

RESÚMENES

El curso ha sido acreditado por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid (SNS) con 3,9 créditos.

De acuerdo con la normativa de la citada Comisión, la denominación del curso es:

**ACTUALIZACIÓN EN GENÉTICA HUMANA-
EDICIÓN 02, 2-4 de febrero de 2006.
(2º CURSO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA,
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA).**

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

Directores: Dr. Julio Escribano Martínez y Dr. José Fernández
Piqueras.

Patrones de herencia mendeliana. Herencia no mendeliana.

Dr. Nicolás Jouve de la Barreda

Departamento de Biología Celular y Genética.

Universidad de Alcalá de Henares.

La Genética emergió a principios del siglo XX, y desde entonces ha sufrido un acelerado desarrollo y se ha ramificado en una serie de especialidades, también como consecuencia de la interacción con otras ramas de la Biología. El elemento unificador de todos los campos de conocimiento que confluyen en torno a la Genética es el *gen*, cuyos aspectos de transmisión, mutación, expresión, organización molecular y análisis del mensaje contenido en sus secuencias, constituyen los elementos básicos de los estudios de la Genética. Los grandes temas de la Biología actual: la organización de los genes y genomas, el papel funcional de los genes, su proceso evolutivo, sus implicaciones en la diferenciación y el desarrollo de los seres vivos, su implicación en las manifestaciones de los caracteres o en sus alteraciones, y su manipulación para la obtención de formas transgénicas, son las aportaciones fundamentales de la Genética a la Nueva Biología.

El desarrollo de la Genética se produjo rápidamente desde comienzos del siglo XX, cuando en 1900 varios investigadores independientemente tuvieron conocimiento del trabajo de Gregor Mendel (1822-1884), desarrollado y divulgado 35 años antes. Hugo De Vries, Carl Correns y Eric Tschermack, comprobaron su validez en numerosos organismos y divulgaron el trabajo de Mendel, que fue entronizado como el padre de la Genética. Tras ello, los principios de la herencia, el denominado “mendelismo”, se universalizaron y nació la Genética. Hoy se puede definir esta rama de la Biología como *la ciencia que estudia el juego equilibrado y antagónico de la conservación y la variación hereditaria, en cuyo análisis se encuentra la clave para explicar la capacidad de evolucionar de los seres vivos.*

El mendelismo explica los patrones de herencia de los caracteres, que Mendel dedujo a partir del análisis de la descendencia de cruzamientos entre plantas de guisante.

Cuando los parentales diferían en un carácter, observó que el híbrido obtenido no presentaba un aspecto intermedio del carácter que diferenciaba a los genitores, sino que se parecía mucho más a uno de ellos. Al carácter que pasaba sin cambios a la generación híbrida o primera generación filial (F₁) le llamó *dominante*, y a su alternativo latente, *recesivo*. La F₁ era siempre uniforme, por lo que estableció la *ley de la uniformidad* (Tabla 1). La dominancia se comportaba de forma independiente de la dirección del cruzamiento. La segunda generación filial o F₂, obtenida por autofecundación de las plantas de la F₁, ya no era uniforme, sino que presentaba tipos dominantes y recesivos en la proporción 3:1 (3 dominantes por cada recesivo) , para cada carácter observado, *ley de la segregación*.

Cuando los individuos parentales diferían en dos caracteres, se seguía obteniendo una F₁ uniforme para los caracteres dominantes y en la F₂ se combinaban las segregaciones independientes de los dos caracteres para dar una proporción de fenotipos 9:3:3:1 (9 doble dominantes, 3 dominantes para el primer carácter y recesivos para el segundo, 3 recesivos para el primer carácter y dominantes para el segundo, y 1 doble recesivo). Este comportamiento constituyó el *principio de la combinación independiente*¹ (Tabla 2).

Tabla 1.- Resultados de cruzamientos entre plantas de guisante que difieren en un carácter (monogénicos)

Cruzamiento monogénico (un carácter diferente)		Segregación en F ₂	
Fenotipos observados		Dominante : Recesivo	
Carácter	Diferencias	Núm. de Plantas analizadas	Proporción ≈ 3 : 1
Forma de la semilla	Lisa o rugosa	5474 : 1850	2,96 : 1
Color de cotiledones	Amarillo o verde	6022 : 2001	3,01 : 1
Color del tegumento seminal	Púrpura o blanco		
Color del estandarte y alas	Púrpura o blanco	705 : 224	3,15 : 1

¹ Los resultados de Mendel de la segregación de 2 caracteres son válidos cuando los genes tienen su sede (**locus**) en cromosomas independientes. Si estuvieran en el mismo cromosoma, diríamos que están **ligados** y entonces la combinación pasa de independiente a dependiente de la distancia entre los genes, debido a la posibilidad de que se produzca **recombinación** (debida a sobrecruzamiento entre cromátidas materna y paterna en meiosis).

