

Citogenética humana

La **citogenética humana**, hace referencia a los descubrimientos independientes sobre citogenética de los científicos Tjio y Levan por un lado y Ford y Hamerton por otro. Ambos confirmaron por su cuenta que la dotación cromosómica humana era de 46, XX en mujeres y 46, XY en hombres (44 autosomas y los cromosomas sexuales).

El motivo por el cual en aquella época no se había determinado algo como eso, es que las técnicas citogenéticas no eran las apropiadas. No fue hasta 1952, que Hughes y Hsu mostraron técnicas tales como el choque hipotónico (para una mejor visualización de metafases), el uso de cultivos celulares, o la utilización de colchicina para detener el proceso mitótico, cuando la citogenética humana como tal comenzó a gestarse, ganando fuerza poco después.

Cariotipo humano

Características

Para llegar a un consenso sobre las características del cariotipo humano, hicieron falta diversas reuniones como la de Denver (1960), la de Londres (1963), la de Chicago (1966) y la de París (1971), en las que se concluyó lo siguiente:

- Los autosomas se numeran del **1 al 22** ordenados por tamaños decrecientes y dentro del mismo tamaño por la posición del centrómero.
- Los cromosomas de tamaño semejante se agrupan en conjuntos denominados **A, B, C, D, E, F, G**.
- Los cromosomas sexuales se agrupan según su tamaño donde correspondan.

Caracterización de cromosomas

Dado que algunos cromosomas dentro del mismo grupo pueden resultar difíciles de diferenciar, se recurrió a la caracterización de los mismos mediante técnicas de bandeado cromosómico. Estas técnicas consisten en el tratamiento de los cromosomas con diferentes productos químicos y su posterior tinción con colorantes, revelándose una serie de bandas exclusivas de cada cromosoma que permiten diferenciar cromosomas entre sí. Las técnicas más usadas son:

- **a**- Fluorescencia con mostaza de quinacrina y agentes relacionados.
- **b**- Tinción con Giemsa con diversos pretratamientos.
- **c**- Técnicas especializadas en la detección de heterocromatina constitutiva.
- **d**- Tinción inversa.
- **e**- Uso de la temperatura.

También, mediante técnicas apropiadas se ha llegado a conseguir lo que se conoce como "bandeos de alta resolución" aplicados tanto en el caso de bandas G como de bandas R y llegando a obtenerse incluso patrones de 2000 bandas por juego cromosómico haploide en profase media gracias a técnicas de sincronización de cultivos.

Fórmulas cromosómicas

En cuanto a la nomenclatura y los símbolos empleados en las denominaciones de observaciones citogenéticas en humanos tenemos:

A, B, C, D, E, F, G para denominar el grupo cromosómico.

Números de 1 a 22 que representan los 22 autosomas diferentes.

X, Y para denominar a cromosomas sexuales.

/ para expresar individuos "mosaico".

? para duda en la identificación de la estructura o del cromosoma.

*** explicación en texto o nota.

ace acéntrico.

cen centrómero.

del delección.

der cromosoma derivado de otro.

dic cromosoma dicéntrico.

dup duplicación.

end endorreduplicación.

h constricción secundaria.

i isocromosoma.

ins inserción.

inv inversión.

mat/pat origen del cromosoma materno/paterno.

p brazo corto del cromosoma.

q brazo largo del cromosoma.

r cromosoma en anillo.

r_{cp} translocación recíproca.

rec cromosoma recombinante.

rob translocación robertsoniana.

s satélite.

t translocación.

ter terminal.

(:) rotura sin reunión.

::) rotura con reunión.

→ De-a.

Los símbolos + y – situados antes del número del cromosoma indican adición o pérdida de cromosoma mientras que situados después suele indicar variación de longitud. Con todo esto ya podríamos interpretar y construir lo que se denominan "fórmulas cromosómicas". Se trata de una representación del cariotipo de cualquier individuo con las anomalías que tenga si es que tiene, mediante la utilización de estos símbolos. Algunos ejemplos de fórmulas cromosómicas pueden ser:

47,XY +21 que sería un varón con una trisomía para el cromosoma 21, que se conoce como Síndrome de Down.

