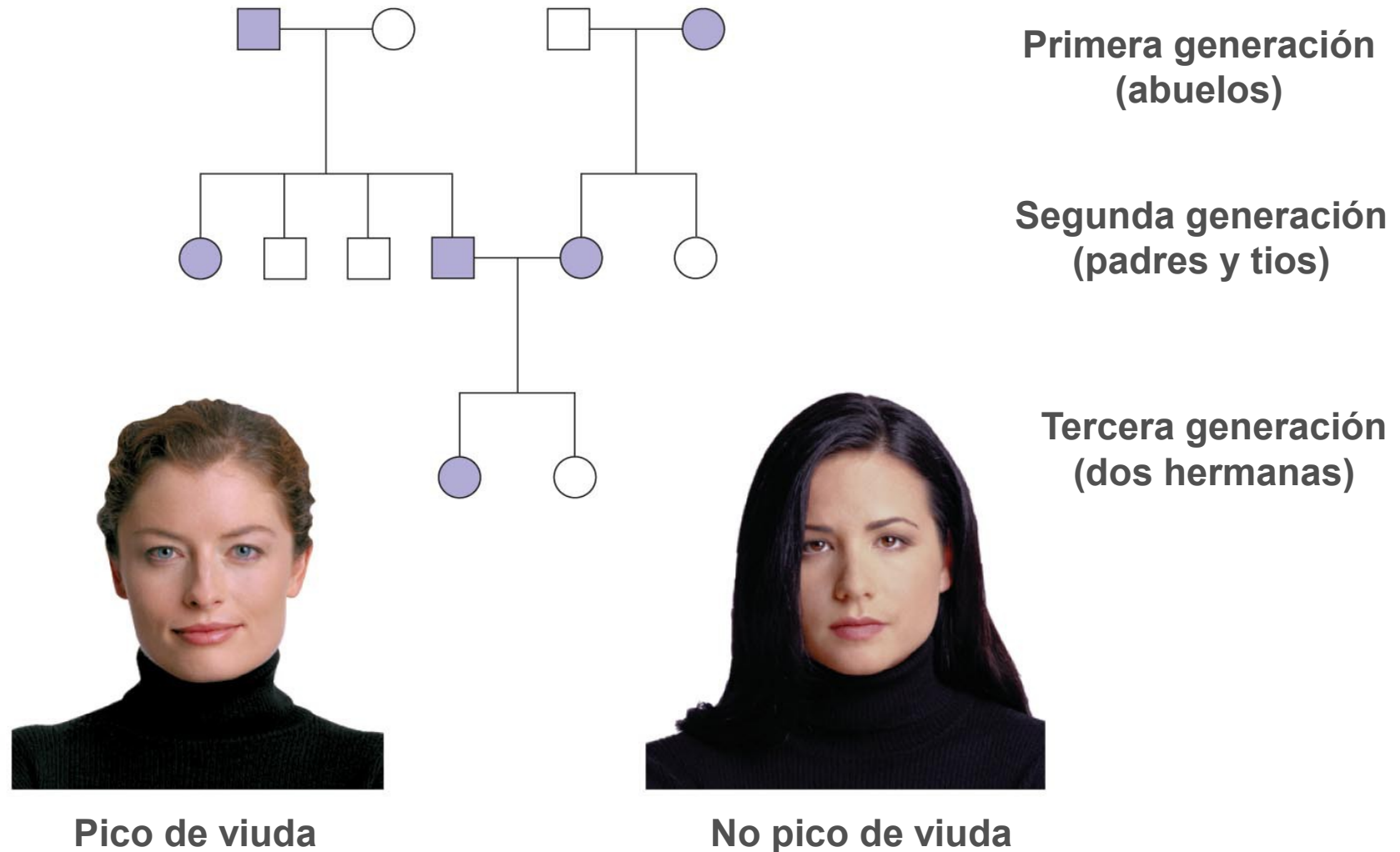
Pico de viuda

W w

Pico de viuda

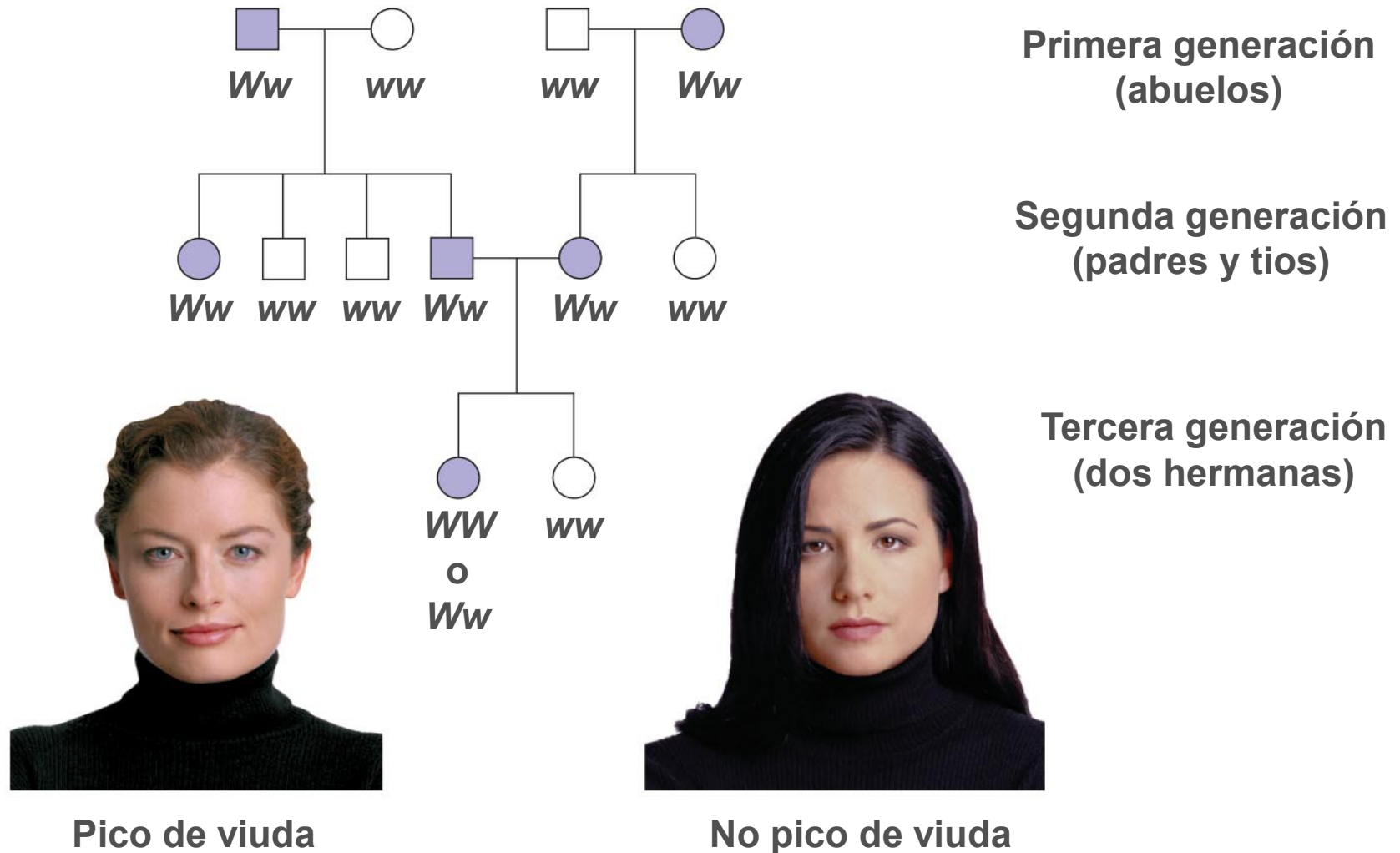
w w

No pico de viuda



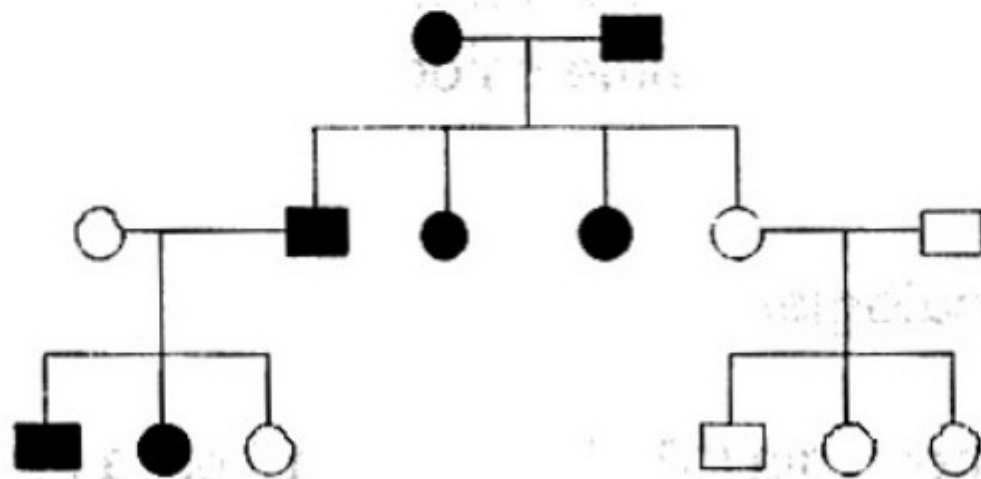
Este pedigrí rastrea el rasgo denominado **pico de viuda** a través de tres generaciones de una familia. Se observa que en la tercera generación la segunda hija no presenta el rasgo, si bien ambos padres lo tenían.

Semejante patrón de herencia sustenta la hipótesis de que el rasgo se debe a un alelo dominante. Si se debiera a un alelo recesivo y ambos padres tenían el fenotipo recesivo, toda la descendencia también habría tenido el fenotipo recesivo.



