



Cómo entender la genética

Variantes y la salud

Reimpreso de Información genética de MedlinePlus

Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.

Institutos Nacionales de la Salud

Departamento de Salud y Servicios Humanos

Índice

1	¿Qué es una variante genética y cómo ocurren las variantes?	1
2	¿Cómo las variantes genéticas pueden afectar la salud y el desarrollo?	3
3	¿Todas las variantes genéticas afectan la salud y el desarrollo?	4
4	¿Qué tipos de variantes de genes son posibles?	6
5	¿Puede un cambio en el número de genes afectar la salud y el desarrollo?	12
6	¿Pueden los cambios en el número de cromosomas afectar la salud y el desarrollo?	13
7	¿Pueden cambios en la estructura de los cromosomas afectar la salud y el desarrollo?	18
8	¿Pueden cambios en el ADN no codificante afectar la salud y el desarrollo?	25
9	¿Pueden cambios en el ADN mitocondrial afectar la salud y el desarrollo?	27
10	¿Qué son las enfermedad complejas o multifactoriales?	29
11	¿Qué significa tener una predisposición genética a una enfermedad?	30
12	¿Cómo se involucran las variantes genéticas en la evolución?	31

13	¿Qué información pueden entregar las estadísticas sobre una afección genética?	32
14	¿Cómo se nombran las afecciones genéticas y los genes?	34

Variantes y la salud

1 ¿Qué es una variante genética y cómo ocurren las variantes?

Una variante genética es un cambio permanente en la secuencia de ADN que forma un gen. Este tipo de cambio genético era conocido como mutación genética, pero debido a que los cambios en el ADN no siempre causan enfermedad, se piensa que variante genética es un término más exacto. Las variantes pueden afectar uno o más componentes básicos del ADN (nucleótidos) en un gen.

Las variantes genéticas pueden heredarse de uno de los padres u ocurrir durante la vida de una persona:

- Las variantes heredadas (o hereditarias) se transmiten de padres a hijos y están presentes a lo largo de la vida de una persona en prácticamente todas las células del cuerpo. Estas variantes también se conocen como variantes de la línea germinal porque están presentes en el óvulo o los espermatozoides de los padres, o células germinales. Cuando un óvulo y un espermatozoide se unen, el resultante óvulo fertilizado contiene ADN de ambos padres. Cualquier variante que esté presente en ese ADN estará presente en las células del niño que crece a partir del óvulo fertilizado.
- Las variantes no heredadas ocurren en algún momento durante la vida de una persona y están presentes solo en ciertas células del cuerpo, no en todas. Debido a que las variantes no heredadas ocurren típicamente en las células somáticas (células distintas de los espermatozoides y los óvulos), a menudo se las conoce como variantes somáticas. Estas variantes no se pueden traspasar a la siguiente generación. Las variantes no heredadas pueden ser causadas por factores ambientales como la radiación ultravioleta del sol o pueden ocurrir si se presenta un error, ya que el ADN se copia a sí mismo durante la división celular.

Algunos cambios genéticos se describen como nuevas variantes (de novo). Estas variantes se presentan en un niño, pero no ambos padres. En algunos casos, la variante ocurre en el óvulo o el espermatozoide de un progenitor, pero no está presente en ninguna de sus otras células. En otros casos, la variante ocurre en el óvulo fertilizado poco después de que el óvulo y el espermatozoide se unen (a menudo es imposible decir con exactitud cuándo ocurrió una variante de novo). A medida que el óvulo fertilizado se divide, cada célula resultante en el embrión en crecimiento tendrá la variante. Las variantes de novo explican los trastornos genéticos en los que un niño afectado tiene una variante en cada célula del cuerpo, pero los padres no, y no existen antecedentes familiares del trastorno.

Las variantes adquiridas durante el desarrollo pueden conducir a una situación llamada

mosaicismo, en la que un conjunto de células del cuerpo tiene una composición genética diferente a otras. En el mosaicismo, el cambio genético no está presente en el óvulo o los espermatozoides de los padres, o en el óvulo fertilizado, pero ocurre en cualquier momento desde el desarrollo embrionario hasta la edad adulta. A medida que las células crecen y se dividen, las células que surgen de la célula con el gen alterado tendrán la variante, mientras que otras células no. Cuando una proporción de células somáticas tiene una variante genética y otras no, se conoce como mosaicismo somático. Dependiendo de la variante y de cuántas células sean afectadas, el mosaicismo somático puede o no causar problemas de salud. Cuando una proporción de óvulos o espermatozoides tiene una variante y otras no, se conoce como mosaicismo de línea germinal. En esta situación, un padre no afectado puede transmitir una afección genética a su hijo.

La mayoría de las variantes no conducen al desarrollo de la enfermedad y las que sí lo hacen son poco frecuentes en la población general. Algunas variantes ocurren con suficiente frecuencia en la población como para ser consideradas una variación genética común. Varias de estas variantes son responsables de las diferencias entre las personas, como el color de ojos, el color del cabello y el tipo de sangre. Aunque muchas de estas variaciones comunes en el ADN no tienen efectos negativos en la salud de una persona, algunas pueden influir en el riesgo de desarrollar ciertos trastornos.

Para obtener más información sobre las variantes:

KidsHealth de Nemours brinda una introducción a los genes, la genética y los cambios genéticos (<https://kidshealth.org/es/parents/about-genetics-esp.html>).

2 ¿Cómo las variantes genéticas pueden afectar la salud y el desarrollo?

Para funcionar correctamente, cada célula depende de miles de proteínas para realizar su trabajo en el lugar y momento correcto. A veces, las variantes genéticas (también conocidas como mutaciones) impiden que una o más proteínas funcionen bien. Al cambiar las instrucciones de un gen para producir una proteína, una variante puede hacer que una proteína funcione mal o que no sea producida en lo absoluto. Cuando una variante altera una proteína que desempeña un papel fundamental en el cuerpo, puede interrumpir el desarrollo normal o causar una afección de salud. Una afección causada por variantes en uno o más genes se conoce como trastorno genético.

En algunos casos, las variantes genéticas son tan graves que impiden que un embrión sobreviva hasta el nacimiento. Estos cambios ocurren en genes que son esenciales para el desarrollo y, a menudo, interrumpen el desarrollo de un embrión en sus primeras etapas. Debido a que estas variantes tienen efectos muy graves, son incompatibles con la vida.

Es importante tener en cuenta que los genes en sí mismos no causan enfermedades. Los trastornos genéticos son causados por variantes que alteran o eliminan la función de un gen. Por ejemplo, cuando alguien dice que una persona tiene "el gen de la fibrosis quística", por lo general se refiere a una versión del gen *CFTR*, que contiene una variante que causa la enfermedad. Todas las personas, incluidas las que no tienen fibrosis quística, tienen una versión del gen *CFTR*.

Para más información sobre variantes y trastornos genéticos:

El Centro de Información sobre Enfermedades Raras y Genéticas brinda información a varios recursos sobre trastornos genéticos (<https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/>).

3 ¿Todas las variantes genéticas afectan la salud y el desarrollo?

No. Sólo un pequeño porcentaje de variantes causa trastornos genéticos, la mayoría no tiene ningún impacto en la salud o el desarrollo. Por ejemplo, algunas variantes alteran la secuencia de ADN de un gen, pero no cambian la función de la proteína producida por el gen.

Con frecuencia, ciertas enzimas reparan las variantes genéticas que podrían causar un trastorno genético antes de que se exprese el gen y se produzca una proteína alterada. Cada célula tiene varias vías por las cuales las enzimas reconocen y reparan errores en el ADN. Debido a que el ADN puede cambiar o dañarse de muchas maneras, la reparación del ADN es un proceso importante mediante el cual el cuerpo se protege a sí mismo de enfermedades.

Un porcentaje muy pequeño de todas las variaciones tiene un efecto positivo. Estas variantes conducen a nuevas versiones de proteínas que ayudan a una persona a adaptarse mejor a los cambios en su ambiente. Por ejemplo, una variación beneficiosa podría resultar en una proteína que protege a un individuo y a las generaciones futuras de una nueva cepa de bacterias.

Debido a que el código genético de una persona puede tener muchas variantes sin ningún efecto sobre la salud, el diagnóstico de enfermedades genéticas puede ser difícil.

Al determinar si una variante genética está asociada con un trastorno genético, la variante se evalúa utilizando las investigaciones científicas disponibles hasta ese momento, por ejemplo, información sobre cómo la variante afecta la función o producción de la proteína que se fabrica a partir del gen y datos de clasificación de variantes anteriores. Luego, la variante se clasifica en un espectro basado en la probabilidad de que la variante conduzca al trastorno.

En lo referido a trastornos genéticos, las variantes genéticas se clasifican en uno de cinco grupos:

- **Patógeno:** La variante es responsable de causar enfermedades. Existe una amplia investigación científica que respalda una asociación entre la enfermedad y la variante genética. Estas variantes a menudo se denominan mutaciones
- **Probablemente patógeno:** La variante probablemente sea responsable de causar la enfermedad, pero no hay suficiente investigación científica para aseverarlo
- **Variante de significado incierto (VUS o VOUS, por sus siglas en inglés):** No se puede confirmar que la variante desempeñe un papel en el desarrollo de la enfermedad. Puede que no haya suficiente investigación científica para confirmar o descartar una asociación de enfermedad o la investigación puede ser contradictoria
- **Probablemente benigna:** La variante probablemente no sea responsable de causar la enfermedad, pero no hay suficiente investigación científica para aseverarlo

- **Benigno:** La variante no es responsable de causar enfermedad. Existe una amplia investigación científica para descartar una asociación entre la enfermedad y la variante genética

Se necesita realizar una evaluación para cada variante. El hecho de que un gen esté asociado con una enfermedad no significa que todas las variantes de ese gen sean patógenas. Además, es necesario realizar una evaluación de una variante para todas las enfermedades con las que se cree que está asociada. Una variante que es patógena para una enfermedad no es necesariamente patógena para una afección diferente. Es importante reevaluar las variantes periódicamente; la clasificación de una variante puede cambiar con el tiempo a medida que se dispone de más información sobre los efectos de las variantes a través de investigaciones científicas adicionales.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.

4 ¿Qué tipos de variantes de genes son posibles?