46,XX, t (2;6) (q34;p12) que sería una mujer con una translocación entre el cromosoma 2 en su región q34 y el cromosoma 6 en su región p12.

Una de las claves del gran avance que ha sufrido la citogenética humana en las últimas décadas es la mejora de la técnica de hibridación in situ con fluorescencia. Gracias a esta técnica, la citogenética clínica en humanos ha dado un gran salto y se ha hecho mucho más asequible y rápido el poder determinar anomalías cromosómicas de diversos tipos. Con los resultados de esta técnica podemos determinar en un grado más fiable, el tipo de gametos que formará un individuo y qué sucederá con la anomalía en su descendencia.

Filogenias de humanos

Con todos los avances originados en la citogenética humana, una utilidad que se le encontró a estas técnicas y a estos progresos fue la caracterización de diferentes cariotipos de animales. Muchos de los estudios realizados al respecto se centraron en la caracterización de primates, y más en concreto de primates cercanos al hombre como Chimpancé, Orangután o Gorila. Tras conseguir caracterizar estos cariotipos, se compararon con el de humano, detectándose multitud de similitudes entre todos ellos y estableciendo relaciones filogenéticas entre diferentes especies relacionadas. Gracias a estos estudios se han observado, mediante las diferencias en los patrones de bandeo empleados, variaciones cromosómicas muy interesantes que permiten suponer algunos de los pasos ocurridos a lo largo de la evolución y que permiten ver las relaciones con nuestros parientes vivos más próximos. Posteriormente, todos estos estudios comparativos llegaron hasta diferentes taxones.

Cariotipos humanos anómalos

El desencadenante de esta parte de la citogenética que es la citogenética clínica humana es el descubrimiento de que el síndrome de Down estaba asociado a la existencia de un cromosoma extra (el cromosoma 21) en el cariotipo de los individuos que lo padecen. Esto sucedió en 1959, gracias a *Lejeune et al.*. A partir de aquí, se fomentó el interés de muchos investigadores que se volcaron en este campo con la intención de relacionar más enfermedades y síndromes con diferentes anomalías cromosómicas. Las

anomalías cromosómicas pueden ser **numéricas**, si afectan al número de cromosomas del cariotipo, o **estructurales**, si afectan a la estructura de algún cromosoma. También debemos diferenciar entre las anomalías producidas en autosomas y las producidas en los cromosomas sexuales así como también son diferentes las anomalías que se pueden producir en varones y las que se pueden producir en mujeres.

Anomalías autosómicas

Aparecen en 1 de cada 200 nacimientos vivos aproximadamente y suponen entre un 25 y un 30% de los abortos espontáneos.

Anomalías autosómicas numéricas

Encontramos sobre todo trisomías y monosomías, ya que hay mucha limitación a la hora de que un individuo soporte este tipo de mutaciones, aunque también hay casos de triploidías y tetraploidías.

Trisomías

- **Trisomía del cromosoma 21:** también conocido como Síndrome de Down, se observa en 1 de cada 700 u 800 nacimientos de individuos vivos. Esta directamente relacionado con la edad de la madre, siendo 35 años la edad crítica a partir de la cual se incrementa la probabilidad de tener un hijo con síndrome de Down. Supone un alto porcentaje de los casos de retraso mental en la población y se considera que las mujeres que lo padecen son fértiles pero en el caso de los varones, esta fertilidad está muy reducida.
- **Trisomía del cromosoma 13:** es el conocido como Síndrome de Patau, suele darse en 1 de cada 6000 individuos nacidos vivos y la vida media no supera los 2 o 3 años.
- **Trisomía del cromosoma 18:** conocida como Síndrome de Edwards, se da en 1 de cada 4000 o 7000 nacimientos.

Otras trisomías como la del cromosoma 8 o la del cromosoma 22 se han descrito en muy pocos casos con características de retraso mental y/o malformaciones craneofaciales.

Monosomías

Su frecuencia es altamente reducida en la población debido a su dificultad para ser soportadas en un individuo vivo.