Cruzamiento monogénico (un carácter diferente)		Segregación en F ₂	
Fenotipos observados		Dominante : Recesivo	
Carácter	Diferencias	Núm. de Plantas analizadas	Proporción ≈ 3 : 1
Color de las axilas foliares	Púrpura o verde		
Forma de la vaina	Lisa o estrangulada	882 : 299	2,95 : 1
Color de la vaina inmadura	Verde o amarilla	428 : 152	2,82 : 1
Posición de las flores	Axial o terminal	651 : 207	3,14 : 1
Longitud del tallo	Normal o enano	787 : 277	2,84 : 1

Tabla 2.- Resultados de cruzamientos entre plantas de guisante que difieren en dos caracteres (digénicos)

Cruzamiento digénico (dos caracteres diferentes)		
RRAA x rraa → F ₁ RrAa → F ₂		
Fenotipo en F ₂	Genotipos que lo forman	Comportamiento en la F ₃
9 RA	1 RRAA	No segrega
	2 RrAA	Segrega, 3 RA : 1 rA
	2 RRaa	Segrega, 3 RA : 1 Ra
	4 RrAa	Segrega, 9 RA : 3 Ra : 3 rA : 1 ra
3 rA	1 rrAA	No segrega
	2 rrAa	Segrega, 3 rA : 1 ra
3 Ra	1 RRaa	No segrega
	2 Rraa	Segrega, 3 Ra : 1 ra
1 ra	1 rraa	No segrega

En 1902, merced a los descubrimientos citológicos del núcleo, los cromosomas, y su comportamiento, desarrollados por citólogos alemanes, Walter Sutton y Theodor Boveri propusieron la existencia de un paralelismo entre el comportamiento de los factores hereditarios de Mendel y el de los cromosomas, en cuanto a su transmisión hereditaria, y se estableció *la Teoría Cromosómica de la Herencia*. Se afirmaba así la localización de los genes en los cromosomas.

En los seres superiores, con reproducción sexual, los *tejidos somáticos* que configuran el conjunto del organismo tienen $2n$ cromosomas (en el hombre $2n=46$) por la reunión durante la fecundación de dos juegos de n cromosomas, aportados por los gametos femenino y masculino. Además, existe el *tejido germinal*, especializado en la producción de las células gaméticas o reproductoras, mediante un mecanismo citológico, la *meiosis*. Este proceso consiste en que las células madres de los gametos se dividen dos veces, aunque el ADN (los cromosomas) solo se replica una vez, por lo que al final se produce una reducción del número de cromosomas que pasan de $2n$ a n . Durante la meiosis se genera variación genética, de tal modo que los cuatro productos celulares de este mecanismo reciben combinaciones de genes diferentes entre sí, y con respecto a las células madre de que proceden. A los efectos de entender la variación genética entre padres e hijos es necesario tener presente lo que ocurre durante la meiosis. Como para la producción de los gametos se ha de pasar de $2n$ a n cromosomas, ha de ocurrir que de cada pareja de cromosomas solamente uno llegue a un gameto particular. Esto ya determina un factor de diversidad, por el reparto al azar de los cromosomas paterno y materno, dado que en la primera división celular los centrómeros² de cada bivalente³ *coorientan* al azar hacia las dos células hijas resultantes. Pero además, y más importante es el hecho de la *recombinación* de genes, que tiene lugar por el intercambio de regiones homólogas, mediando roturas y reuniones del ADN de los cromosomas paternos y maternos, consecuencia de su emparejamiento durante la larga profase de la primera división meiótica. La consecuencia del intercambio entre los cromosomas (*sobrecruzamiento*), es la *recombinación* genética, que a la postre es la principal fuente de variación genética de origen no mutacional en las especies con reproducción sexual. La recombinación supone que genes que estaban separados en cromosomas homólogos (paterno y materno) queden unidos, y genes que estaban ligados en el mismo cromosoma (paterno o materno) se separen. De esta manera, cada gameto contiene un en sus n

² Los centrómeros son regiones de los cromosomas por los que éstos se unen a unas fibrillas que los transportarán a las células hijas.

³ Un bivalente es el producto del emparejamiento de cada par de cromosomas homólogos (paterno y materno) durante la profase de la primera división meiótica. En el caso del hombre se forman 23 bivalentes. El emparejamiento facilita el intercambio de regiones homólogas por sobrecruzamiento entre las moléculas de ADN de las cromátidas no hermanas.

cromosomas un juego completo de genes, producto del barajeo entre los genes paternos y maternos que poseía el organismo de que procede.

El siguiente paso en la reproducción sexual es la *fecundación*, que básicamente consiste en la fusión de dos gametos con n cromosomas, cada uno procedente de un parental diferente. En el caso del hombre, hablamos de *espermatozoides* y *ovocélulas*, que son las células gaméticas procedentes de los tejidos germinales de los parentales masculino y femenino, respectivamente. La fusión de las células gaméticas da lugar a la formación del *cigoto*. Se reconstruye así el nivel de $2n$ cromosomas.