Este pedigrí rastrea el rasgo denominado pico de viuda a través de tres generaciones de una familia. Se observa que en la tercera generación la segunda hija no presenta el rasgo, si bien ambos padres lo tenían. Semejante patrón de herencia sustenta la hipótesis de que el rasgo se debe a un alelo dominante. Si se debiera a un alelo recesivo y ambos padres tenían el fenotipo recesivo, toda la descendencia también habría tenido el fenotipo recesivo.

- Cuando, por lo menos, uno de los padres exhibe la característica y todos o a la mayoría de los hijos, de ambos sexos, también exhibe: decimos que el alelo que controla dicho rasgo es **autosómico dominante**. Sabemos que es autosómico porque los hijos de ambos sexos la exhiben. Esto es, la característica no depende del sexo, y es dominante porque aparece en la mayoría de los hijos.



Enroscamiento de la lengua

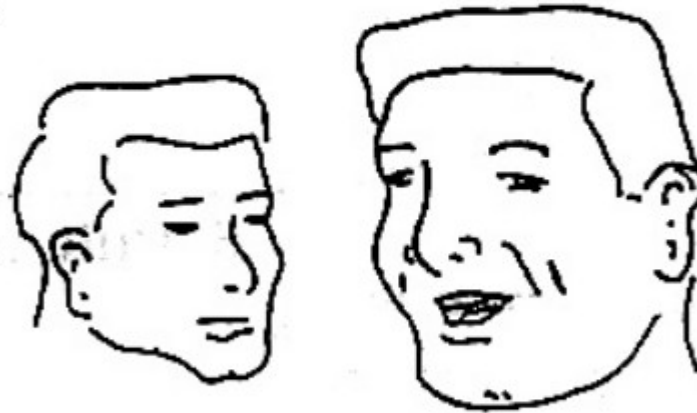
- Algunas personas poseen la habilidad de enroscar la lengua en forma de U cuando ésta se extiende fuera de la boca.
- Esta habilidad es causada por un gen dominante.
- Los que no poseen este gen sólo pueden efectuar una leve curvatura hacia abajo cuando la lengua se extiende fuera de la boca.



Enroscar la lengua en U > No enroscar lengua en U

Hoyuelo en la barbilla y en las mejillas

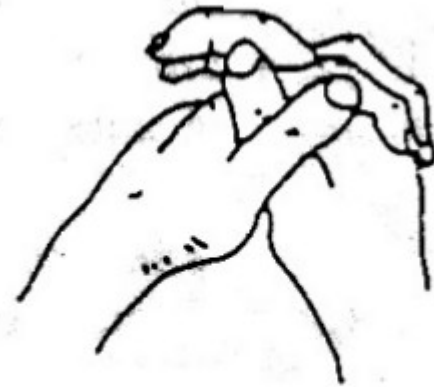
- Algunas personas poseen una depresión u hoyuelo en la barbilla y/c en las mejillas.
- Esto se debe a un gen dominante.
- La ausencia de hoyuelos se deben a un gen recesivo.



Presencia de hoyuelos > Ausencia de hoyuelos

Dedos entrelazados

- Entrelace sus dedos ¿cuál pulgar quedó arriba?
- El pulgar izquierdo sobre el derecho es la condición dominante.



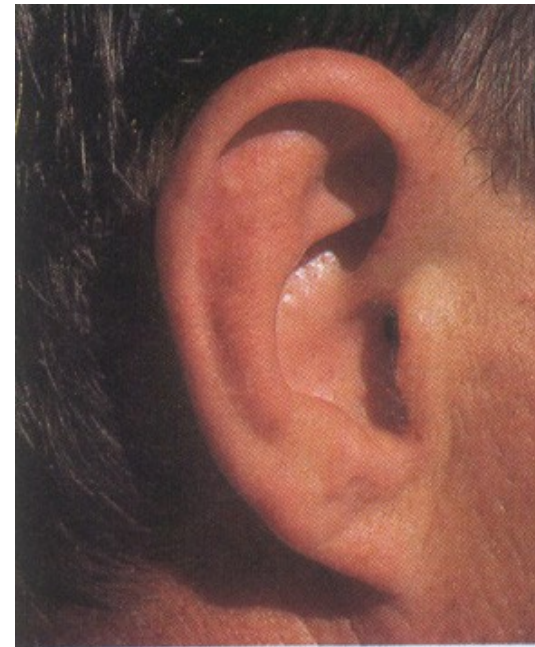
Pulgar izquierdo sobre derecho > Pulgar derecho sobre izquierdo

Lóbulo auricular

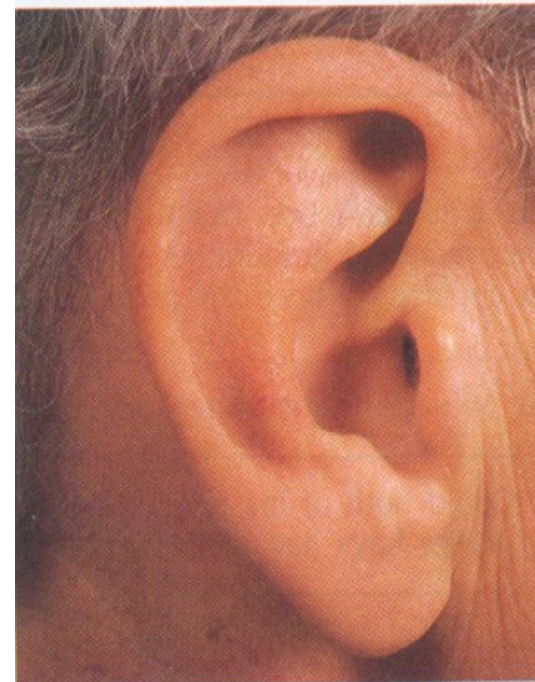
Un gen recesivo determina que los lóbulos de la oreja estén adheridos a la cabeza.

- El lóbulo adherido es una condición **homocigota** determinada por un gen **recesivo**.

F > f
(lóbulo suelto) (lóbulo adherido)



Attached earlobes

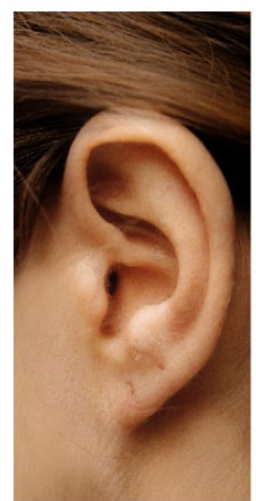
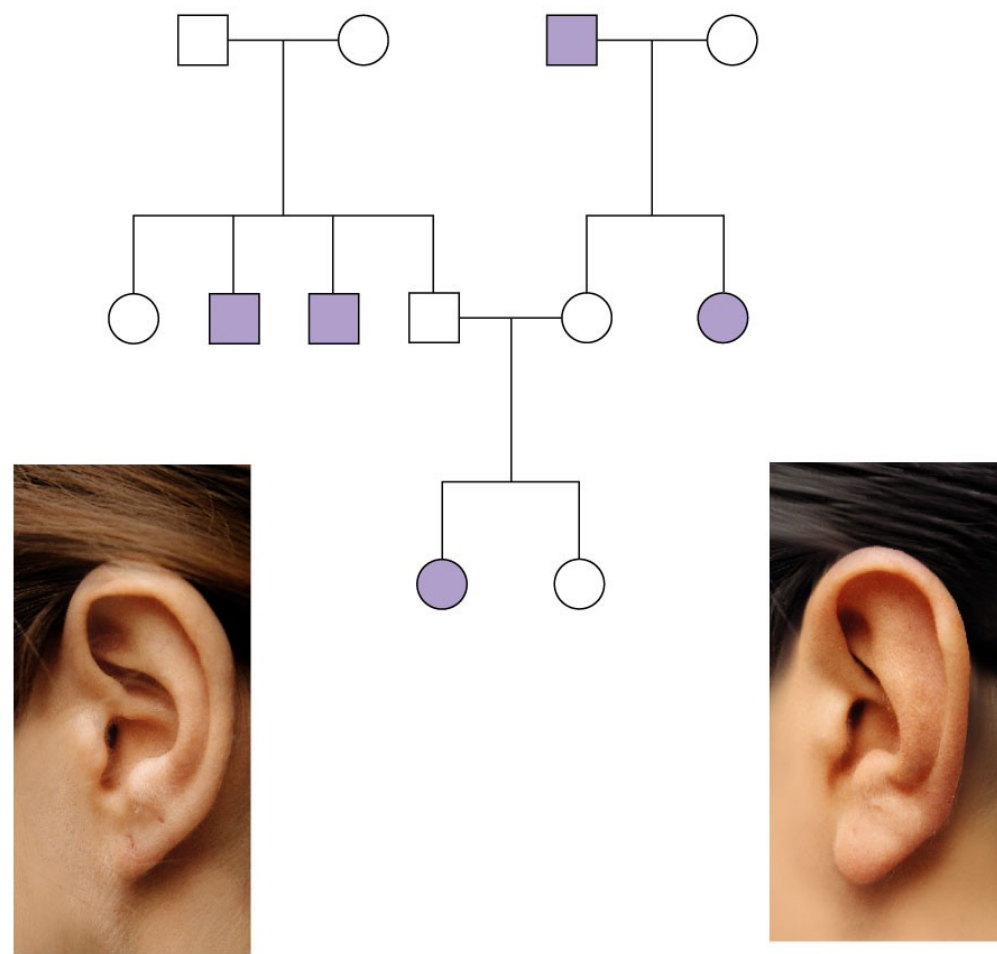


Unattached earlobes

**Primera generación
(abuelos)**

**Segunda generación
(padres y tios)**

**Tercera generación
(dos hermanas)**



Lóbulo auricular pegado

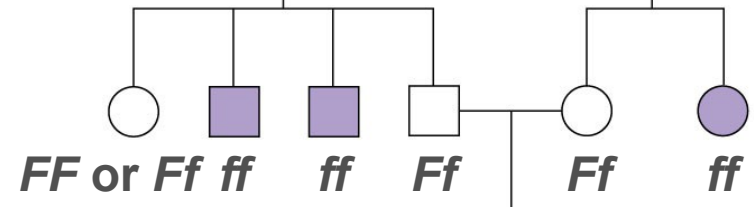
Lóbulo auricular libre

Este pedigrí se investiga el caso de una rasgo recesivo, los **lóbulos auriculares pegados**. Se observa que la primera hija de la tercera generación tiene lóbulos auriculares pegados, si bien ambos padres no presentan el rasgo (tienen lóbulos auriculares libres). Semejante patrón se explica fácilmente si el fenotipo de lóbulos pegados se debe a un alelo recesivo. Si se debiera a un alelo dominante, entonces por lo menos uno de los padres debería haber tenido el rasgo.