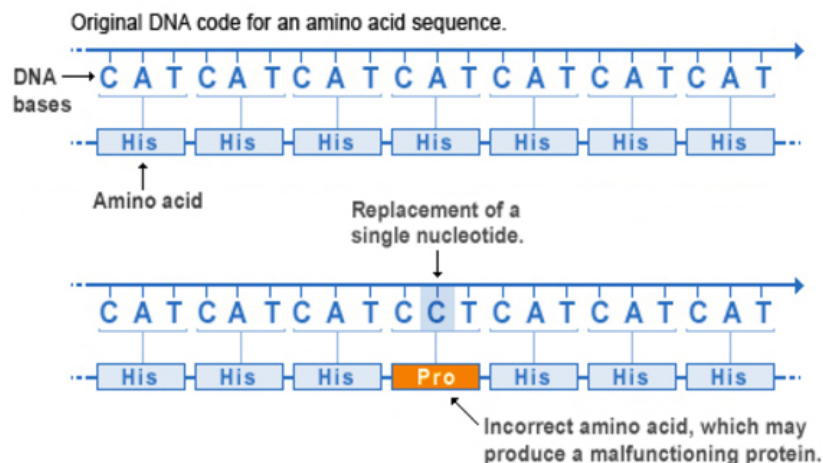
La secuencia de ADN de un gen se puede alterar de varias formas. Las variantes genéticas (también conocidas como mutaciones) pueden tener diversos efectos sobre la salud, según dónde se produzcan y si alteran la función de las proteínas esenciales. Los tipos de mutaciones incluyen:

Sustitución

Este tipo de variante reemplaza un bloque de construcción de ADN (nucleótido) por otro. Además, las variantes de sustitución pueden clasificarse por el efecto que tienen sobre la producción de proteína a partir del gen alterado.

- **Cambio de sentido:** Unavariante con cambio de sentido (Figura 1) es un tipo de sustitución en la que el cambio de nucleótido resulta en el reemplazo de un bloque de construcción de proteína (aminoácido) por otro en la proteína hecha a partir del gen. El cambio de aminoácidos puede alterar la función de la proteína.

Missense mutation



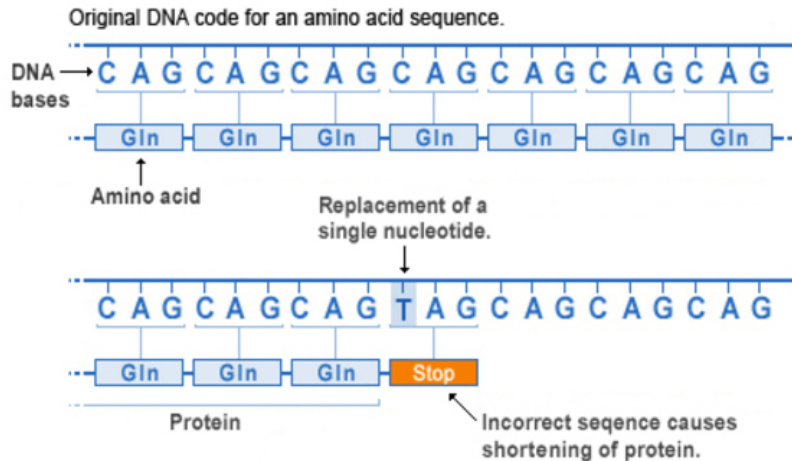
U.S. National Library of Medicine

FIGURA 1: Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); Sustitución de un solo nucleótido (Replacement of a single nucleotide); Aminoácido incorrecto, que puede producir una proteína que funcione mal (Incorrect amino acid, which may produce a malfunctioning protein)

- **Sin sentido:** Unavariante sin sentido (Figura 2) también es un tipo de sustitución. En vez de causar un cambio en un aminoácido, la secuencia de ADN alterada resulta en una señal de detención que prematuramente indica a la célula que deje

de fabricar una proteína. Este tipo de variante da como resultado una proteína acortada que puede funcionar mal, no funcionar o romperse.

Nonsense mutation



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 2: Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); Sustitución de un solo nucleótido (Replacement of a single nucleotide); Secuencia incorrecta provoca el acortamiento de la proteína (Incorrect sequence causes shortening of protein); Proteína (Protein)

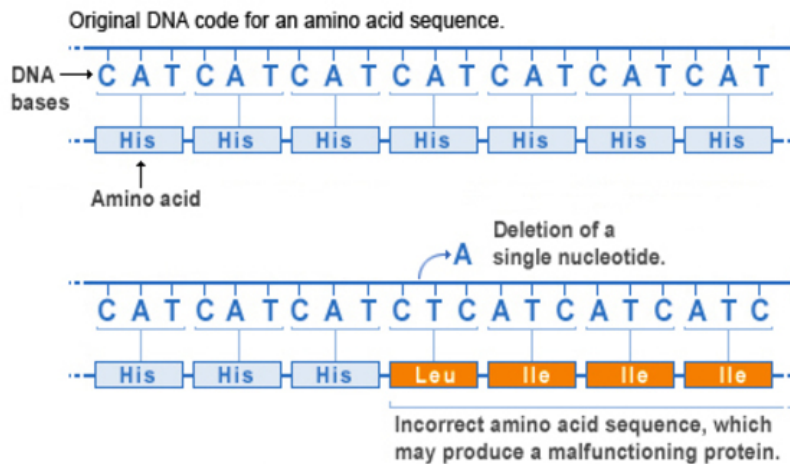
Inserción

Una inserción cambia la secuencia de ADN en un gen al agregar uno o más nucleótidos al gen. Como resultado, la proteína producida del gen puede no funcionar correctamente.

Delección

Una delección (Figura 3) cambia la secuencia de ADN al eliminar al menos un nucleótido en un gen. Las delecciones pequeñas pueden eliminar uno o algunos pares de bases dentro de un gen, mientras que las delecciones más grandes pueden eliminar un gen completo o varios genes vecinos. El ADN eliminado puede alterar la función de las proteínas resultantes.

Deletion mutation



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 3: Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); Delección de un solo nucleótido (Deletion of a single nucleotide); Secuencia de aminoácidos incorrecta que puede producir una proteína que funcione mal (Incorrect amino acid sequence which may produce a malfunctioning protein)

Delección-inserción

Esta variante ocurre cuando una delección y una inserción ocurren al mismo tiempo en la misma ubicación en el gen. En una variante de delección-inserción, se elimina al menos un nucleótido y se inserta al menos un nucleótido. Sin embargo, el cambio debe ser lo suficientemente complejo como para diferir de una simple sustitución. Es posible que la proteína resultante no funcione correctamente. Una variante de delección-inserción (delins) también se puede conocer como una variante de inserción-delección (indel).

Duplicación

Unaduplicación (Figura 4) ocurre cuando un tramo de uno o más nucleótidos en un gen se copia y se repite junto a la secuencia de ADN original. Este tipo de variante puede alterar la función de la proteína elaborada a partir del gen.

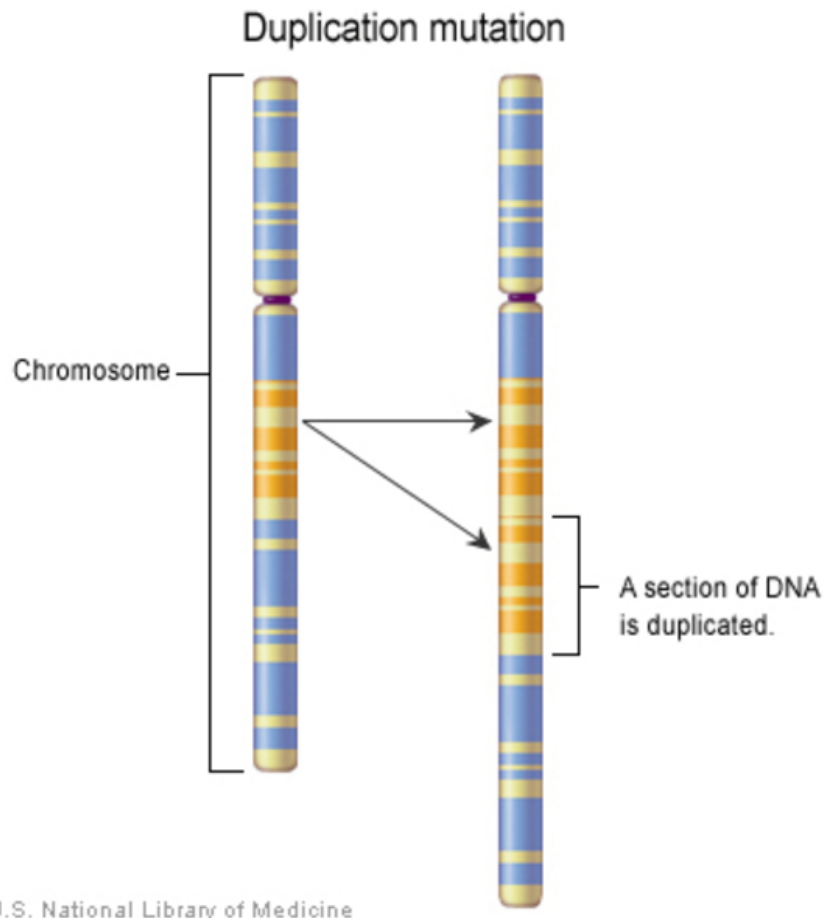


FIGURA 4: Duplicación mutación (Duplication mutation); Cromosoma (Chromosome); Una sección de ADN es duplicada (A section of DNA is duplicated)

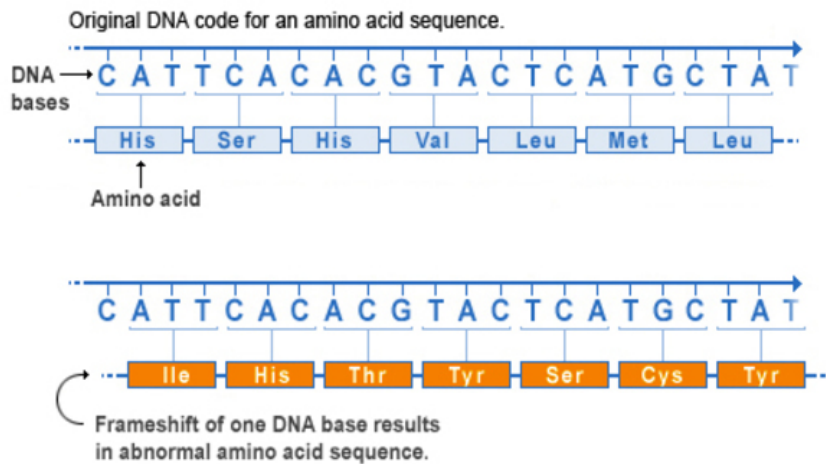
Inversión

Una inversión cambia más de un nucleótido en un gen al reemplazar la secuencia original con la misma secuencia en orden inverso.