Los puntos destacables del paralelismo del comportamiento de genes y cromosomas establecido en la teoría cromosómica de la herencia son los siguientes:

- En la meiosis se emparejan los cromosomas homólogos formando los *bivalentes meióticos* (en el hombre 23). De este modo, en cada bivalente un cromosoma es de origen paterno y otro de origen materno. Paralelamente, en la F_1 *heterocigótica* Aa un alelo es de origen paterno y el otro de origen materno.
- Los cromosomas de cada bivalente se separan al final de la primera división meiótica y reparten sus cromátidas en la segunda. De este modo, los productos de la separación se incluyen en los gametos, al igual que los factores Mendelianos.
- La *coorientación de los centrómeros de cada bivalente es independiente*, de la de los restantes bivalentes, con lo que cada gameto puede llevar cualquier combinación de cromosomas paternos y maternos. Paralelamente, cada gameto puede llevar cualquier combinación de factores Mendelianos paternos y maternos.

Como elementos importantes del lenguaje genético definiremos los siguientes términos:

- *fenotipo* sería el resultado final de la reacción de los genes de un individuo con el medio ambiente.

- *genotipo* sería el conjunto de los genes, que son cualidades heredables nativas, o sea el conjunto total de la información genética, genes, que posee una célula o individuo.
- *alelos* a cada una de las formas alternativas de un gen que ocupan el mismo locus en un cromosoma particular. Cada alelo difiere de los demás en uno o más cambios en la secuencia correspondiente de nucleótidos en el ADN que los codifica.

La diversidad que apreciamos en las poblaciones humanas se debe a la combinación de los genes propios de cada individuo y de sus manifestaciones en relación con el ambiente.

La transmisión hereditaria y su aplicación al caso del ser humano

El ser humano, como organismo diploide sigue los mismos patrones de herencia de las demás especies con reproducción sexual. El desarrollo del Proyecto Genoma Humano ha facilitado la información sobre la organización estructural de todas las secuencias del ADN de nuestro genoma. De este modo sabemos que tenemos un total aproximado de 25.000 genes, con un amplio repertorio de alelos en muchos de ellos, de lo que surge la enorme diversidad genotípica de nuestra especie, que se define en una identidad prácticamente irrepetible de cada individuo humano. Existe una base de datos de los genes humanos, llamada OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, que puede consultarse en el siguiente enlace:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

Esta base de datos recopila todo lo que se sabe sobre cada uno de nuestros genes y en su caso de las alteraciones en los mismos causantes de enfermedad. Su responsable es el Dr. Victor A. McKusick del Johns Hopkins, y ha sido desarrollado por el National Center for Biotechnology Information (NCBI). Contiene una descripción detallada de cada gen, su localización cromosómica, función, referencias bibliográficas y conexiones a otras bases de datos como MEDLINE y bancos de secuencias. A 18 de enero de 2006 la base de datos OMIM incluía la información que figura en la siguiente tabla:

	Genes autosómicos cromosomas 1 a 22	Genes ligados al X	Genes ligados al Y	Genes Mitochondriales	Total
*Genes de secuencia conocida	9971	458	48	37	10514
+ Genes de secuencia y fenotipo conocido	356	30	0	0	386
# Descripción fenotípica y base molecular conocida	1670	146	2	26	1844
% Fenotipo mendeliano o locus y base molecular desconocida	1367	135	4	0	1506
Otros, principalmente fenotipos con base mendeliana supuesta	2089	145	2	0	2236
Total	15453	914	56	63	16486

En esta lección veremos los métodos especiales de análisis de la Genética Humana. Responderemos a la pregunta de ¿cuándo un carácter tiene base genética? Distinguiremos los patrones de herencia mendeliana (genes nucleares) de la no mendeliana (genes mitocondriales). Explicaremos algunos ejemplos de enfermedades con herencia mendeliana monogénica dominante y recesiva, poligénica y mitocondrial. A su vez distinguiremos la herencia de genes con sede en autosomas de la de los genes con loci en los cromosomas sexuales (ligada al sexo).

Textos sobre Genética Humana y áreas afines

- CONNOR, M., FERGUSON-SMITH, M. (1997) Essential Medical Genetics. Fifth Edition. Ed. Blackwell Science.
- CUMMINGS, M.R. (1995) Herencia Humana: Principios y Conceptos. 3ª Ed. McGraw-Hill-Interamericana. Madrid.
- GRIFFITHS AJF, MILLER JH, SUZUKI DT, LEWONTIN RC, GELBART WM (2002) Genética. 7ª Edición. Ed. Interamericana. Mc Graw-Hill.
- HARTWELL, L.H. y otros. (1999). From Genes to Genomes w/ Genetics: From Genes to Genomes CD-ROM. McGraw-Hill Science/Engineering/Math; ; Book and CD-ROM edition
- JORDE, L.B., CAREY, J.C., BAMSHAD, M.J., WHITE, R.L. (2000). Genética Médica. Harcourt. Madrid.
- JOUE, N. (2004). Biología, vida y sociedad. Editorial Antonio Machado. UNESCO. Madrid.
- LACADENA, J.R. (1996) Citogenética. Ed. Complutense, Madrid
- LUQUE, J., y HERRAEZ, A. (2001). Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud. Harcourt. Madrid.
- OLIVA R. (1996). Genoma Humano. Masson. Barcelona.