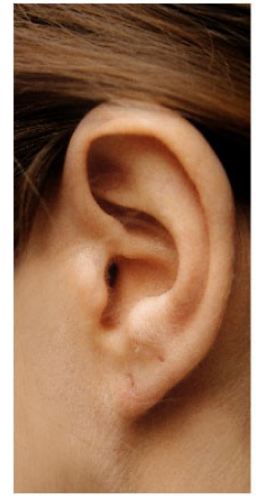
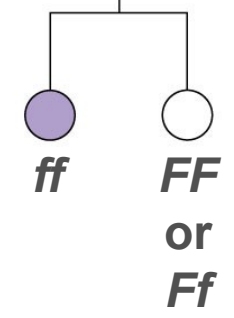
**Primera generación
(abuelos)**



**Segunda generación
(padres y tios)**



**Tercera generación
(dos hermanas)**



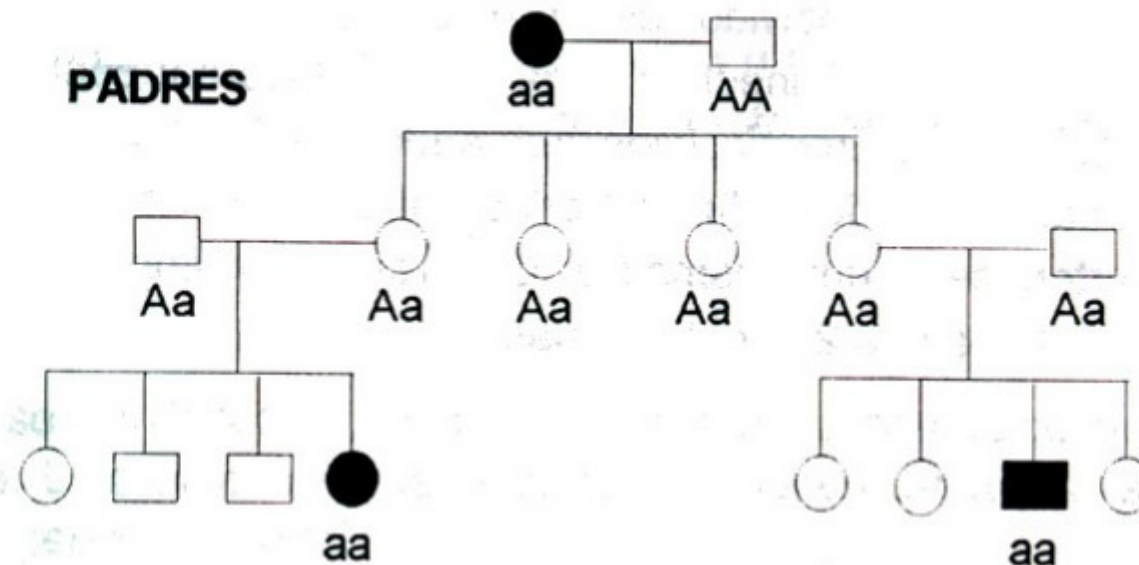
Lóbulo auricular pegado



Lóbulo auricular libre

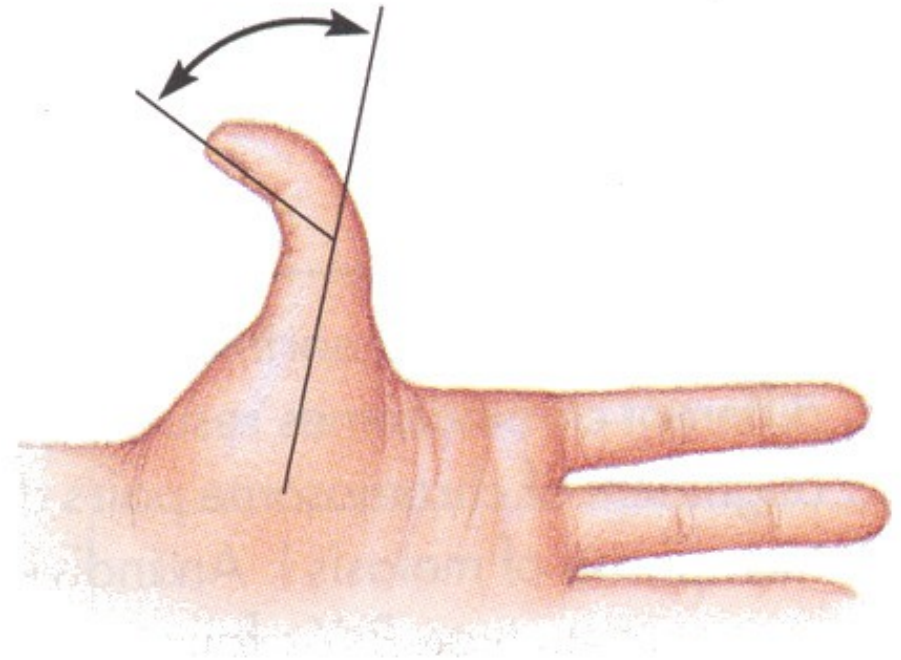
Este pedigrí se investiga el caso de una rasgo recesivo, los lóbulos auriculares pegados. Se observa que la primera hija de la tercera generación tiene lóbulos auriculares pegados, si bien ambos padres no presentan el rasgo (tienen lóbulos auriculares libres). Semejante patrón se explica fácilmente si el fenotipo de lóbulos pegados se debe a un alelo recesivo. Si se debiera a un alelo dominante, entonces por lo menos uno de los padres debería haber tenido el rasgo.

- Cuando los padres no exhiben la característica, pero procrean hijos, de ambos sexos, con la característica: decimos que el rasgo es controlado por un alelo autosómico recesivo. Sabemos que es recesivo porque está presente en los hijos, pero no se expresa en los padres. Decimos que los padres son portadores.



Pulgar de "ponero"

- Algunas personas pueden inclinar la coyuntura distal o final del pulgar hacia atrás a un ángulo mayor de 45 grados.
- Esto se conoce como "pulgar de ponero".
- Un gen recesivo determina esta habilidad.



Hitchhiker's thumb



No hitchhiker's thumb

Pelo en el dígito central

- Note la presencia o ausencia de pelo en la parte de atrás de las coyunturas del centro de los dedos de la mano.
- La presencia de pelo se debe a un gen dominante.
- La ausencia de pelo se debe a un gen recesivo.



Hipertricosis de la oreja

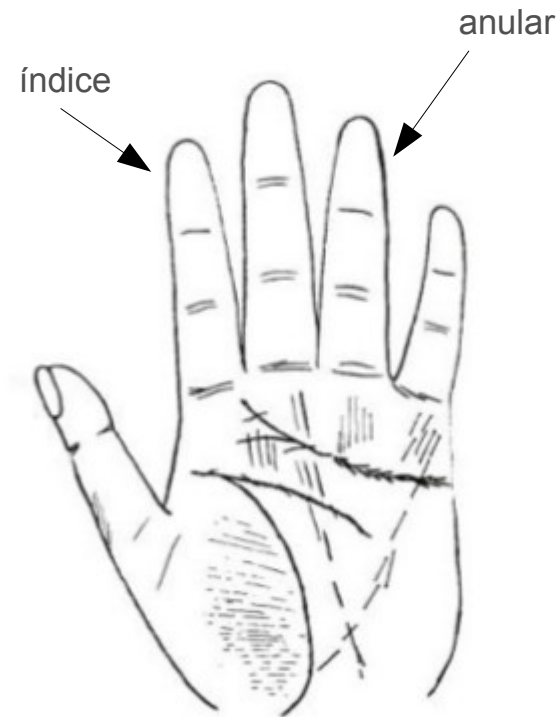
- El rasgo se refiere al crecimiento de pelos prominentes sobre la superficie y en el borde de la oreja.
- Es una herencia ligada al cromosoma Y, de tal manera que es un gen holándrico.
- Se transmite de varón a varón, de abuelo, a padre, a hijo.



Caracter ligado al cromosoma Y

Anular más corto que el índice

- Extienda su mano hacia afuera con sus dedos unidos.
- Fíjese si el dedo anular es más largo o más corto que el índice.
- Es Dominante cuando el anular es corto y es Recesivo el dedo anular largo.



Caracter influido por el sexo:

Hombres: Anular más corto > Índice más largo

Mujeres: Índice más largo > Anular más corto

Color de los ojos

- Cuando una persona es homocigota para un gen recesivo no posee pigmento en la parte delantera de sus ojos y la capa azul que hay en la parte trasera del iris se ve a través. Esto ocasiona el color azul en los ojos.
- Un alelo dominante causa el que el pigmento se deposite en la capa delantera del iris y que enmascare el azul a diferentes grados.