Variante con cambio del marco de lectura

Un marco de lectura consiste en grupos de tres nucleótidos, cada uno de los cuales codifica un aminoácido. Un variante de cambio (Figura 5) de marco de lectura ocurre cuando hay una adición o pérdida de nucleótidos que desplaza al grupo y cambia el código para todos los aminoácidos siguientes. La proteína resultante suele ser no funcional. Las inserciones, eliminaciones y duplicaciones pueden ser variantes de desplazamiento de marco de lectura.

Frameshift mutation



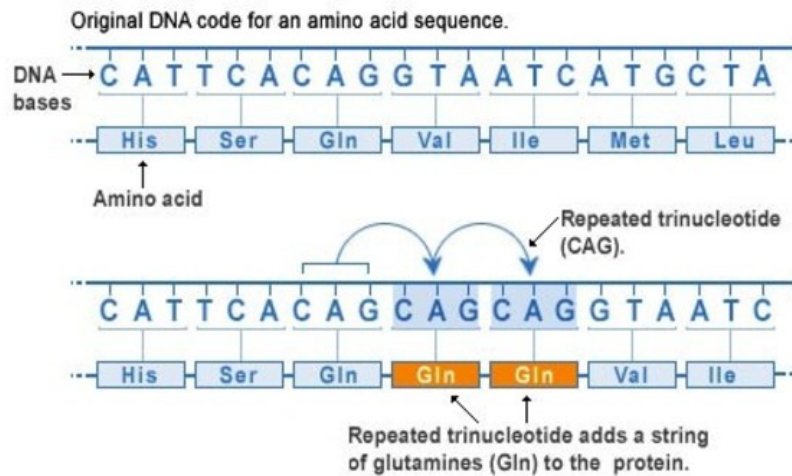
U.S. National Library of Medicine

FIGURA 5: Mutación de cambio (Frameshift mutation); Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); Una variante en una base del ADN da lugar a una secuencia anormal de aminoácidos (Frameshift of one DNA base results in abnormal amino acid sequence)

Expansión repetida

Algunas áreas de ADN contienen secuencias cortas de nucleótidos que se repiten varias veces seguidas. Por ejemplo, una repetición de trinucleótidos está formada por secuencias de tres nucleótidos y una repetición de tetranucleótidos está formada por secuencias de cuatro nucleótidos. Una expansión repetida (Figura 6) es una variante que aumenta el número de veces que se repite la secuencia corta de ADN. Este tipo de variante puede hacer que la proteína resultante funcione en forma incorrecta.

Repeat expansion mutation



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 6: Mutación de expansión repetida (Repeat expansión mutation); Código de ADN original para una secuencia de aminoácidos (Original DNA code for an amino acid sequence); Bases de ADN (DNA bases); Aminoácido (Amino acid); El trinucleótido repetido añade una cadena de glutaminas a la proteína (Repeated trinucleotide adds a string of glutamines (Gln) to the protein)

Para más información sobre tipos de variantes de genes:

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) ofrece el Glosario hablado de términos genéticos (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary>). Este recurso incluye detalladas definiciones, diagramas y descripciones de audio de varias de las mutaciones genéticas enumeradas anteriormente.

5 ¿Puede un cambio en el número de genes afectar la salud y el desarrollo?

Las personas tienen dos copias de la mayoría de los genes, una copia heredada de cada progenitor. Sin embargo, en algunos casos el número de copias varía, lo que significa que una persona puede tener una, tres o más copias de genes particulares. Con menos frecuencia, ambas copias de un gen pueden faltar. Estos tipos de diferencia genética son conocidas como variaciones del número de copias (VCN).

La variación del número de copias es el resultado de inserciones, eliminaciones y duplicaciones de grandes segmentos de ADN de al menos mil nucleótidos de largo (también llamada 1 kilobase o kb). A menudo, estos segmentos son lo suficientemente grandes como para incluir genes completos. La variación en el número de copias de genes puede influir en la actividad de los genes y el funcionamiento de las proteínas fabricadas por ellos, lo que puede afectar muchas funciones del cuerpo.

La variación del número de copias de genes explica una cantidad significativa de diferencia genética entre las personas. Más del 10 por ciento del ADN del genoma humano parece contener diferencias en el número de copias de genes. Si bien gran parte de esta variación no afecta la salud ni el desarrollo, algunas diferencias influyen en el riesgo de enfermedad de una persona, en particular algunos tipos de cáncer, o en la respuesta a ciertos medicamentos.

Para más información sobre la variación del número de copias:

El Glosario hablado de términos genéticos del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano incluye una definición de variación en el número de copias (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Variacion-en-el-n%C3%BAmero-de-copias>).

6 ¿Pueden los cambios en el número de cromosomas afectar la salud y el desarrollo?

Normalmente, las células humanas contienen 23 pares de cromosomas, para un total de 46 cromosomas en cada célula (Figura 7). Un cambio en la cantidad de cromosomas puede causar problemas con el crecimiento, el desarrollo y la función de los sistemas del cuerpo. Estos cambios pueden ocurrir durante la formación de células reproductoras (óvulos y espermatozoides), durante el desarrollo fetal temprano o en cualquier célula después del nacimiento. Una ganancia o pérdida en el número de cromosomas de los 46 normales se conoce como aneuploidía.

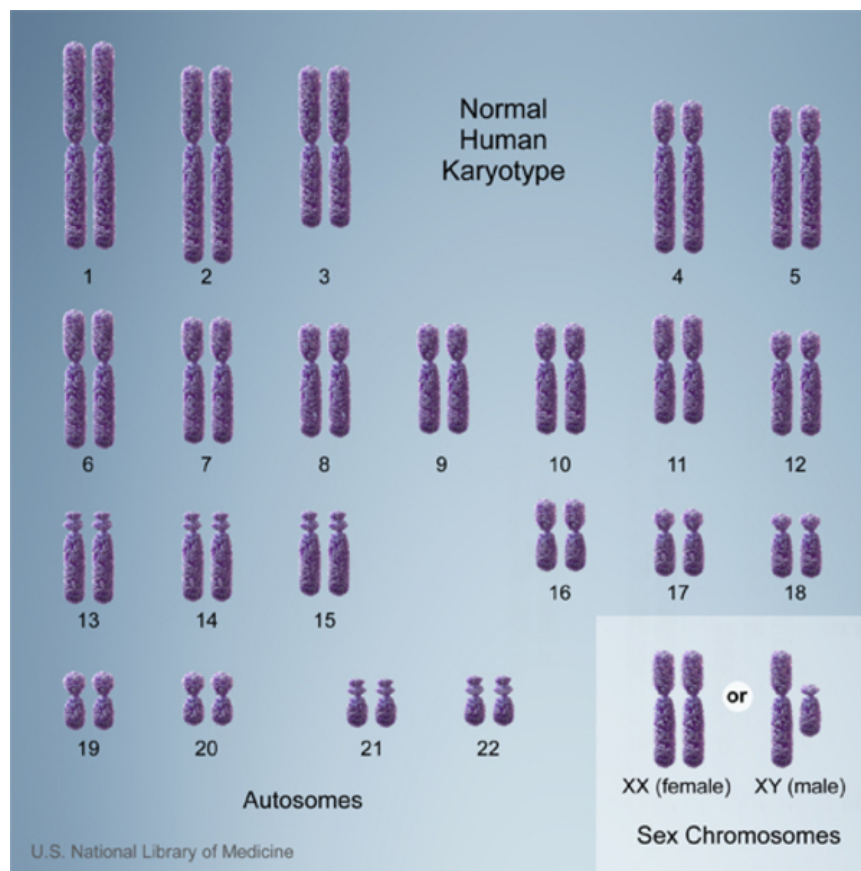


FIGURA 7: Cariotipo humano normal (Normal human karyotype); Autosomas (Autosomes); Cromosomas sexuales (Sex chromosomes); Femenino (Female); Masculino (Male)

Una forma común de aneuploidía es la trisomía o la presencia de un cromosoma extra en las células. En griego, “tri” significa “tres”. Las personas con trisomía tienen tres copias de un cromosoma particular en las células en lugar de las dos copias normales. El síndrome de Down (también conocido como trisomía 21) es un ejemplo de una afección causada por trisomía (Figura 8). Las personas con síndrome de Down suelen tener tres copias del cromosoma 21 en cada célula, para un total de 47 cromosomas por célula.

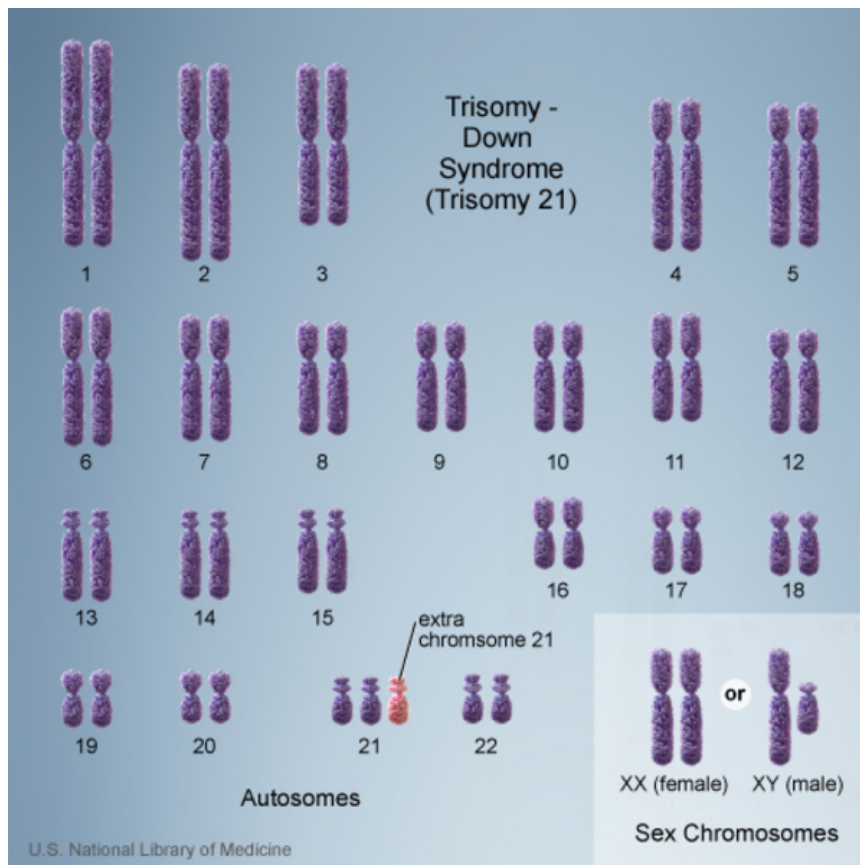


FIGURA 8: Síndrome de Down (Down syndrome);Autosomas (Autosomes); Cromosomas sexuales (Sex chromosomes);Femenino (Female);Masculino (Male);Cromosoma extra 21 (Extra chromosome 21)

La monosomía, o la pérdida de un cromosoma en las células, es otro tipo de aneuploidía. “Mono” significa “uno” en griego. Las personas con monosomía tienen una copia de un cromosoma particular en las células en lugar de las dos copias normales. El síndrome de Turner (también conocido como monosomía X) es una afección causada por monosomía (Figura 9). En general, las mujeres con síndrome de Turner tienen solo una copia del cromosoma X en cada célula, para un total de 45 cromosomas por célula.