Anomalías autosómicas estructurales

Aquí se incluyen:

Deleciones

- **Síndrome del maullido de gato:** se trata de una delección de la mitad del brazo corto del cromosoma 5. Ocasiona deficiencias cardíacas, microcefalia y otra serie de síntomas entre los que cabe destacar la alteración de las cuerdas vocales que hace que los niños al llorar emitan sonidos en frecuencia de los maullidos de los gatos.
- **Brazo corto del cromosoma 18:** es la delección del brazo corto completo y produce retraso mental grave.

- **Síndrome de boca de carpa:** en este caso es una delección del brazo largo del cromosoma 18.
- **Cromosoma 21:** delección de este cromosoma que también se conoce como "síndrome I de la delección del grupo G" y presenta el conocido como fenotipo *antimongólico*.
- **Cromosoma 22:** caso similar al anterior, conocido también como "síndrome II de la delección del grupo G".

Translocaciones e inversiones

Se han detectado en muchos cromosomas sin que tenga gran repercusión y existe la posibilidad de que sean heredables. Los estudios que se han hecho en relación con estas anomalías revelan que la frecuencia que tienen es muy baja siendo 0,174% para los tipos de translocaciones y aproximadamente un 0,015% de inversiones.

Anomalías en cromosomas sexuales

Se dan en 1 de cada 500 nacimientos de los que se han observado. Podemos diferenciarlas en:

En varones

- **Síndrome de Klinefelter:** su cariotipo es 47,XXY. Aparece en 1 de cada 400 nacimientos de varones. En un 44% de los casos tiene origen paterno. También se han descrito casos de individuos XXXY, XXXXY, etc.
- **Síndrome duplo Y:** se trata de individuos XYY, y son casos en los que parece haber indicios de un comportamiento antisocial y agresivo asociado. Esta relación aún está por probar. Se le ha estimado una frecuencia de 1 de cada 700 individuos nacidos vivos pero también se ha hecho distinciones entre las frecuencias en diferentes poblaciones. Al igual que en el caso anterior se han documentado casos de individuos XYYY e incluso XYYYY.
- **Síndrome del X-frágil:** también se conoce como síndrome de Martin-Bell. Se puede manifestar con diferentes intensidades siendo las más habituales moderada y severa y la menos frecuente la de intensidad profunda. Después del síndrome de Down, es la causa más frecuente de retraso mental asociado a anomalías cromosómicas, presentándose en 1 de cada 1200 o 1300 varones. Es un síndrome ocasionado por la aparición de cierto número de repeticiones de trinucleótidos CGG.

En mujeres

- **Síndrome de Turner:** presentan un cariotipo 45,X0. Su fenotipo presenta un infantilismo sexual, siendo normalmente estériles. Se ha observado en 1 de cada 2500 recién nacidas y se sabe que es responsable del 8 o 10% de los casos de aborto espontáneo. Solo nacen el 2% de los embriones portadores de esta anomalía.
- **Triplo X:** en 1 de cada 800 nacimientos. Con cariotipo 47,XXX, pueden ser infértiles pero no es lo habitual. Produce algunos trastornos en la menstruación. También hay casos de XXXX y XXXXX y en casi todos los casos, la trisomía es de origen materno.

Citogenética y aborto

Al comenzar el estudio de las anomalías genéticas se pusieron de manifiesto frecuencias inesperadas en algunas anomalías y hasta tal punto que, en algunos casos, ni siquiera aparecían. Por ello se pensó que algunas anomalías podían suponer la inviabilidad del feto o de individuos en estadios más avanzados del embarazo.

Después de mucha documentación y de realizarse muchos estudios sobre abortos y nacimientos con anomalías cromosómicas se llegó a obtener lo siguiente: un 50% de los abortos espontáneos se produce por la presencia de anomalías cromosómicas; de estos, el 52% se debe a trisomías, un 18% a cariotipos 45,X0, en torno a un 15% se debían a triploidías, un 5% a tetraploidías y el resto se trataban de casos de anomalías cromosómicas estructurales.