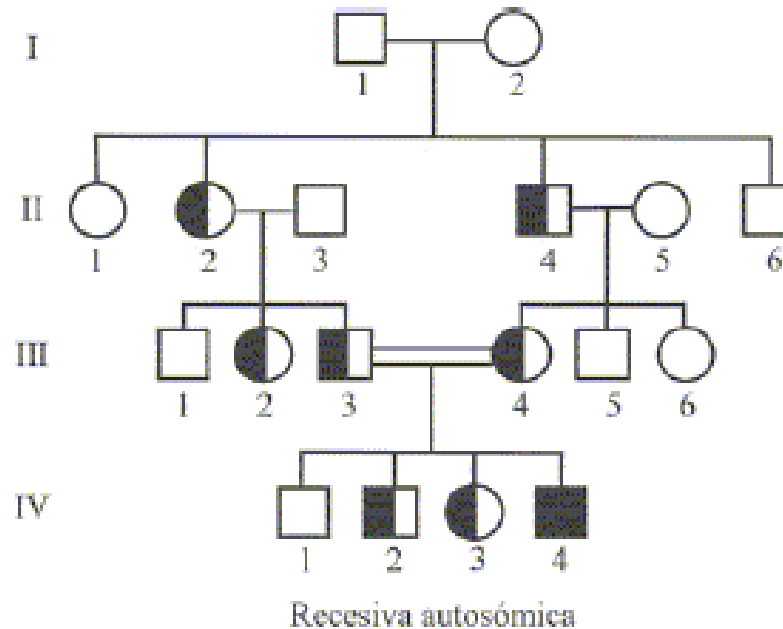
Trastornos hereditarios humanos

Sabemos que los genes codifican para proteínas con funciones específicas. Un alelo que ocasiona un trastorno genético codifica una proteína disfuncional o ninguna.

- Trastornos hereditarios recesivos:
 - Los heterocigotos (Aa) son normales en su fenotipo porque una copia del alelo normal produce cantidades suficientes de la proteína específica.
 - El trastorno solo se presenta en los individuos homocigotos (aa) que heredan un alelo recesivo de cada progenitor.
 - Los heterocigotos (Aa) pueden transmitir el alelo recesivo a la descendencia: son portadores.
 - Ejemplos:
 - Albinismo
 - Anemia drepanocítica o falciforme
 - Fenilcetonúria
 - Fibrosis quística
 - Enfermedad de Tay-Sachs

Uniones consanguíneas entre parientes cercanos

Cuando un alelo recesivo causante de enfermedad es raro, en cierta medida es poco probable que dos portadores del mismo alelo perjudicial se encuentren y se apareen. Sin embargo, si el hombre y la mujer son parientes cercanos, la probabilidad de transmitir rasgos recesivos aumenta en gran medida. A estas uniones se las denomina consanguíneas (“la misma sangre”) y se indican en los pedigrís con líneas dobles.



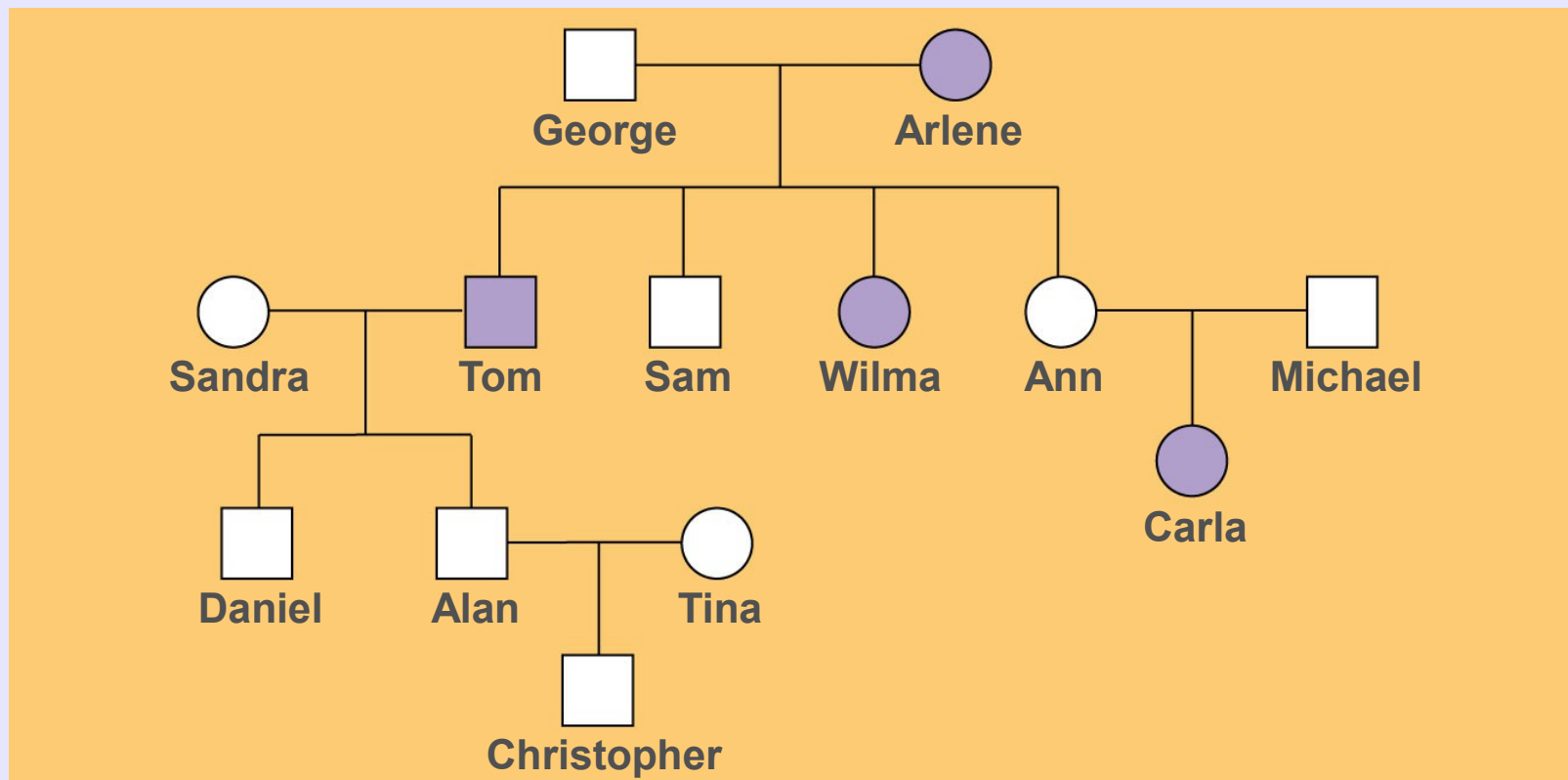
- Trastornos hereditarios dominantes:

- Si bien muchos alelos perjudiciales son recesivos, un cierto número de enfermedades humanas se debe a alelos dominantes.
- Los individuos heterocigotos (Aa) presentan el trastorno.
- Ejemplos:
 - La acondroplasia (una forma de enanismo). Los individuos que NO son enanos acondroplásicos son homocigotos para el alelo recesivo (aa).
 - Presencia de dedos adicionales en la mano o en el pie.
 - Enfermedad de Huntington, una enfermedad degenerativa del sistema nervioso.
 - Enfermedad de Alzheimer.
 - Hipercolesterolemia.