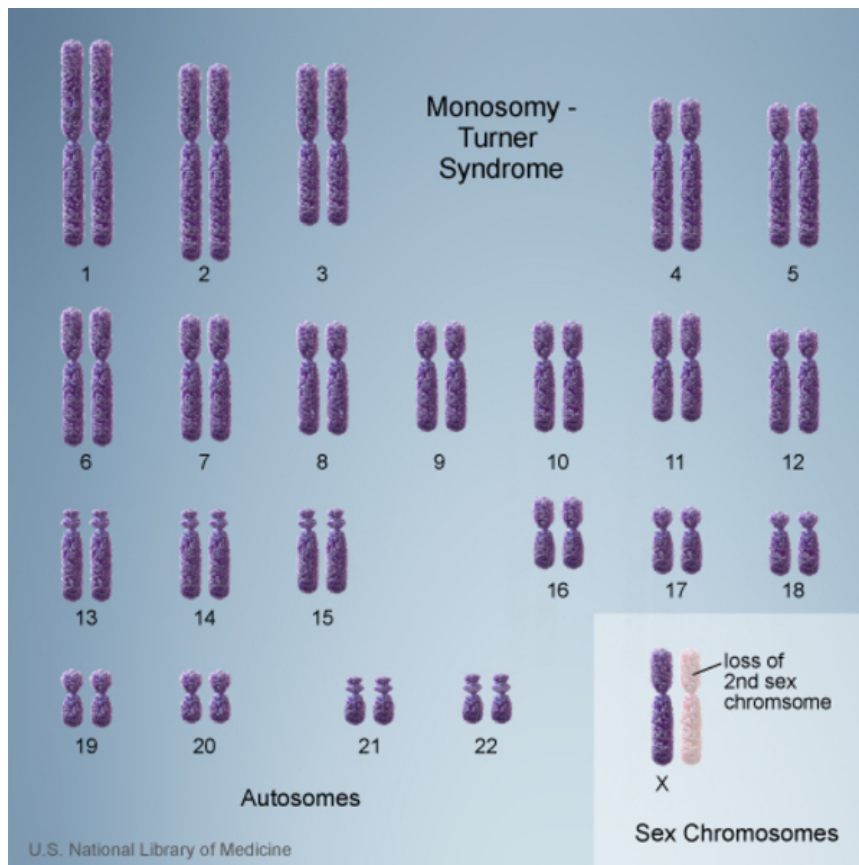


FIGURA 9: Síndrome de Turner (Turner syndrome);Autosomas (Autosomes);Cromosomas sexuales (Sex chromosomes);Perdida del segundo cromosoma sexual (Loss of second sex chromosome)

En raras ocasiones, algunas células terminan con juegos completos de cromosomas adicionales. Las células con un conjunto adicional de cromosomas, para un total de 69 cromosomas, se denominan triploides (Figura 10). Las células con dos conjuntos adicionales de cromosomas, para un total de 92 cromosomas, se denominan tetraploides. Una afección en la que cada célula del cuerpo tiene un juego extra de cromosomas no es compatible con la vida.

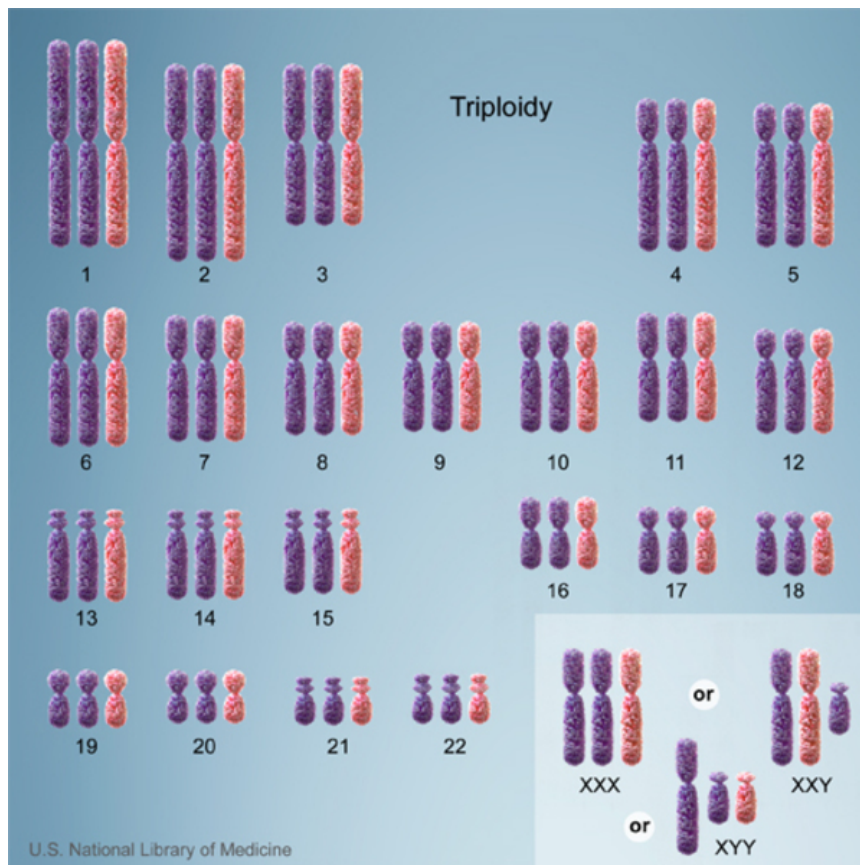
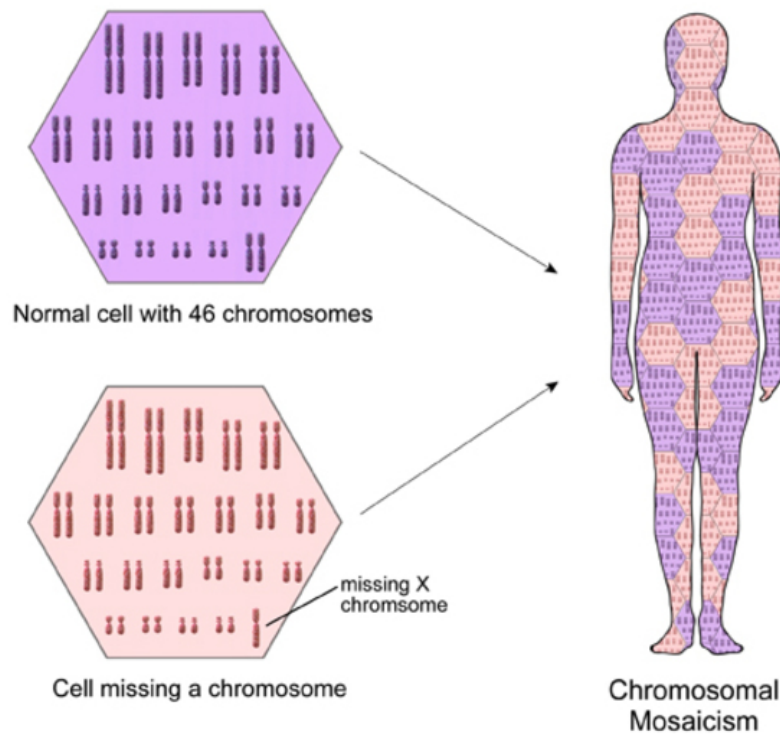


FIGURA 10: Triploidia (Triploidy)

En algunos casos, un cambio en la cantidad de cromosomas ocurre solo en ciertas células. Cuando las células de un individuo difieren en su composición cromosómica, se conoce como mosaicismo cromosómico (Figura 11). Esto se produce por un error en la división celular en células distintas de los óvulos y los espermatozoides. Más comúnmente, algunas células terminan con un cromosoma extra o faltante (para un total de 45 o 47 cromosomas por célula), mientras que otras células tienen los 46 cromosomas habituales. El síndrome de Mosaic Turner es un ejemplo de mosaicismo cromosómico. En las mujeres con esta afección, algunas células tienen 45 cromosomas porque les falta una copia del cromosoma X, mientras que otras células tienen el número normal de cromosomas.



U.S. National Library of Medicine

FIGURA 11: Célula normal con 46 cromosomas (Normal cell with 46 chromosomes); Célula a la que le falta un cromosoma (Cell missing a chromosome)

Muchas células cancerosas también presentan cambios en la cantidad de cromosomas. Estos cambios no se heredan, ocurren en células somáticas (células distintas de los óvulos o espermatozoides) durante la formación o progresión de un tumor canceroso.

Para más información sobre trastornos cromosómicos:

La enciclopedia médica de MedlinePlus tiene un artículo sobre mosaicismo cromosómico (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001317.htm>).

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano ofrece una discusión sobre cómo ocurren las anomalías cromosómicas (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Anomal%C3%ADas-Cromos%C3%B3micas>).

7 ¿Pueden cambios en la estructura de los cromosomas afectar la salud y el desarrollo?

Los cambios que afectan la estructura de los cromosomas pueden causar problemas con el crecimiento, el desarrollo y la función de los sistemas del cuerpo. Estos cambios pueden afectar a muchos genes a lo largo del cromosoma y alterar las proteínas elaboradas a partir de estos genes.