- PASSARGE, E. (2004). Genética. Texto y Atlas. Ed. Panamericana. Buenos Aires. 2ª Edición. Con 194 láminas en color.
- NUSSBAUM, R, y otros. (2001). Medical Genetics. Saunders Co.I
- SACK, G.H. (2002). Genética Médica. McGraw Hill,México.
- SANCHEZ-MONGE E, JOUVE, N (1989) GENÉTICA" 2ª Edición. Ed. Omega.
- SINGER, M., BERG, P. (1993). Genes y Genomas. Una Perspectiva Cambiante. Omega, Barcelona.
- SOLARI AJ (2004). Genética Humana. Fundamentos y Aplicaciones en Medicina (3ª edición) Ed. Panamericana. Buenos Aires.
- STRACHAN, T., READ, A. P. (2004). Human Molecular Genetics. 3. Garland Sciences, Londres.
- SUDBERY, P. (2004) Genética Molecular Humana. Ed. Pearson Educación S.A. Madrid.
- TALAVERA, A. (2004). Terapia Génica. Editorial Ephemera. Madrid.
- THOMPSON MW, McINNIS RR, WILLARD HF. (1996). Genetica en Medicina. Masson. Barcelona.
- VOGEL F, MOTULSKY AG. (1997). Human Genetics. Problems and approaches. 3rd Ed. Springer

Los genes en las poblaciones humanas

Dr. Julio Rozas

Departamento de Genética; Universidad de Barcelona

El gran avance en el desarrollo de las tecnologías de secuenciación y detección de polimorfismos de DNA está generando cantidades enormes de datos de polimorfismos de DNA y en particular de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*). El análisis de esos datos provocará un importante progreso en nuestra comprensión del significado evolutivo de los polimorfismos de DNA y de la historia evolutiva de las poblaciones humanas.

La detección y análisis de SNPs tiene un amplio abanico de aplicaciones desde la Genética Forense a la Genética de la Conservación, Farmacogenómica, Epidemiología Genética, Mejora Genética, Genética Humana, etc. Esta enorme utilidad de los polimorfismos de DNA ha impulsado la innovación y el desarrollo tecnológico de metodologías para el genotipado masivo de SNPs y la ejecución, en muchos laboratorios, de proyectos de identificación y cartografiado de los mismos. En este contexto cabe destacar el proyecto HapMap (<http://www.hapmap.org/index.html.en>), cuyo objetivo es la generación de un mapa fino de la variación genética humana (de haplotipos y SNPs); para ello se están genotipando unos 5.000.000 de SNPs en unas 300 personas de distintas áreas geográficas. El objetivo último del proyecto es generar recursos para acelerar la identificación i) de genes implicados en enfermedades comunes como el asma, cáncer, diabetes, depresión, etc., y ii) de variantes genéticas involucradas en las diferencias individuales a padecer ciertas enfermedades o en la respuesta a fármacos.

La masiva acumulación de datos de SNPs está estimulando, asimismo, el desarrollo de metodologías genético-estadísticas para su análisis e interpretación; estos análisis, con total certeza, van a aportar una información muy valiosa sobre nuestra historia evolutiva, como la del origen de los humanos modernos, de sucesos migratorios o expansiones poblacionales, e incluso sobre

la estructura social. Estas metodologías capturan diferentes aspectos de los datos, desde la propia frecuencia de las variantes del SNP en las poblaciones, hasta información sobre la asociación entre variantes nucleotídicas (por ejemplo, mediante el desequilibrio de ligamiento), patrón de distribución haplotípica, cambios sinónimos y no sinónimos, distribución de eventos recombinacionales, uso de codones, etc.). Varios de los métodos utilizan también información de una secuencia *outgroup* (el de una especie cercana, como el chimpancé, para determinar el estado de la variante nucleotídica ancestral, es decir, para polarizar las mutaciones), o usan tanto información intraespecífica como interespecífica (polimorfismo y divergencia). En este contexto la teoría neutralista y los métodos (o teoría) de la coalescencia se han convertido en el principal marco teórico para el análisis de los datos. Estos métodos son críticos para detectar la huella de la selección natural positiva (adaptativa), sucesos demográficos, el efecto de la recombinación intragénica, o en la identificación de bloques de haplotipos.

IDENTIFICACIÓN DE GENES PATOLÓGICOS

Dr. César Benito Jiménez.

Dpto. de Genética, Universidad Complutense de Madrid.