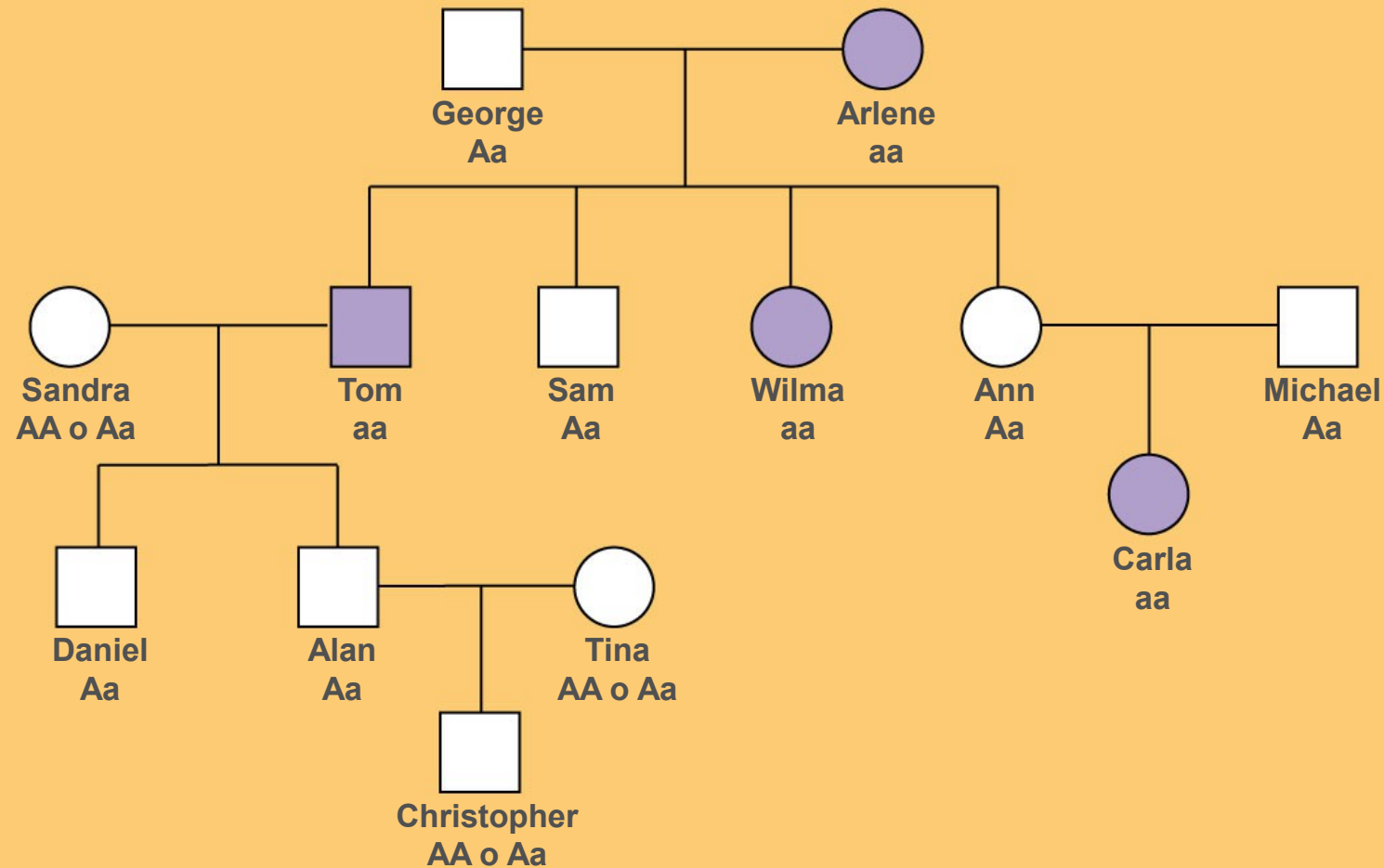


Problemas

- 1) El pedigrí de la figura rastrea la herencia de la alcaptonúria, un trastorno bioquímico. Los individuos afectados, indicados aquí por los círculos y cuadrados coloreados, son incapaces de degradar una sustancia llamada alcaptona, que da color a la orina y tiñe los tejidos corporales. ¿Esta enfermedad es causada por un alelo dominante o uno recesivo? Completa los fenotipos cuyos genotipos se pueden deducir. ¿Qué genotipos son posibles para cada uno de los restantes individuos?



Solución.



Se trata de herencia autosómica recesiva. Todos los individuos afectados (Arlen, Tom, Wilma y Carla) son homocigotos recesivos aa. George es Aa, ya que algunos de sus hijos con Arlene están afectados. Sam, Ann, Daniel y Alan son Aa, puesto que todos son hijos sanos con un padre afectado. Michael también es Aa, ya que tiene una hija afectada (Carla) con su esposa heterocigota Ann. Sandra, Tina y Christopher pueden tener genotipo AA o Aa.

- 2) Un hombre tiene seis dedos en cada mano y seis en cada pie. Su esposa y su hija tienen números normales de dedos. Tener dedos adicionales es un rasgo dominante. ¿Qué fracción de hijos de esta pareja se esperaría que tuviera dedos adicionales?

Solución: $1/2$

- 3) Imagina que eres un consejero genético y una pareja que está planificando comenzar una familia te consulta. Carlos estuvo casado una vez y él y su esposa tuvieron un hijo con fibrosis quística. El hermano de su actual esposa Elena murió de fibrosis quística. ¿Cuál es la probabilidad de que Carlos y Elena tengan un hijo con fibrosis quística? (ni Carlos ni Elena tienen la enfermedad)

Solución: $1/6$

- 4) La fenilcetonúria (PKU) es una enfermedad hereditaria causada por un alelo recesivo. Si una mujer y un hombre, ambos portadores, tienen tres hijos, ¿cuál es la probabilidad de que ocurra cada uno de los siguientes casos?

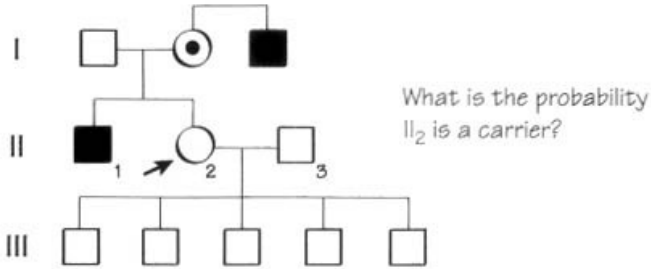
- a) Todos los hijos tienen fenotipo normal.
- b) Los tres hijos tienen la enfermedad.
- c) Por lo menos un hijo es normal desde el punto de vista fenotípico.

Solución: a) $27/64$; b) $1/64$; c) $63/64$

5) Carina y Esteban tienen cada uno un hermano con anemia drepanocítica. Ni Carina ni Esteban ni ninguno de sus padres tiene la enfermedad y ninguno de ellos fue estudiado para demostrar el rasgo de la anemia drepanocítica. En función de esta información incompleta, calcula la probabilidad de que esta pareja tenga un hijo con la enfermedad.

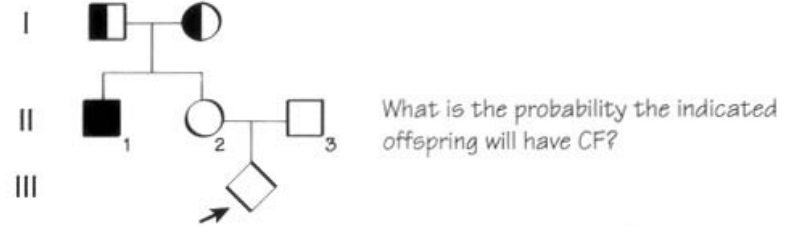
Solución: $1/9$

Risk assessment in X-linked recessive disease: Duchenne muscular dystrophy



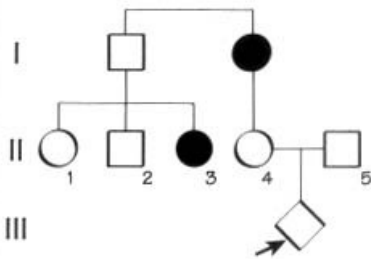
Probabilities	II ₂ has inherited disease allele	II ₂ has not inherited disease allele
Prior	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Conditional	$\left(\frac{1}{2}\right)^5 = \frac{1}{32}$	1
Joint	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{32} = \frac{1}{64}$	$1 \times \frac{1}{2} = \frac{1}{2} = \frac{32}{64}$
Posterior	$\frac{\frac{1}{64}}{\frac{1}{64} + \frac{32}{64}} = \frac{1}{64} \times \frac{64}{33} = \frac{1}{33}$	

Risk assessment in autosomal recessive disease: cystic fibrosis



Probabilities	II-3 is a CF carrier	II-3 is not a CF carrier
Prior	$\frac{1}{20}$ (carrier frequency)	$\frac{19}{20}$
Conditional	$\frac{1}{10}$ (deficiency in screening tests)	1
Joint	$\frac{1}{20} \times \frac{1}{10} = \frac{1}{200}$	$1 \times \frac{19}{20} = \frac{19}{20} = \frac{190}{200}$
Posterior	$\frac{\frac{1}{200}}{\frac{1}{200} + \frac{190}{200}} = \frac{1}{200} \times \frac{200}{191} = \frac{1}{191}$	
Final posterior probability child will be a CF homozygote: $= \frac{2}{3} \times \frac{1}{191} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{1146}$		

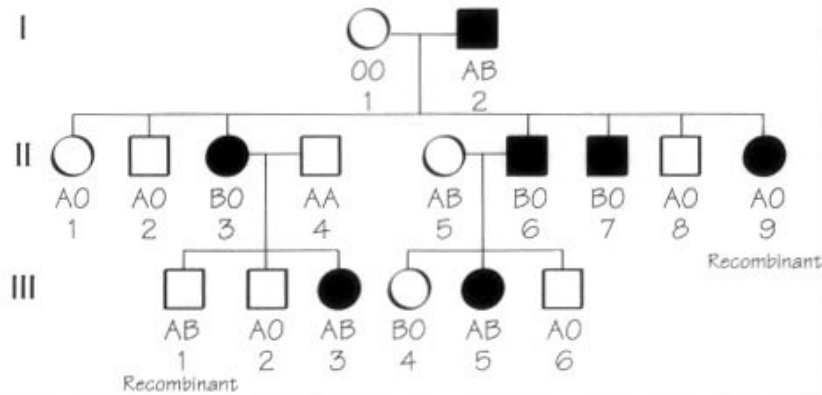
Risk assessment in autosomal dominant disease of incomplete penetrance: familial retinoblastoma ($P = 0.8$; see Chapter 32)



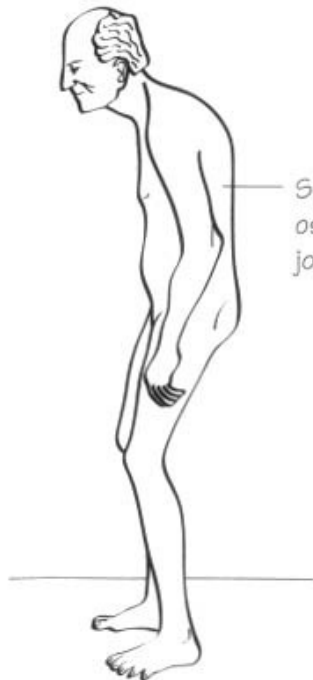
Probability II-4 is an unaffected heterozygote				Probability child of II-4 is affected			
Prior	Conditional	Joint	Posterior	Prior	Conditional	Joint	Posterior
$\frac{1}{2}$	Affected Rrb: $\frac{8}{10}$	$\frac{1}{2} \times \frac{8}{10} = \frac{4}{10}$	Ruled out	$\frac{1}{2}$	Affected $\frac{8}{10}$	$\frac{1}{6} \times \frac{1}{2} \times \frac{8}{10} = \frac{4}{60}$	$\frac{4}{60} + \frac{56}{60} = \frac{1}{15}$
	Unaffected rRb: $\frac{2}{10}$	$\frac{1}{2} \times \frac{2}{10} = \frac{1}{10}$	$\frac{1}{10 + \frac{1}{2}} = \frac{1}{10} \times \frac{10}{6} = \frac{1}{6}$		Unaffected $\frac{2}{10}$	$\frac{1}{6} \times \frac{1}{2} \times \frac{2}{10} = \frac{1}{60}$	
	Unaffected rrb: 1	$\frac{1}{2} \times 1 = \frac{1}{2}$	$\frac{1}{10 + \frac{1}{2}} = \frac{1}{2} \times \frac{10}{6} = \frac{5}{6}$		Unaffected 1	$\frac{1}{6} \times \frac{1}{2} \times 1 = \frac{1}{12}$	56/60
			Unaffected 1	$\frac{5}{6} \times 1 \times 1 = \frac{5}{6}$			