Los cambios estructurales pueden ocurrir durante la formación de óvulos o espermatozoides, durante el desarrollo fetal temprano o en cualquier célula después del nacimiento. Los fragmentos de ADN pueden reorganizarse dentro de un cromosoma o transferirse entre dos o más cromosomas. Los efectos de los cambios estructurales dependen de su tamaño y ubicación, de si la función de los genes es interrumpida, y de si se añade o se pierde material genético. Algunos cambios causan problemas de salud, mientras que otros pueden no tener ningún efecto sobre la salud de una persona.

Los cambios en la estructura cromosómica incluyen:

Translocación

Una translocación ocurre cuando una parte de un cromosoma se rompe y se une a otro cromosoma. Este tipo de reordenamiento se describe como equilibrado (Figura 12) si no se gana o pierde material genético en la célula. Si hay una ganancia o pérdida de material genético, la translocación se describe como desequilibrada (Figura 13).

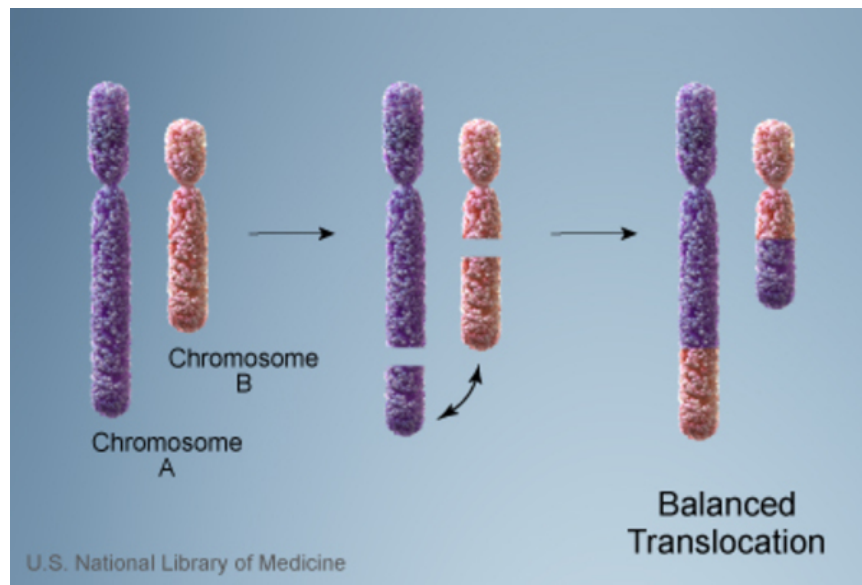


FIGURA 12: Cromosoma A (Chromosome A);Cromosoma B (Chromosome B);Translocación equilibrada (Balanced translocation)

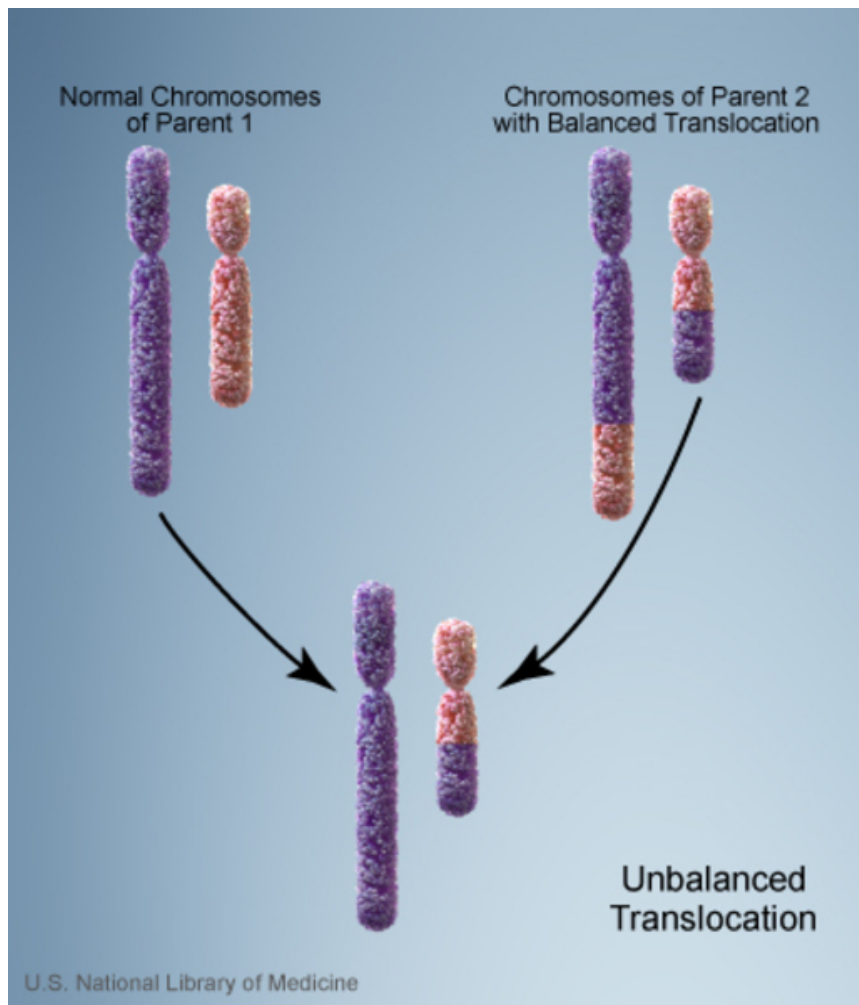


FIGURA 13: Cromosoma normal del padre (Normal chromosome of Parent 1); Cromosoma del padre 2 con translocación equilibrada (Chromosome of Parent 2 with balanced translocation); Translocación desequilibrada (Unbalanced translocation)

Delección

Las deleciones (Figura 14) ocurren cuando un cromosoma se rompe y se pierde algo de material genético. Las deleciones pueden ser grandes o pequeñas y pueden ocurrir en cualquier parte del cromosoma.

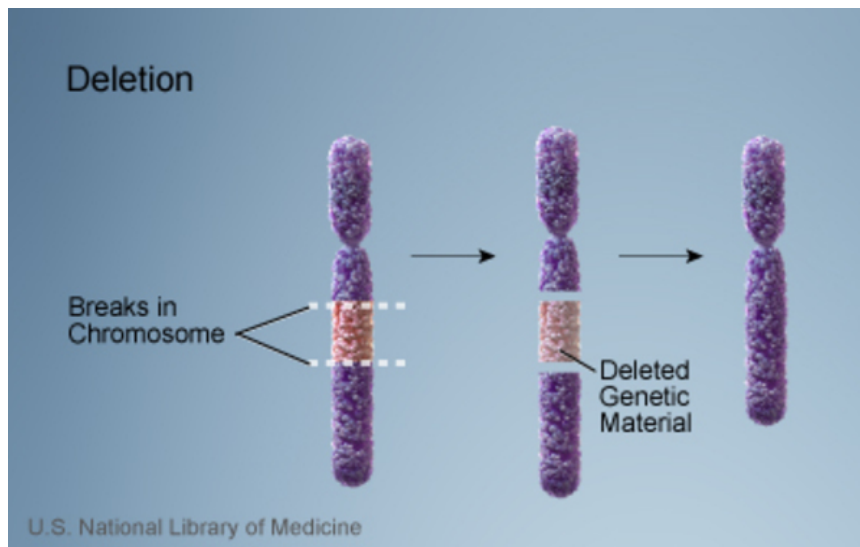


FIGURA 14: Roturas en el cromosoma (Breaks in chromosome);Material genético eliminado (Deleted genetic material)

Duplicación

Las duplicaciones (Figura 15) ocurren cuando parte de un cromosoma se copia (duplica) en forma anormal. Este tipo de cambio cromosómico da como resultado copias adicionales de material genético del segmento duplicado.

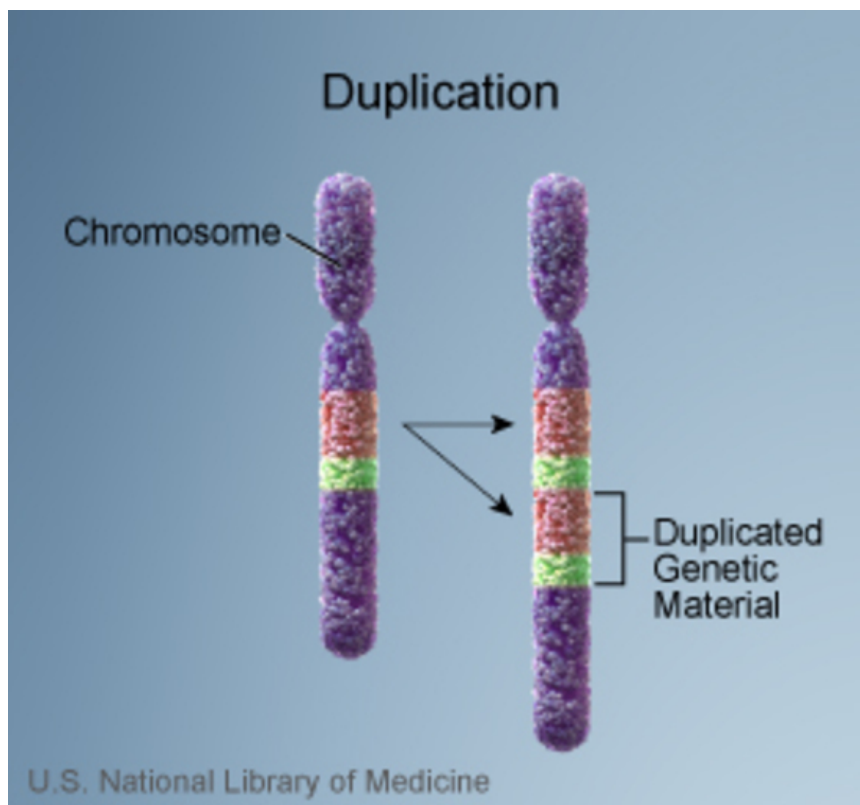


FIGURA 15: Cromosoma (Chromosome);Material genético duplicado (Duplicated genetic material)

Inversión

Una inversión (Figura 16) ocurre cuando un cromosoma se rompe en dos lugares; el fragmento de ADN resultante se invierte y se vuelve a insertar en el cromosoma. El material genético puede o no perderse como resultado de las roturas cromosómicas. Una inversión que incluye la parte estrecha del cromosoma (centrómero) se llama inversión pericéntrica. Una inversión que ocurre en el brazo largo (q) o en el brazo corto (p) y no involucra al centrómero se conoce como inversión paracéntrica.