Un objetivo fundamental en la investigación genómica es la identificación de genes, el conocimiento de su estructura y expresión, el establecimiento de su función normal y las consecuencias de sus alteraciones. El objetivo en la identificación de genes patológicos es encontrar los *determinantes genéticos de los fenotipos humanos*, en especial, de aquellos fenotipos que constituyen un trastorno o enfermedad. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que no todos los determinantes genéticos son secuencias que codifican para un polipéptido o gen. Los determinantes genéticos tienen un efecto sobre el fenotipo, pero puede ser indirecto:

- ✓ Actuando sobre el nivel de expresión de un polipéptido codificado por un gen.
- ✓ Actuando en el procesamiento o en la estabilidad del ARN mensajero (ARNm) que da lugar a un polipéptido.

ESTRATEGIAS EN LA IDENTIFICACIÓN DE GENES PATOLÓGICOS

Existen diferentes formas de identificar un gen patológico, pero todos los caminos convergen en la identificación de un *gen candidato*. Una vez hallado, el investigador prueba la hipótesis de que este es el gen responsable del trastorno y para ello busca mutaciones en los afectados y comprueba su ausencia en los individuos sanos.

Existen dos tipos de estrategias en la identificación de los genes:

- ✓ *Clonación funcional*: independiente del conocimiento de la posición en la que se localiza el gen, basada fundamentalmente en el conocimiento de su función.
- ✓ *Clonación posicional*: no se conoce nada acerca del gen ni de su función excepto su localización cromosómica aproximada.

CLONACIÓN FUNCIONAL

Los primeros genes cuyas mutaciones originan fenotipos patológicos fueron identificados mediante clonación funcional, ya que en aquel momento, no existían mapas lo suficientemente buenos de los cromosomas humanos y tampoco existían técnicas para obtenerlos. Los primeros *genes candidatos* tuvieron que sugerirse basándose en el conocimiento de su producto génico (el gen de la β -globina en la Anemia Falciforme y el gen de la fenilalanina hidroxilasa en la Fenilcetonuria).

La clonación funcional es una estrategia bastante limitada, ya que muchas veces no se conoce la función o el producto proteico de un gen. Sin embargo, actualmente, los estudios bioquímicos y de biología celular pueden identificar productos proteicos de genes desconocidos. En estos casos es necesario disponer de métodos que permitan ir desde la proteína al ADN. En la clonación funcional existen tres vías para identificar un gen:

- ✓ A través del conocimiento de su producto proteico.
- ✓ A través de una especie animal modelo.
- ✓ Buscando secuencias de ADN.

Identificación de un gen patológico a través del conocimiento de su producto proteico

Las técnicas modernas de proteómica permiten identificar y secuenciar de forma parcial una proteína a partir de cantidades muy pequeñas. Con esta información se diseña una *sonda (oligonucleótido degenerado)*, mezcla de todas las posibles secuencias, escogidas para coincidir con una región de la secuencia de aminoácidos de la proteína en la que el número de combinaciones no sea muy grande. Posteriormente, se criba una librería genómica con dicha sonda. Una alternativa más rápida es utilizar *oligonucleótidos degenerados parcialmente como cebadores en la PCR*.

Otra posibilidad, si la proteína esta disponible, aún en mínimas cantidades, es *obtener un anticuerpo específico para la proteína* y usarlo para encontrar el gen. Actualmente, se puede preparar una *librería de expresión de ADNc* clonando los ADNc en un vector de expresión. Las células huésped que tienen los clones con

el gen deseado producirán la proteína, y pueden identificarse cribando los filtros que contienen las colonias de la librería con el anticuerpo apropiado.

Identificación del gen patológico a través de una especie animal modelo

Muchos genes patológicos humanos se han identificado con ayuda de modelos animales, pero casi siempre, después de comprobar la información posicional. *Puede haber un mutante de ratón y una enfermedad humana con un fenotipo similar que se localicen en regiones cromosómicas equivalentes.* Si el gen de ratón está clonado, su homólogo humano se convierte en un gen candidato natural. Alternativamente, un gen patológico puede estar identificado en ratón, y entonces el gen humano homólogo aislado puede ser cartografiado mediante *hibridación "in situ" de fluorescencia (FISH)*, convirtiéndose en un gen candidato para cualquier enfermedad relevante cartografiada en esa posición.

Identificación del gen patológico buscando secuencias de ADN relacionadas con independencia de su posición

Suele aplicarse cuando estamos considerando qué enfermedades pueden estar causadas por mutaciones en un determinado gen conocido. También se pueden generar candidatos independientes de la posición por experimentos de *micromatrices de expresión (microarrays)*, en los que muestras de ARNm de pacientes y controles se comparan para producir una lista de genes cuya expresión esta alterada en la enfermedad.

CLONACIÓN POSICIONAL

En este caso, no se conoce nada sobre el funcionamiento del gen y la única información que poseemos es su localización cromosómica aproximada.