Pedigree showing linkage of the nail-patella gene locus with the ABO blood group locus

In most individuals the dominant disease allele N_p is in coupling with the B allele



Characteristic posture of a patient with ankylosing spondylitis (very strongly associated with HLA-B27)

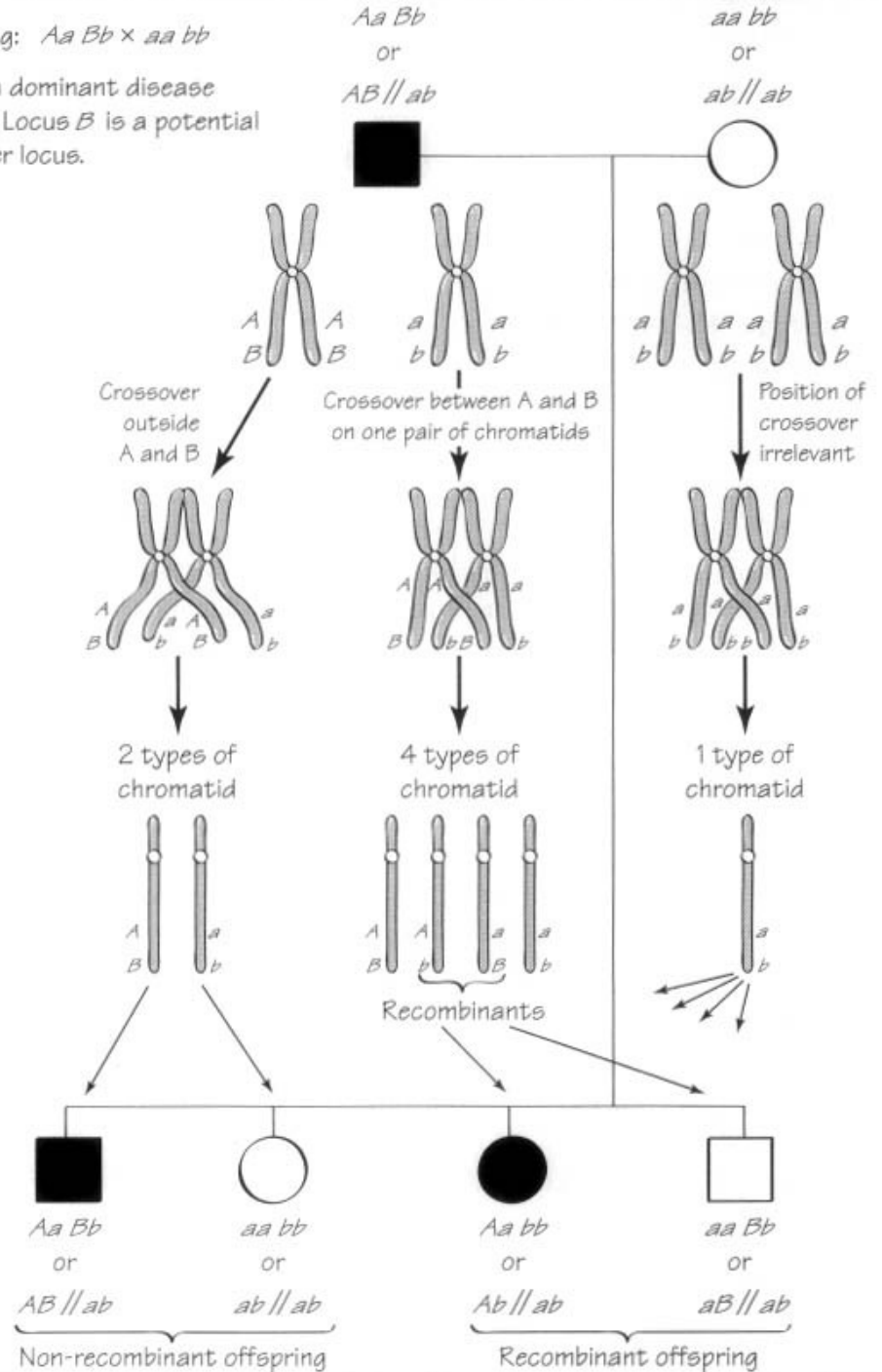


Spinal column fused by ossification of discs, joints and ligaments

Crossing over between homologous chromosomes in meiosis

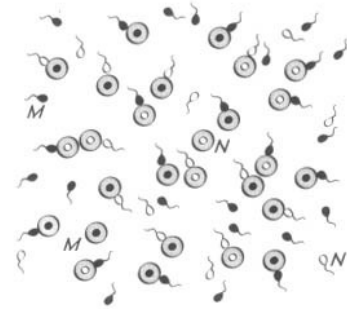
Mating: $Aa Bb \times aa bb$

A is a dominant disease allele. Locus B is a potential marker locus.



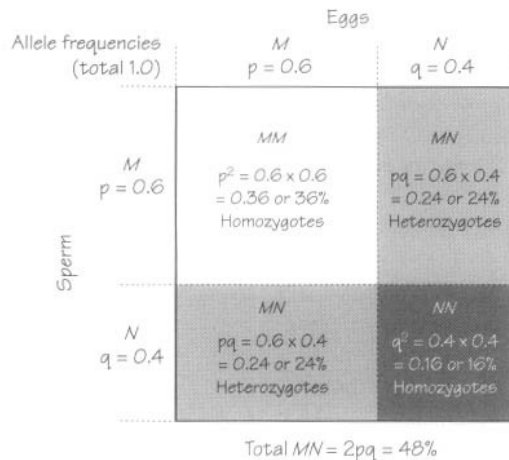
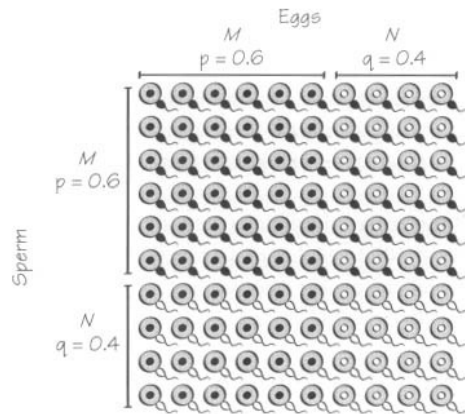
Diallelic autosomal system with codominance, the MN blood groups

Proportions of genotypes in 100 zygotes obtained by 'random fertilization'.

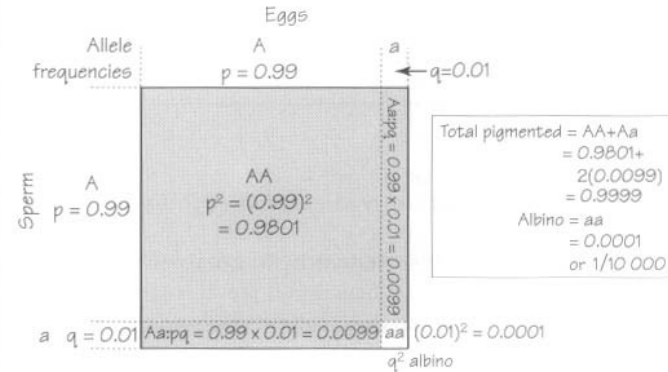


M-carrying cells are represented with black nuclei; N-carrying with white.
Frequency of M alleles = $p = 0.6$; frequency of N alleles = $q = 0.4$

Geometric representation of the Hardy-Weinberg law applied to the MN blood group system

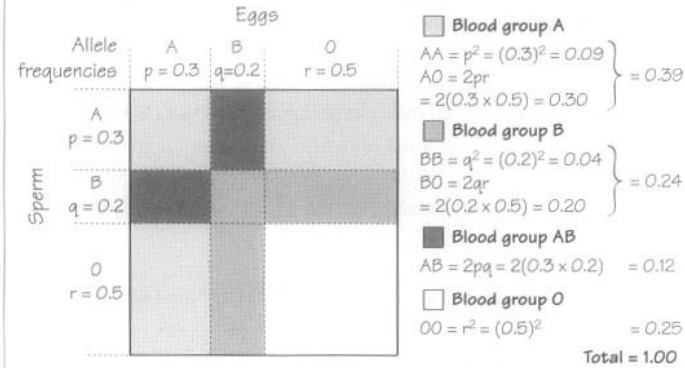


Diallelic autosomal system with dominance and recessivity, albinism



Triallelic autosomal system with codominance and dominance, the ABO blood groups

(These frequencies are imaginary, see Chapter 25 for real values)



Relative frequency of recessive homozygotes and heterozygotes for some important recessive diseases