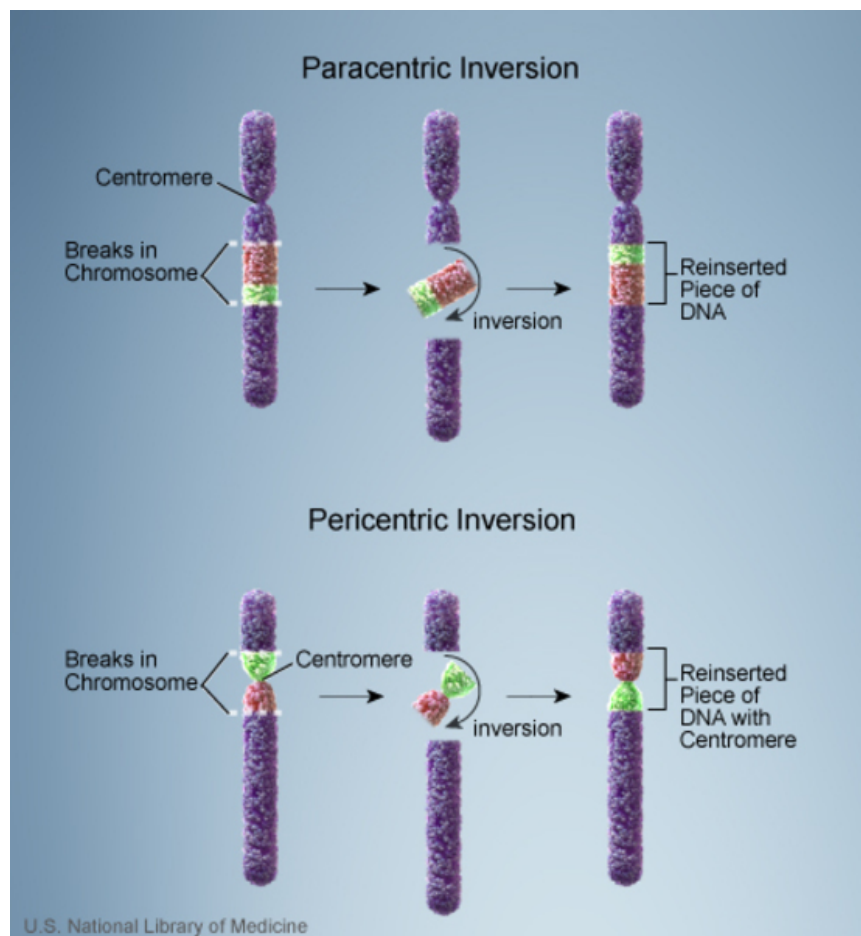


FIGURA 16: Inversión paracéntrica (Paracentric inversión);Centrómero (Centromere);Roturas en el cromosoma (Breaks in chromosome);Inversión (Inversion);Pedazo de ADN reinsertado (Reinserted piece of DNA); Inversión pericéntrica (Pericentric inversión);Pedazo de ADN reinsertado con centrómero (Reinserted piece of DNA with centromere)

Isocromosoma

Un isocromosoma (Figura 17) es un cromosoma con dos brazos idénticos. En lugar de un brazo q y uno p, un isocromosoma tiene dos brazos p o dos brazos q. Como resultado, estos cromosomas anormales tienen una copia adicional de algunos genes y les faltan copias de genes en el brazo faltante.

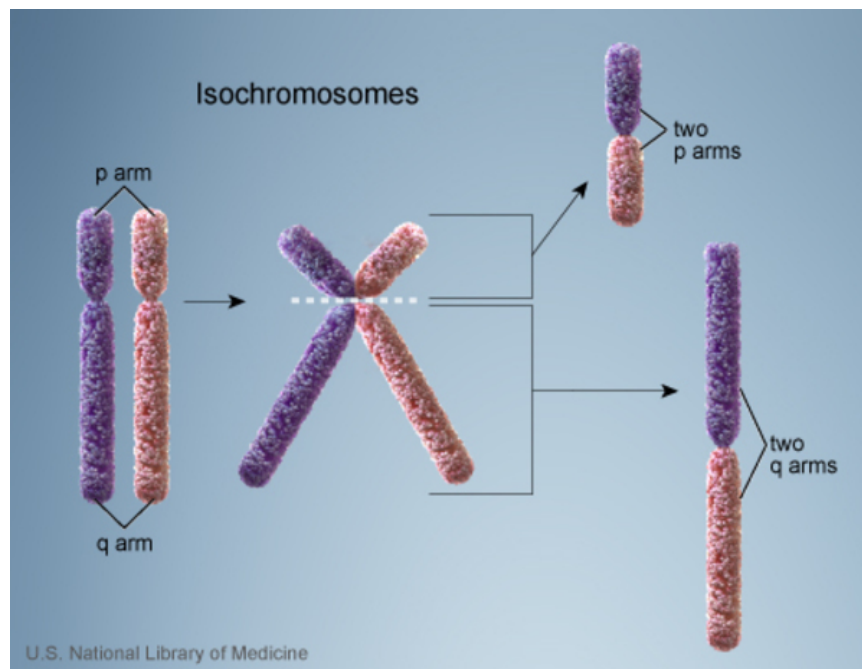


FIGURA 17: Brazo p (p arm); Brazo q (q arm); Dos brazos p (Two p arms); Dos brazos q (Two q arms)

Cromosomas dicéntricos

A diferencia de los cromosomas normales, que tienen un centrómero, un cromosoma dicéntrico (Figura 18) tiene dos centrómeros. Los cromosomas dicéntricos son el resultado de la fusión anormal de dos piezas cromosómicas, cada una de las cuales incluye un centrómero. Estas estructuras son inestables y a menudo implican pérdida de material genético.

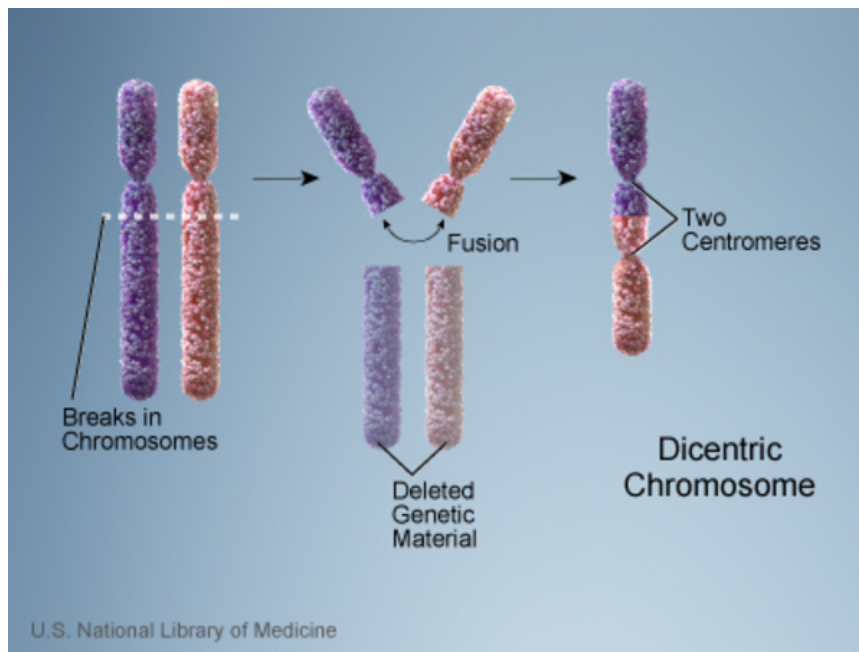


FIGURA 18: Roturas en el cromosoma (Breaks in chromosome);Material genético eliminado (Deleted genetic material);Fusión (Fusion);Dos centrómeros (Two centromeres)

Cromosomas en anillo

En general, los cromosomas en anillo (Figura 19) ocurren cuando un cromosoma se rompe en dos lugares, típicamente en los extremos de los brazos p y q, y luego los brazos se fusionan para formar una estructura circular. El anillo puede incluir o no el centrómero, dependiendo de la parte del cromosoma en que se produzca el quiebre. En muchos casos, se pierde material genético cerca de los extremos del cromosoma.

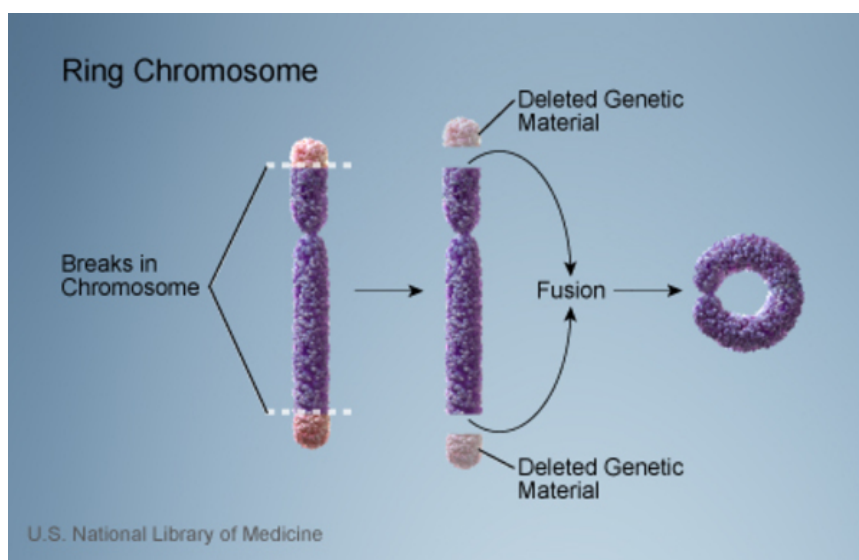


FIGURA 19: Roturas en el cromosoma (Breaks in chromosome);
Material genético eliminado (Deleted genetic material);Fusión
(Fusion)

Muchas células cancerosas también presentan cambios en su estructura cromosómica. Estos cambios no se heredan, ocurren en células somáticas (células distintas de los óvulos o espermatozoides) durante la formación o progresión de un tumor canceroso.

Para más información sobre los cambios estructurales en los cromosomas:

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano brinda una lista de preguntas y respuestas sobre anomalías cromosómicas (<https://www.genome.gov/es/about-genomics/fact-sheets/Anomal%C3%ADas-Cromos%C3%B3micas>), incluyendo un glosario de términos relacionados.

8 ¿Pueden cambios en el ADN no codificante afectar la salud y el desarrollo?