Los pasos que habitualmente se dan para identificar un gen candidato son los siguientes:

- ✓ 1.- Definir la región candidata.
- ✓ 2.- Obtener clones de todo al ADN de la región candidata.

- ✓ 3.- Identificar todos los genes de la región candidata.
- ✓ 4.- Priorizar todos los genes de la región para buscar mutaciones.
- ✓ 5.- Probar genes candidatos y buscar mutaciones en los afectados.

La primera aplicación exitosa fue la identificación del gen de la *Enfermedad Granulomatosa Crónica* ligada al cromosoma X (Royer-Pokora et al. 1985). Otro ejemplo destacado, fue la clonación posicional del gen de la *Distrofía Muscular de Duchenne* (*DMD9* por Worton and Thompson en 1988).

Definir la región candidata

El primer paso es *definir la región candidata más pequeña posible*. La dificultad de la clonación posicional depende enormemente del tamaño de la región candidata, por tanto, la primera prioridad es estrechar dicha región tanto como sea posible.

En enfermedades con herencia Mendeliana esto depende principalmente del número de meiosis disponibles para el estudio. La construcción de mapas genéticos y el cálculo de distancias genéticas están basados en la *probabilidad de sobrecruzamiento* en meiosis. El límite de resolución se alcanza cuando se detecta el último recombinante entre dos marcadores muy próximos. Un 1% de recombinación es una distancia genética de 1 cM (centimorgan) que a su vez equivale como media a un millón de pares de bases (1 Mb). Si suponemos que 1 cM = 1 Mb, una familia con 100 meiosis informativas permitiría localizar una enfermedad monogénica en una región candidata de alrededor de 1 Mb.

Obtener clones de todo el ADN de la región candidata

Seguidamente se necesita obtener *conjuntos de clones contiguos y solapados* (*Contig*) en los que esté representado todo el ADN de la región candidata. Actualmente, disponemos de buenos mapas físicos y, es posible obtener *Contig* de las diferentes regiones cromosómicas en las bases de datos del genoma humano. Antiguamente, la construcción de *Contig* suponía un esfuerzo enorme,

uno de los ejemplos más impresionantes es el trabajo en el que se identificó el gen de la fibrosis quística (Rommens et al 1989).

Identificar todos los genes de la región candidata

Una vez establecido un *Contig* el siguiente paso es *catalogar todos los genes* que contiene. Existen buscadores genómicos como www.ensembl.org y genome.cse.ucsc.edu que muestran la región candidata y analizan todos los genes posibles y los ya definidos.

Priorizar todos los genes de la región para buscar mutaciones

A partir de la lista de genes de la región candidata, se debe elegir un gen que muestre la *expresión apropiada* y/o *función apropiada*. Además, se buscan *homologías* con otros genes humanos o no humanos descritos que tengan una función o expresión conocida, o que muestren mutaciones con un fenotipo relacionado. Por consiguiente, los pasos que habitualmente suelen darse son los siguientes:

- ✓ 1.- Comprobar que muestra un patrón de expresión apropiado.
- ✓ 2.- Comprobar que tiene la función apropiada.
- ✓ 3.- Buscar homologías con un gen humano parálogo relevante.
- ✓ 4.- Buscar homologías con un gen ortólogo relevante en un organismo modelo.

1.- Comprobar que muestra un patrón de expresión apropiado

Un buen gen candidato debe tener un patrón de *expresión consistente con el fenotipo de la enfermedad*. No es necesario que la expresión se ciña al tejido afectado, ya que hay muchos ejemplos de genes que se expresan ampliamente causando una enfermedad específica de tejido, pero el candidato, debe expresarse al menos, en el momento y lugar donde se observa la patología.

2.- Comprobar que tiene la función apropiada.

Cuando la función de un gen en la región candidata es conocida, puede ser obvio si es o no un buen candidato para la enfermedad (la *rodopsina* en la Retinosis pigmentaria y la *fibrilina* en el Síndrome de Marfan). Para los genes nuevos, *el análisis de su secuencia da pistas sobre su función*: se pueden identificar dominios transmembrana, motivos tirosina kinasa, etc. Por ejemplo, el transporte de iones es conocido por ser crítico en el funcionamiento del oído interno, por tanto, un gen para un canal iónico podría ser un candidato natural en la clonación posicional de un gen para la sordera.

También es posible sugerir genes candidatos basándonos en una *relación funcional cercana con genes conocidos implicados en una enfermedad similar*. Los genes pueden estar relacionados por codificar un receptor y su ligando u otros componentes que interactúan en la misma ruta metabólica o de desarrollo (enfermedad de Hirschprung).

3.- Buscar homologías con un gen humano parálogo relevante.

A veces uno de los genes de la región candidata resulta ser un *homólogo cercano a un gen conocido* (un parálogo en humanos, o un ortólogo en otras especies). Si las mutaciones en el gen homólogo producen un fenotipo relacionado, el nuevo gen se convierte en un candidato convincente.