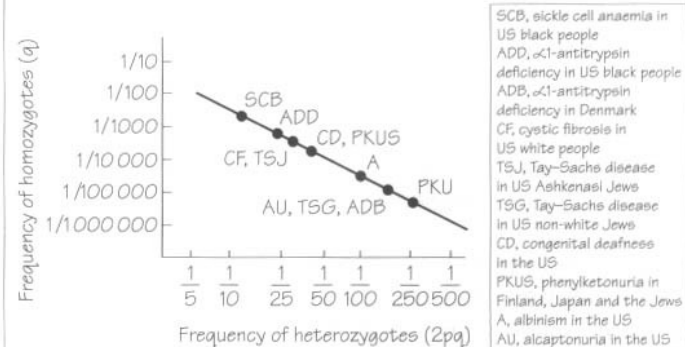
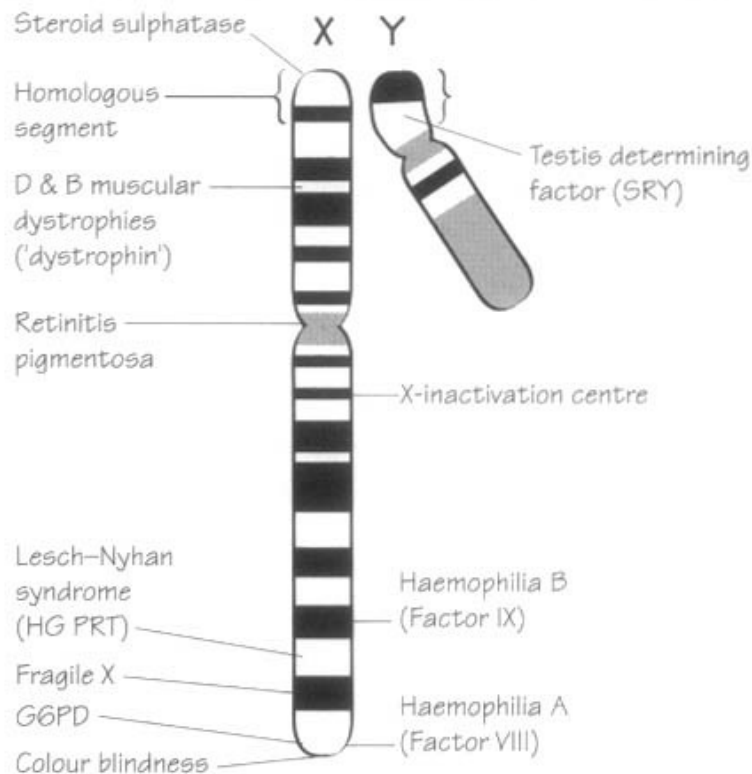
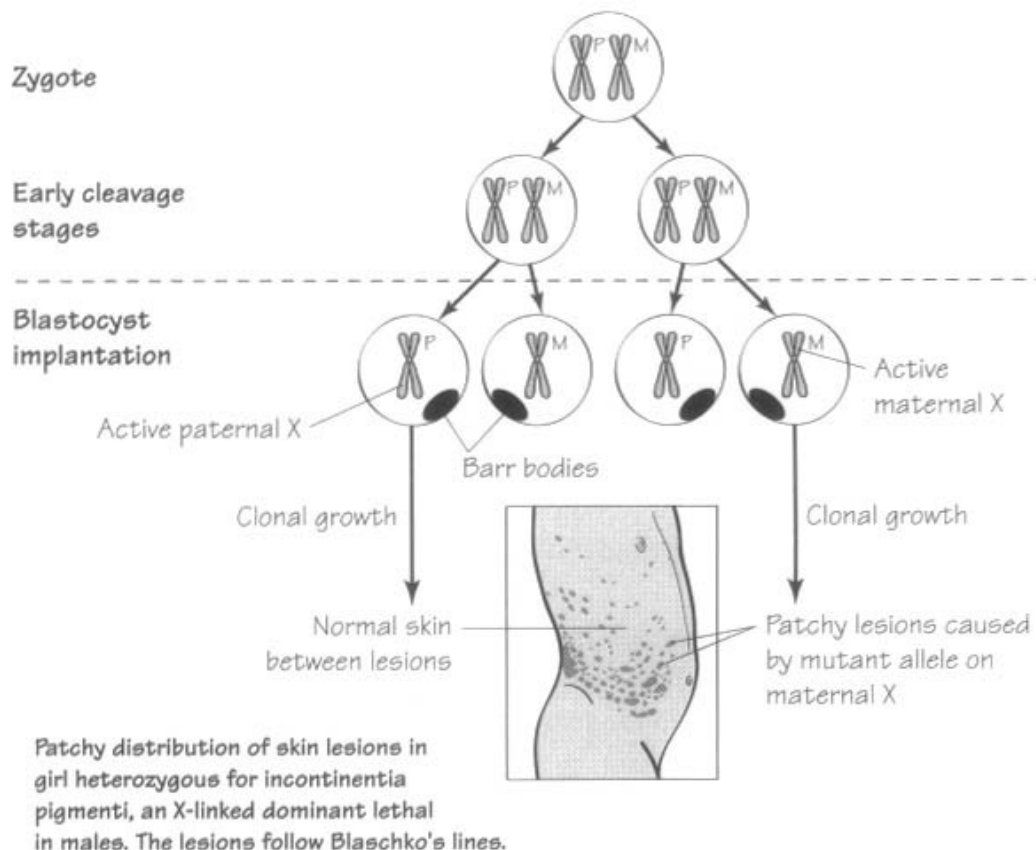


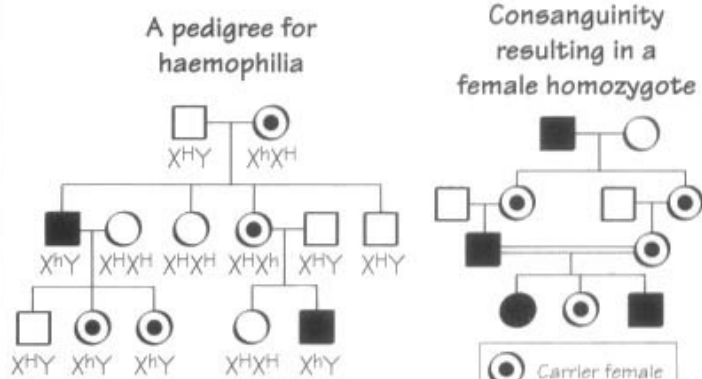
Diagram of the X and Y chromosomes showing regions of homology and the map locations of some significant genes



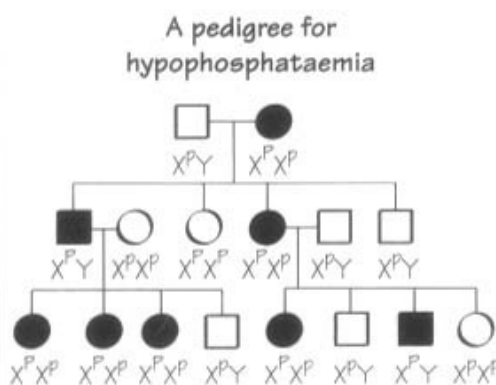
X chromosome inactivation and somatic mosaicism



X-linked recessive inheritance

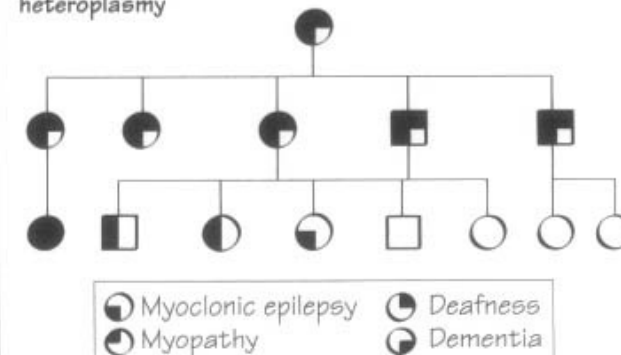


X-linked dominant inheritance



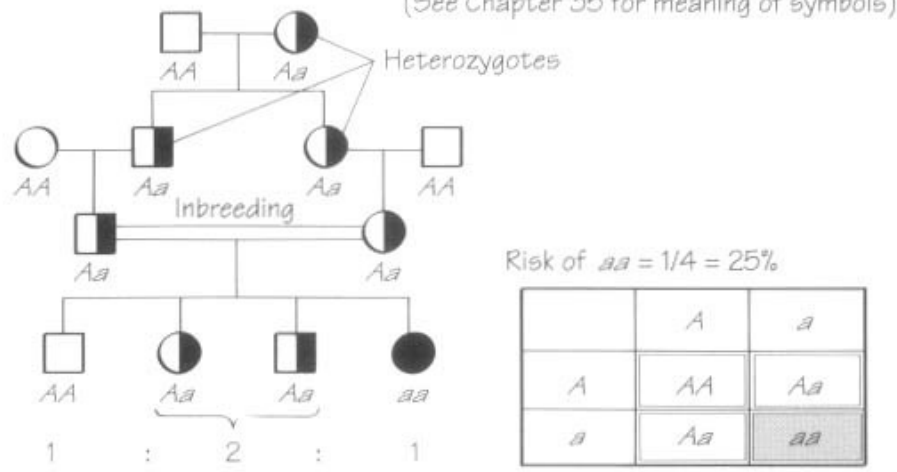
Mitochondrial inheritance

Theoretical pedigree for a family with MERRF, showing maternal inheritance and variable expression due to heteroplasmy



First-cousin marriage between heterozygotes

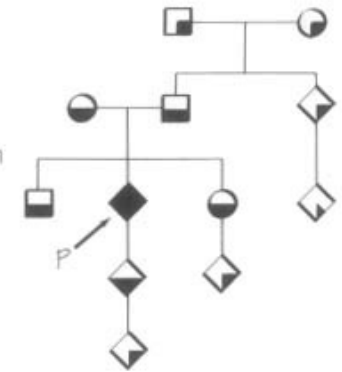
(See Chapter 35 for meaning of symbols)