Citogenética y cáncer

Como es lógico pensar, cuando mejoró la citogenética humana y sus técnicas, también mejoraron y aumentaron los estudios y descubrimientos sobre el cáncer. Ya se había observado la presencia de anomalías cromosómicas en casos de cáncer, pero la aparición de técnicas como la FISH revolucionaron este campo de investigación.

Como resultado de los muy diversos estudios que se realizaron sobre el tema, se asimiló la idea de que las anomalías cromosómicas podían tener relación con el cáncer en cuanto a que podían funcionar como elementos represores o inductores en la expresión de oncogenes. Además de esto se obtuvieron una serie de datos interesantes como que, en general, podían considerarse más frecuentes en linfomas y leucemias las translocaciones y menos frecuentes las trisomías, mientras que en el caso de carcinomas, eran mucho más frecuentes las deleciones y menos frecuentes las inversiones.

Algunos ejemplos más concretos son:

- **Leucemia mieloide crónica:** se trata de una deleción del cromosoma 22 aunque también se han visto casos de translocaciones con este cromosoma implicado.
- **Leucemias agudas:** en la mitad de los casos presentan anomalías cromosómicas de tipo aneuploidía en células de la médula ósea.
- **Linfomas:** translocaciones en general (entre el 8 y el 14 en el caso, por ejemplo, del linfoma de Burkitt).
- **Carcinomas:** deleción en el cromosoma 13 en el caso del retinoblastoma, pérdida o deleción del cromosoma 22 en meningiomas, etc.

Mapas cromosómicos

Consisten en la localización exacta de un gen en un cromosoma del cariotipo mediante diversas técnicas. Desde los primeros genes situados en los cromosomas humanos, ha pasado mucho tiempo, las técnicas han evolucionado y actualmente se han localizado gran parte de los 35000 genes que se estima que puede contener aproximadamente el genoma humano. De las técnicas más destacables por haber servido para gran número de localizaciones, cabe destacar tres:

- **Hibridación celular somática:** las bases de esta técnica son la hibridación entre líneas celulares interespecíficas, y la posterior eliminación preferencial de los cromosomas de la línea celular híbrida. Mediante esta técnica se puede conseguir la localización de genes sobre cromosomas humanos aunque no obstante, tiene sus limitaciones como el que solo pueda usarse con genes constitutivos.

- **Hibridación in situ:** esta técnica es un método de tipo molecular. En este caso se basa en la desnaturalización y renaturalización del ADN hibridando con sondas específicas marcadas y en la identificación del cromosoma y la región cromosómica sobre la que se produce la hibridación. El marcaje de la sonda se puede hacer con isótopos radiactivos (como se hacía en los inicios) o con fluorocromos. En el caso de los isótopos radiactivos, se presentaba la dificultad de coordinar las características de resolución y sensibilidad de la molécula pero eso se consiguió solucionar con los fluorocromos, que son los que más se utilizan actualmente.
- **Análisis de restricción:** al igual que la hibridación in situ, se trata de una técnica molecular. Esta técnica consiste en la digestión del ADN con unas endonucleasas de restricción en células híbridas con limitación de cromosomas humanos. Así identificamos fragmentos correspondientes a *clusters* o grupos de genes específicos. La separación de fragmentos se lleva a cabo mediante la técnica de Southern. La ventaja de este último método está en su precisión y que no necesita expresión alguna por parte de los genes, solamente la sonda correspondiente.

Mapa cromosómico mórbido humano

Se trata de la representación del cariotipo humano figurando en el la localización de todos los genes que supongan una enfermedad para los humanos. Para visualizar un ejemplo basta con ir a fuentes bibliográficas relacionadas. Este mapa se va actualizando con cada nuevo descubrimiento y quizá de aquí a algunos años se consiga completar.

Fuentes bibliográficas

- Lacadena, J.R., "Citogenética" 1ª edición (1996) Editorial Complutense, S. A.

Véase también

- Citogenética.
 - Cariotipo.
 - Cromosoma.
 - Genoma humano.
-

Obtenido de «https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Citogenética_humana&oldid=146521969»

▪