4.- Buscar homologías con un gen ortólogo relevante en un organismo modelo.

En la última década se ha demostrado la existencia de homologías estructurales y funcionales incluso entre especies muy distantes. Virtualmente, cada gen de ratón tiene un equivalente humano, y lo mismo es probablemente cierto para otras especies de mamíferos menos conocidas. Además, se han detectado homologías extensas entre genes humanos y genes en el pez cebra, *Drosophila*, el nematodo *Caenorhabditis elegans* e incluso levaduras. Por tanto, una forma poderosa de priorizar candidatos es *ver lo que se conoce acerca de los genes ortólogos en organismos modelo*. Las rutas metabólicas están a menudo altamente conservadas, incluso más que las secuencias de los genes, por tanto, el conocimiento de la ruta en un organismo modelo (*Drosophila* o levaduras)

permite predecir una función similar de la ruta en humanos. Los ratones son especialmente útiles en estas investigaciones.

Probar genes candidatos y buscar mutaciones en los afectados.

El último paso es la *confirmación del gen candidato*, para ello, se suelen realizar las siguientes comprobaciones:

- ✓ Buscar mutaciones que estén presentes en los individuos afectados y ausentes en sus parientes sanos y en individuos controles sanos no relacionados.
- ✓ Restauración del fenotipo normal “in vitro”.
- ✓ Producción de un modelo en ratón de la enfermedad.

La búsqueda de mutaciones es a menudo sencilla en enfermedades con herencia autosómica dominante o ligada al X en las que se dispone de gran cantidad de individuos afectados, y en las que el fenotipo es consecuencia de la pérdida de función del gen.

Sin embargo, hay situaciones en las que la búsqueda de mutaciones se complica:

- ✓ Heterogeneidad de locus no esperada.
- ✓ Homogeneidad mutacional.
- ✓ Las mutaciones no son inequívocamente patogénicas.
- ✓ Las mutaciones pueden ser difíciles de encontrar.

Para finalizar, una vez que se ha confirmado un gen candidato, el siguiente paso es *comprender su función*.

UTILIZACIÓN DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN LA CLONACIÓN POSICIONAL

Una *inversión o una translocación equilibrada*, sin nada extra o ausente, no deberían tener ningún efecto fenotípico en el portador. Si una persona con una anomalía cromosómica equilibrada tiene un fenotipo anormal, hay tres posibles explicaciones:

- ✓ El hallazgo es fortuito.
- ✓ El reordenamiento no está equilibrado, existe ganancia o pérdida de material no detectada.
- ✓ Uno de los puntos de rotura cromosómica produce la enfermedad.

Una rotura cromosómica puede producir un fenotipo de pérdida de función si se interrumpe o altera la secuencia de un gen. Alternativamente, puede producir una ganancia de función, por ejemplo, por el empalme de exones de dos genes para crear un nuevo gen quimérico.

Los pacientes con una anomalía cromosómica equilibrada y un fenotipo no explicado son interesantes.

Las *translocaciones* son sucesos poco frecuentes, sin embargo, cuando se encuentran individuos con este tipo de anomalías, su estudio puede jugar un papel decisivo en la construcción de mapas y en el aislamiento posterior de genes patológicos. Un buen ejemplo de *clonación posicional* fue la identificación de mujeres que padecían la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) y eran portadoras de una translocación entre el cromosoma X y un autosoma (Worton and Thompson en 1988).

Los pacientes con dos trastornos Mendelianos o con un trastorno Mendeliano más retraso mental, pueden tener una deleción cromosómica.

Las *deleciones* también suministran información valiosa para la *clonación posicional*. Algunas deleciones pequeñas (*microdeleciones*) producen varias

enfermedades, debido a la pérdida de los genes del segmento ausente. Estos síndromes reciben el nombre de *síndromes de microdelección o de genes contiguos*. La DMD suministra un ejemplo muy ilustrativo (Kunkel et al. 1985), otro ejemplo más reciente es el del gen *PHEX* de Raquitismo Resistente a la Vitamina D con herencia dominante ligada al cromosoma X. Las *Microdelecciones* se cree que son generalmente la causa de una gran cantidad de síndromes genéticos sin explicación. Debido a que la región perdida es pequeña, son especialmente valiosas para la identificación de los genes implicados en las patologías.

BIBLIOGRAFÍA

- Kunkel LM, Monaco AP, Midflesworth W, Ochs HD, Latt SA (1985). Especific cloning of DNA fragment absent from the DNA of a male patient with an X chromosome deletion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 4778-4782.
- Passarge, E. (2004). Genética. Texto y atlas. Editorial Médica Panamericana. ISBN 950 06 1806 0. Pag: 144-151, Pags: 240-251.
- Rommens JM, Januzzi MC, Kerem B-S et al. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 245: 1059-1065.
- Royer-Pokora B, Kundel LM, Monaco AP et al. (1985) Cloning the gene for an inherited human disorder – chronic granulomatous disease – on the basis of its chromosomal location. Nature 322: 32-38.
- Strachan T.; Read A. (2003). Human Molecular Genetics 3. (Third edition). Garland Science. London. ISBN: 0 8153 4184 9. Capítulos 13: 398-414, y 14: 416-433.
- Worton RG, Thompson MW (1988) Genetics of the Duchenne muscular dystrophy. Annu. Rev. Genet. 22: 601-629.