Se sabe bien que los cambios en los genes pueden alterar la función de una proteína en el cuerpo, causando potencialmente problemas de salud. Los científicos han determinado que los cambios en las regiones del ADN que no contienen genes (conocido como ADN no codificante) también pueden causar enfermedades.

Muchas regiones de ADN no codificante juegan un papel en el control de la actividad genética, lo que quiere decir que ayudan a determinar cuándo y dónde se activan o desactivan ciertos genes. Otras regiones de ADN no codificante son importantes para el ensamblaje de proteínas. Al alterar una de estas regiones, una variante (también conocida como mutación) en el ADN no codificante puede activar un gen y hacer que una proteína se produzca en el lugar equivocado o en el momento incorrecto. Por otra parte, una variante puede reducir o eliminar la producción de una proteína importante cuando sea necesaria. No todos los cambios en el ADN no codificante tienen un impacto en la salud, pero aquellos que alteran el patrón de una proteína crítica en el cuerpo pueden interrumpir el desarrollo normal o causar un problema de salud.

Las variaciones en el ADN no codificante se han relacionado con varios tipos de cáncer y trastornos del desarrollo como la secuencia de Pierre Robin aislada. Esta afección es causada por cambios en áreas de ADN no codificante que actúan como elementos potenciadores. Los potenciadores alterados en la secuencia de Pierre Robin aislada controlan la actividad del gen *SOX9*.

Además de los elementos potenciadores, las variantes en el ADN no codificante pueden alterar otros elementos reguladores. Estos otros elementos incluyen promotores, donde las proteínas que activan los genes se unen; aislantes, donde se unen proteínas que ayudan a dar forma a la actividad de los genes de diferentes maneras; y silenciadores, donde las proteínas que desactivan genes se unen.

Algunas regiones de ADN no codificante entregan instrucciones para producir ciertos tipos de moléculas de ARN que cumplen funciones en la regulación de la actividad genética o en el ensamblaje de proteínas. Variantes que interrumpen estas moléculas de ARN funcional, como ARN de transferencia, microARN o ARN largos no codificantes, también se han relacionado con enfermedades.

Los mismos tipos de cambios genéticos que ocurren en los genes o que alteran la estructura de los cromosomas pueden afectar la salud y el desarrollo cuando ocurren en el ADN no codificante. Estas alteraciones incluyen cambios en los componentes básicos del ADN (variantes de sustitución), inserciones, deleciones, duplicaciones y translocaciones. Las variantes del ADN no codificantes pueden heredarse de uno de los padres o adquirirse durante la vida de una persona. Aún se desconoce bastante cómo identificar regiones de ADN no codificante que cumplen una función en las células y los papeles que cumplen estas regiones. Como resultado, es difícil vincular los cambios genéticos en el ADN no codificante con sus efectos sobre ciertos genes y con afecciones de salud. Las funciones del ADN no codificante y los efectos que tienen en el cuerpo los cambios genéticos en el ADN no codificante son crecientes áreas de

investigación.

Artículos de revistas científicas para lectura adicional (en inglés)

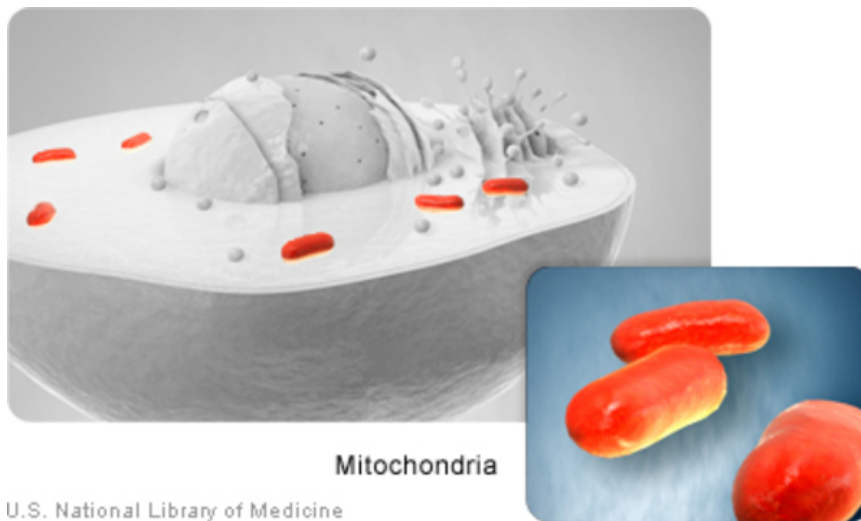
Scacheri CA, Scacheri PC. Mutations in the noncoding genome. *Curr Opin Pediatr.* 2015 Dec;27(6):659-64. doi: 10.1097/MOP.0000000000000283. Review. PubMed: 26382709; Free full text from PubMed Central: PMC5084913.

Chatterjee S, Ahituv N. Gene Regulatory Elements, Major Drivers of Human Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2017 Aug 31;18:45-63. doi: 10.1146/annurev-genom-091416-035537. Epub 2017 Apr 7. Review. PubMed: 28399667.

Gordon CT, Attanasio C, Bhatia S, Benko S, Ansari M, Tan TY, Munnich A, Pennacchio LA, Abadie V, Temple IK, Goldenberg A, van Heyningen V, Amiel J, FitzPatrick D, Kleinjan DA, Visel A, Lyonnet S. Identification of novel craniofacial regulatory domains located far upstream of SOX9 and disrupted in Pierre Robin sequence. *Hum Mutat.* 2014 Aug;35(8):1011-20. doi: 10.1002/humu.22606. PubMed: 24934569; Free full text from PubMed Central: PMC4389788.

9 ¿Pueden cambios en el ADN mitocondrial afectar la salud y el desarrollo?

Las mitocondrias (Figura 20) son estructuras dentro de las células que convierten la energía de los alimentos para que las células la puedan usar. Aunque la mayor parte del ADN está empaquetada en cromosomas dentro del núcleo, las mitocondrias también tienen una pequeña cantidad de su propio ADN (conocido como ADN mitocondrial o ADNmt). En algunos casos, los cambios heredados en el ADN mitocondrial pueden causar problemas con el crecimiento, el desarrollo y la función de los sistemas del cuerpo. Estas variantes (también conocidas como mutaciones) interrumpen la capacidad de las mitocondrias para generar energía de manera eficiente para las células.



U.S. National Library of Medicine
FIGURA 20: Mitocondrias (Mitochondria)

A menudo, las afecciones causadas por variaciones en el ADN mitocondrial involucran múltiples sistemas de órganos. Los efectos de estas afecciones son más pronunciados en órganos y tejidos que requieren mucha energía, como el corazón, el cerebro y los músculos. Aunque las consecuencias para la salud de las alteraciones hereditarias del ADN mitocondrial varían ampliamente, las características que se observan con frecuencia incluyen debilidad y desgaste muscular, problemas con el movimiento, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad del corazón, pérdida de las funciones intelectuales (demencia), pérdida de audición y problemas que involucran los ojos y visión.

Los cambios genéticos que no se heredan (también conocidos como variantes somáticas) también pueden ocurrir en ADN mitocondrial. Las variantes somáticas ocurren en el ADN de ciertas células (no en células de espermatozoides ni de óvulos) durante la vida de una persona y no se transmiten a las generaciones futuras. Debido a que el ADN mitocondrial tiene una capacidad limitada para reparar errores, estas variantes tienden a acumularse con el tiempo. La acumulación de variantes somáticas

en el ADN mitocondrial se ha asociado con algunas formas de cáncer y un mayor riesgo de ciertos trastornos relacionados con la edad, como enfermedades cardíacas, mal de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. Además, la investigación sugiere que la acumulación progresiva de estas variantes durante la vida de una persona puede desempeñar un papel en el proceso normal de envejecimiento.

10 ¿Qué son las enfermedad complejas o multifactoriales?

Los investigadores están aprendiendo que casi todas las afecciones y enfermedades tienen un componente genético. Algunos trastornos, como la anemia de células falciformes y la fibrosis quística, son causados por variantes (también conocidas como mutaciones) en genes individuales. Sin embargo, las causas de muchos otros trastornos son más complejas. Los problemas de salud comunes como las enfermedades del corazón, la diabetes tipo 2 y la obesidad no tienen una sola causa genética; están influenciados por múltiples genes (o poligénicos) en combinación con el estilo de vida y factores ambientales, como ejercicio, dieta o exposición a contaminantes. Las afecciones causadas por muchos factores contribuyentes se conocen como enfermedades complejas o multifactoriales.

Aunque los trastornos complejos a menudo se agrupan en familias, no tienen un patrón de herencia bien definido. Puede ser difícil identificar el papel de la genética en estos trastornos, sobre todo porque, a menudo, las familias también comparten ambientes y pueden tener estilos de vida similares. Esto hace que sea difícil determinar el riesgo de una persona de heredar o transmitir estas afecciones. Los trastornos complejos también son difíciles de estudiar y tratar porque aún no se han identificado los factores específicos que causan la mayoría de estas enfermedades. Los investigadores continúan buscando genes importantes que contribuyan a muchos trastornos complejos comunes.

Para más información sobre trastornos complejos:

MedlinePlus en español (<https://medlineplus.gov/spanish/>) ofrece información adicional sobre trastornos complejos específicos como diabetes y obesidad y otra información médica confiable.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades brindan una lista de enfermedades y afecciones (<https://www.cdc.gov/Spanish/enfermedades/>) con información adicional.

11 ¿Qué significa tener una predisposición genética a una enfermedad?

Una predisposición genética (también conocida como susceptibilidad genética) es una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad particular basada en la composición genética de una persona. Una predisposición genética resulta de variaciones genéticas específicas que a menudo se heredan de uno de los padres. Estos cambios genéticos contribuyen al desarrollo de una enfermedad, pero no la causan directamente. Algunas personas con una variación genética predisponente nunca contraerán la enfermedad, mientras que otras sí, incluso dentro de la misma familia.

Las variaciones genéticas pueden tener efectos mayores o menores sobre la probabilidad de desarrollar una enfermedad en particular. Por ejemplo, ciertas variantes en los genes *BRCA1* o *BRCA2* aumentan en gran medida el riesgo de que una persona desarrolle cáncer de mama y cáncer de ovario. Variaciones particulares en otros genes, como *BARD1* y *BRIP1*, parecen tener un impacto mucho menor en el riesgo de cáncer de seno de una persona.