Degrees of relationship with proband

Unconventional symbols:

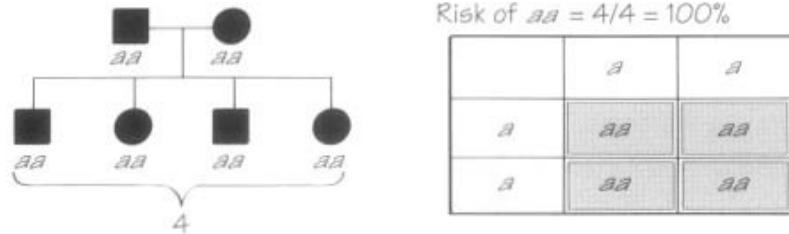
- ◆ 1st degree: parents, offspring, siblings; 50% in common with proband
- ◊ 2nd degree: grandparents, grandchildren, aunts, uncles, nephews, nieces; 25% in common with proband
- ◇ 3rd degree: first cousins; 12.5% in common with proband



(Marriage partners not all included)

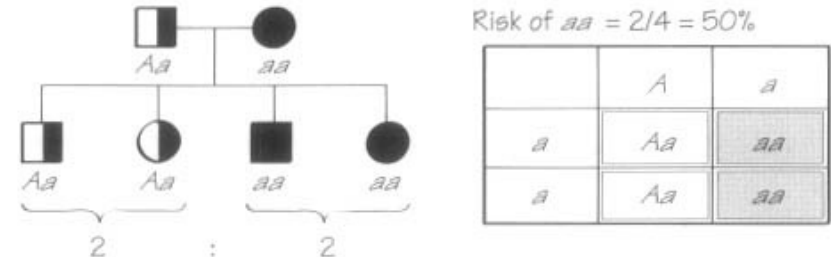
Marriage between recessive homozygotes

Risk of $aa = 4/4 = 100\%$

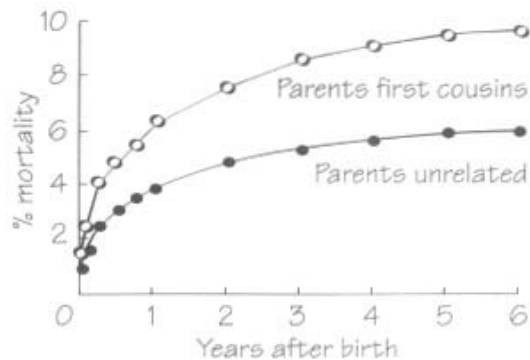


Marriage between recessive homozygote and heterozygote

Risk of $aa = 2/4 = 50\%$

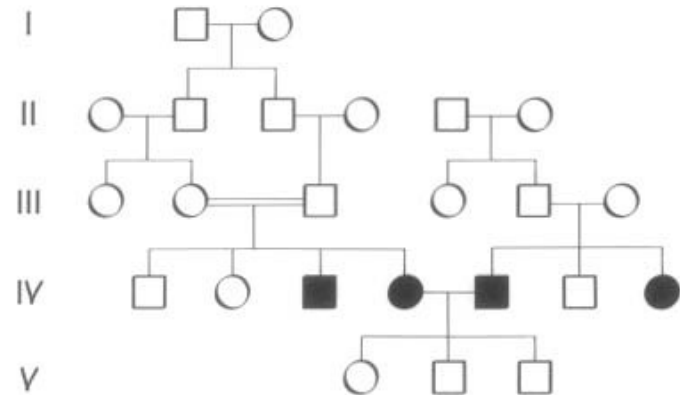


Cumulative postnatal mortalities among 3442 offspring of first cousins and 5224 offspring of unrelated parents



From Yamaguchi M, Yanase T, Nagano H, Nakomoto N. Effects of inbreeding on mortality in Fukuoka population. *American Journal of Human Genetics* 1970; 22: 145-59.

A family pedigree showing two kinds of recessive deafness



Mating of a double heterozygote with a double recessive homozygote

Red hair is a homozygous recessive condition (rr).
Non-red is caused by RR or Rr .

Test mating

Red hair,
attached earlobes



$rr\ ff$

Non-red hair,
free earlobes



$Rr\ Ff$

Genotypes:

×

Ova type

Sperm types

	RF	Rf	rF	rf
rf	$Rr\ Ff$	$Rr\ ff$	$rr\ Ff$	$rr\ ff$

F1 phenotypes:

Non-red,
free



$Rr\ Ff$

Non-red,
attached



$Rr\ ff$

Red,
free



$rr\ Ff$

Red,
attached



$rr\ ff$

Mating of a double heterozygote with a double dominant homozygote

Non-red hair,
free earlobes

$RR\ FF$

Non-red hair,
free earlobes

$Rr\ Ff$

Ova type

Sperm types

	RF	Rf	rF	rf
RF	$RR\ FF$	$RR\ Ff$	$Rr\ FF$	$Rr\ Ff$

Four genotypes, but only
one phenotype:

All non-red, free

Matings between double heterozygotes

Non-red hair, free earlobes
 $Rr\ Ff$

×

Non-red hair, free earlobes
 $Rr\ Ff$

Sperm types

	RF	Rf	rF	rf
RF	$RR\ FF$	$RR\ Ff$	$Rr\ FF$	$Rr\ Ff$
Rf	$RR\ Ff$	$RR\ ff$	$Rr\ Ff$	$Rr\ ff$
rF	$Rr\ FF$	$Rr\ Ff$	$rr\ FF$	$rr\ Ff$
rf	$Rr\ Ff$	$Rr\ ff$	$rr\ Ff$	$rr\ ff$

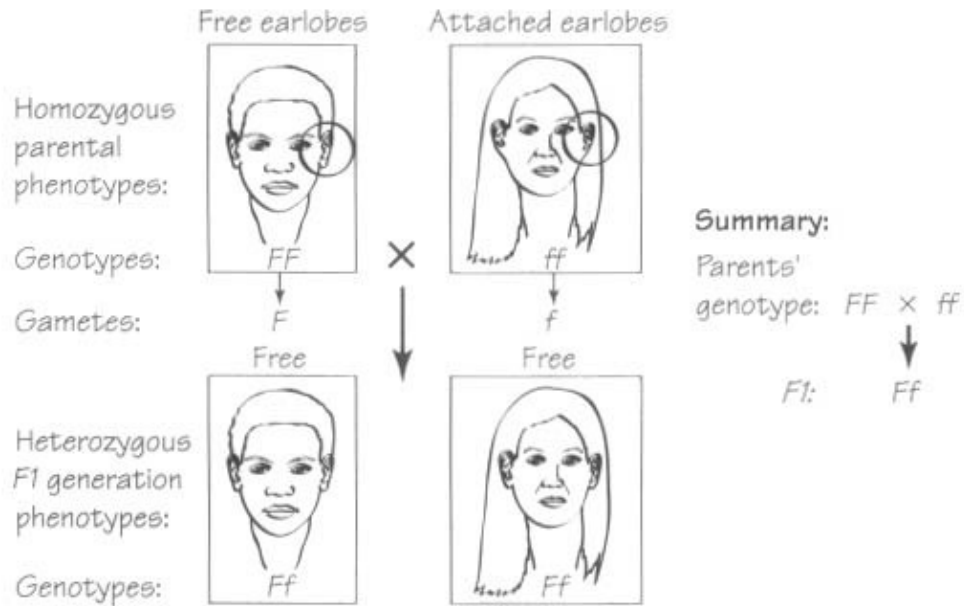
Ova types

RF
$R-$
$F-$

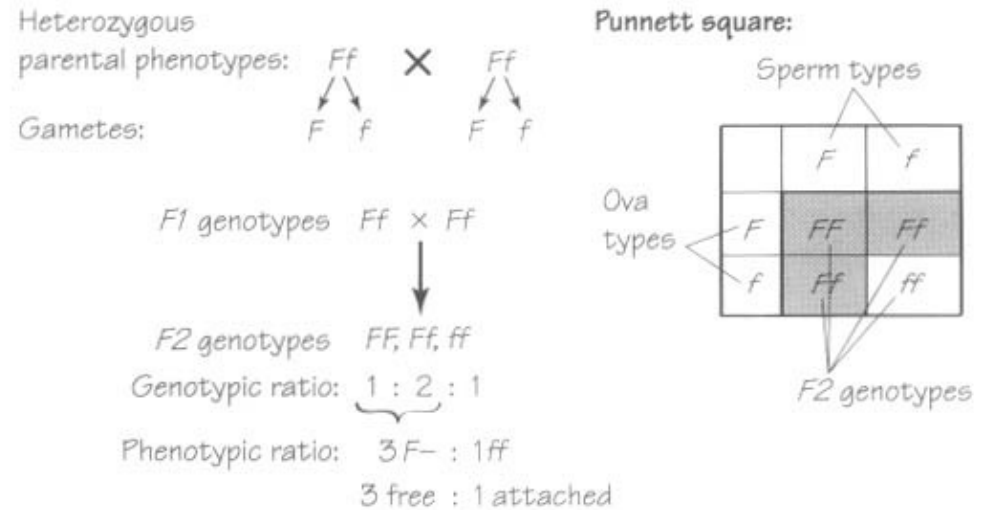
F1 genotypes:

9 : 3 : 3 : 1
Non-red, free : Non-red, attached : Red, free : Red, attached
 $R-F-$: $R-ff$: $rrF-$: $rrff$

Matings between different homozygotes



Matings between F1 heterozygotes



Mapa de genes anormales causantes de enfermedades en humanos