La investigación actual se centra en identificar cambios genéticos que tienen un efecto pequeño sobre el riesgo de enfermedad pero que son comunes en la población general. Aunque cada una de estas variaciones solo aumenta levemente el riesgo de una persona, tener cambios en varios genes diferentes puede combinarse para aumentar en gran medida el riesgo de una enfermedad. Los cambios en muchos genes, cada uno con un efecto pequeño, pueden ser la base de la susceptibilidad a muchas enfermedades comunes, como el cáncer, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardíacas y los trastornos mentales. Los investigadores trabajan para calcular el riesgo estimado de un individuo de desarrollar una enfermedad común basados en la combinación de variantes en muchos genes de su genoma. Se espera que este cálculo, conocido como puntuación de riesgo poligénico, ayude con las decisiones de atención médica en el futuro.

En personas con predisposición genética, el riesgo de enfermedad puede depender de múltiples factores además de un cambio genético identificado. Estos incluyen otros factores genéticos (también llamados modificadores), así como factores ambientales y de estilo de vida. Las enfermedades causadas por una combinación de factores se conocen como multifactoriales. Aunque la estructura genética de una persona no se puede alterar, algunas modificaciones ambientales y de estilo de vida (como realizarse exámenes de detección de enfermedades con mayor frecuencia y mantener un peso saludable) pueden bajar el riesgo de enfermedad en personas con predisposición genética.

12 ¿Cómo se involucran las variantes genéticas en la evolución?

La evolución es el proceso por el cual las poblaciones de organismos cambian a través de las generaciones. Las variaciones genéticas son las causas de estos cambios. Estas variantes pueden surgir de variaciones genéticas (también llamadas mutaciones) o de un proceso normal en el que el material genético se reordena a medida que una célula se prepara para dividirse (conocido como recombinación genética). Las variaciones genéticas que alteran la actividad genética o la función de las proteínas pueden hacer aparecer diferentes rasgos en un organismo. Si un rasgo es ventajoso y ayuda al individuo a sobrevivir y reproducirse, es más probable que la variación genética se transmita a la siguiente generación (lo que se conoce como selección natural). Con el tiempo, a medida que continúan reproduciéndose generaciones de individuos con este rasgo, se vuelve cada vez más común en una población, lo que la hace diferente de la población anterior. En ocasiones, la población se vuelve tan diferente que se considera una nueva especie.

No todas las variaciones influyen en la evolución. Solo las variantes hereditarias, que ocurren en los óvulos o en los espermatozoides, pueden transmitirse a las generaciones futuras y contribuir potencialmente a la evolución. Algunas variaciones ocurren durante la vida de una persona en solo algunas de las células del cuerpo y no son hereditarias, por lo que la selección natural no puede influir. Además, muchos cambios genéticos no tienen impacto en la función de un gen o proteína y no son útiles ni dañinos. Asimismo, el ambiente en el que vive una población de organismos es parte integral de la selección de rasgos. Algunas diferencias introducidas por variantes pueden ayudar a un organismo a sobrevivir en un entorno, pero no en otro; por ejemplo, la resistencia a una determinada bacteria solo es ventajosa si esa bacteria se encuentra en un lugar en particular y es perjudicial para quienes viven allí. Entonces, ¿por qué algunos rasgos dañinos, como las enfermedades genéticas, persisten en las poblaciones en lugar de ser eliminados por selección natural? Hay varias explicaciones posibles, pero en muchos casos la respuesta no es clara. Para algunas afecciones, como el trastorno neurológico conocido como enfermedad de Huntington, los signos y síntomas ocurren más tarde en la vida, usualmente después de que una persona tiene hijos, por lo que la variante genética puede heredarse a pesar de ser dañina. Para otros rasgos dañinos, la penetrancia reducida, un fenómeno en el que algunos individuos con una variante asociada a la enfermedad no muestran signos y síntomas de la afección, también puede permitir la transmisión de variaciones genéticas dañinas a las generaciones futuras. Para algunas afecciones, tener una copia alterada de un gen en cada célula es ventajoso, mientras que tener dos copias alteradas causa enfermedad. El ejemplo mejor estudiado de este fenómeno es la anemia de células falciformes. Tener dos copias alteradas del gen *HBB* en cada célula da como resultado la enfermedad, pero tener solo una copia entrega cierta resistencia a la malaria. Esta resistencia a la enfermedad ayuda a explicar por qué las variantes que causan la anemia de células falciformes todavía se encuentran en muchas poblaciones, especialmente en áreas donde es común la malaria.

13 ¿Qué información pueden entregar las estadísticas sobre una afección genética?

Los datos estadísticos pueden brindar información general sobre qué tan común es una afección, cuántas personas la padecen o qué tan probable es que una persona la desarrolle. Las estadísticas no son personalizadas, pero sí brindan estimaciones basadas en grupos de personas. Al tener en cuenta los antecedentes familiares, médicos y otros factores de una persona, un profesional en genética puede ayudar a interpretar las estadísticas y explicar lo que significan para un individuo en particular.

Algunos términos estadísticos se utilizan comúnmente al describir afecciones genéticas y otros trastornos. Estos términos incluyen:

Incidencia. La incidencia de una variante genética (también conocida como mutación) o un trastorno genético es la cantidad de personas en un grupo específico que desarrollan una variante o un trastorno durante un periodo de tiempo particular. La incidencia a menudo se escribe en la forma "1 en [cifra]" o como un número total de una población.

Example: Cerca de 1 de cada 200,000 personas en los Estados Unidos son diagnosticadas con el síndrome A cada año. Se estima que 15,000 personas fueron diagnosticadas en el mundo con síndrome B el año pasado.

Prevalencia. La prevalencia de una variante genética o un trastorno genético es el número total de personas de un grupo específico en un momento dado que vive con la variante o el trastorno. Esto incluye tanto los casos recién diagnosticados como los preexistentes en personas de cualquier edad. La prevalencia a menudo se escribe en la forma "1 en [cifra]" o como el número total de personas que padecen una afección.

Example: Cerca de 1 de cada 100,000 personas en los Estados Unidos tiene el síndrome A en la actualidad. Aproximadamente 100,000 niños en todo el mundo tienen hoy el síndrome B.

Mortalidad. La mortalidad es el número de muertes por un trastorno particular que ocurre en un grupo específico por año. En general, la mortalidad se expresa como el número total de muertes.

Example: Se estima que 12,000 personas murieron por el síndrome C en todo el mundo en 2020.

Riesgo de por vida. El riesgo de por vida es el riesgo promedio de desarrollar un trastorno en particular en algún momento de la vida. A menudo, el riesgo de por vida se escribe como un porcentaje o como "1 en [cifra]". Es importante recordar que el riesgo por año o por década es mucho menor que el riesgo de por vida. Además, otros factores pueden aumentar o disminuir el riesgo de una persona en comparación con el promedio.

Example: Aproximadamente el 1 por ciento de las personas en los Estados Unidos

desarrollan el trastorno D durante su vida. El riesgo de por vida de desarrollar este trastorno es de 1 en 100.

Para más información sobre la comprensión e interpretación de estadísticas:

NIH Salud ofrece una explicación de las estadísticas de salud en su artículo "Entender los riesgos para la salud (<https://salud.nih.gov/articulo/entender-los-riesgos-para-la-salud/>)".

El Instituto Nacional del Cáncer brinda herramientas adicionales para comprender las estadísticas del cáncer (<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>).

14 ¿Cómo se nombran las afecciones genéticas y los genes?

Nombrar afecciones genéticas

Las afecciones genéticas no se nombran de una manera estándar (a diferencia de los genes, a los que un comité formal les da un nombre y símbolo oficial). Los médicos que tratan a familias con un trastorno nuevo y previamente desconocido suelen ser los primeros en proponer un nombre para la afección. Luego, profesionales de la salud, investigadores, personas afectadas por el trastorno y otras personas interesadas pueden reunirse para revisar el nombre y mejorar su utilidad. El nombre es importante porque permite una comunicación precisa y efectiva sobre enfermedades particulares, lo que en definitiva mejora la atención y ayuda a los investigadores a encontrar nuevos enfoques de tratamiento.

Los nombres de las afecciones a menudo se derivan de una o una combinación de fuentes:

- El defecto genético o bioquímico básico que causa la afección (por ejemplo, deficiencia de alfa-1 antitripsina)
- El gen en el que ocurre la variante (o mutación) que causa la afección (por ejemplo, leucodistrofia relacionada con *TUBB4A*)
- Uno o más signos o síntomas importantes del trastorno (por ejemplo, hipermanganesemia con distonía, policitemia vera y cirrosis criptogénica)
- Las partes del cuerpo afectadas por la afección (como síndrome cerebro-pulmón-tiroides)
- El nombre de un médico o investigador, a menudo la primera persona en describir el trastorno (por ejemplo, síndrome de Marfan, que recibió su nombre por el Dr. Antoine Bernard-Jean Marfan)
- Un área geográfica (como fiebre mediterránea familiar, que ocurre principalmente en poblaciones que bordean el mar Mediterráneo)
- El nombre de un paciente o familia con la afección (por ejemplo, a la esclerosis lateral amiotrófica también se le llama enfermedad de Lou Gehrig en honor al famoso jugador de béisbol diagnosticado con la afección)

Las afecciones que llevan el nombre de una persona específica se denominan epónimos. Existe un debate sobre si se prefiere la forma posesiva (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's disease en inglés)) o la forma no posesiva (enfermedad de Alzheimer) de los epónimos. Como regla general, los genetistas médicos usan la forma no posesiva, y esta forma puede convertirse en el estándar para los médicos en todos los campos de la medicina.

Nombrar genes

El Comité de Nomenclatura de Genes de HUGO (HGNC, por su sigla en inglés) designa un nombre y símbolo oficiales (una abreviatura del nombre) para cada gen

humano conocido. El HGNC es una organización sin fines de lucro financiada por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de los Estados Unidos y el Wellcome Trust del Reino Unido. El Comité ha nombrado más de 19,000 de los 20,000 a 25,000 genes codificadores estimados en el genoma humano.

Durante el proceso de investigación, los genes a menudo adquieren varios nombres y símbolos alternativos de los investigadores que estudian el mismo gen. Para resolver esta confusión, el HGNC asigna un nombre y un símbolo único a cada gen humano, lo que permite una organización eficaz de los genes en grandes bancos de datos, lo que ayuda al avance de la investigación. Para obtener información específica sobre cómo se nombran los genes, consulte las Pautas para la nomenclatura de genes humanos de HGNC.