Enfermedades genéticas prevalentes: hiperlipemias. Análisis genéticos en el Estudio Cuatro Provincias

Dr. Manuel de Oya Otero.

Dpto. de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Madrid.

Hoy sabemos que la aparición de los procesos patológicos que conducen al desarrollo de la aterosclerosis y de la enfermedad cardiovascular comienzan en la infancia, evolucionando de forma asintomática y, en general, sin expresión clínica hasta la edad adulta. Estos procesos parecen relacionados con la presencia en estas primeras décadas de la vida de factores de riesgo para esta enfermedad. El Estudio Cuatro Provincias es un proyecto epidemiológico que tiene como objetivo la búsqueda de marcadores de riesgo existentes en la edad escolar, que puedan contribuir a explicar la incidencia de la enfermedad cardiovascular en la época adulta. Para llevar a cabo este objetivo hemos analizado la dieta (consumo de alimentos y nutrientes), las variables antropométricas (peso, prevalencia de obesidad, etc.), los niveles de lípidos y de vitaminas, y algunos aspectos genéticos en 1300 niños de 6 a 8 años que viven en cuatro provincias españolas que presentan una diferencia importante en las tasas de mortalidad cardiovascular en el adulto. Las provincias de alta mortalidad estudiadas han sido Cádiz y Murcia y las de baja mortalidad Madrid y Orense.

En nuestro estudio hemos observado que los niveles plasmáticos de colesterol total de los niños de nuestro estudio están muy elevados en las cuatro provincias, del 20% al 27% de los niños dependiendo de la provincia superan los 200 mg/dl de colesterol. Al investigar los factores que contribuyen a estos niveles de lípidos hemos analizado la dieta y los determinantes genéticos. El análisis de la dieta ha mostrado que se trata de una dieta hipercalórica, con un exagerado aporte de grasa, sobre todo saturada, con un aporte excesivo de colesterol, excesivamente rica en proteínas e inadecuada en cuanto al consumo de carbohidratos. Esta dieta parece contribuir a las características antropométricas y bioquímicas descritas en nuestros niños. Sin embargo, también sabemos que mutaciones en genes clave del metabolismo lipídico influyen sobre los niveles plasmáticos de lípidos. Por ejemplo, nosotros hemos demostrado una importante influencia de mutaciones en uno de los genes con un papel fundamental en el

metabolismo lipídico (el gen de la apolipoproteína E) sobre los niveles de colesterol total, colesterol LDL y apo-B en plasma en nuestros niños. Sin embargo observamos que el efecto que ejercen estas mutaciones (genotipos de apo-E) sobre estas variables lipídicas era diferente en función del sexo y del peso del niño al nacer, lo que nos sugirió la existencia de una influencia hormonal sobre dicho efecto. Efectivamente hemos comprobado que los niveles de Dehidroepiandrosterona sulfato modifican la influencia de los genotipos de apo-E en los niveles de lípidos en plasma.

Así mismo, en nuestro estudio hemos demostrado la influencia de las interacciones dieta-genes sobre estos niveles plasmáticos de lípidos. Hemos observado que polimorfismos en los genes de los transportadores “ATP-binding cassette” (ABC) ABCG5 y ABCG8 modulan el efecto de la ingesta de colesterol y grasa saturada sobre los niveles plasmáticos de colesterol total, C-LDL o ApoB. Mutaciones en estos genes han sido relacionados con variaciones en los niveles plasmáticos de colesterol en otras poblaciones. Así, el polimorfismo A632V en el exón 13 de ABCG8 ha sido relacionado con variaciones en los niveles de CT o el polimorfismo C1950G del ABCG5 se ha asociado a niveles elevados de CT y a la posible respuesta al colesterol dietético en humanos. De todos estos datos podemos concluir que los niveles de lípidos de nuestra población son el resultado de complejas interacciones entre la dieta, los genes y los niveles de hormonas.

Publicaciones derivadas del estudio en relación con los aspectos genéticos:

- 1- Garcés C, Benavente M, Lasunción MA, Ortega H, Nájera G, de Oya M. Gender-specific effects of apo E genotype on plasma lipid levels in a population-based sample of 6-7-year-old children in Spain. **Acta Paediatr** **2002**; 91: 1039-1043.
- 2- Garcés C, Benavente M, Ortega H, Rubio R, Lasunción MA, Rodríguez Artalejo F, Fernández Pardo J, de Oya M. Influence of birth weight on the Apo E genetic determinants of plasma lipid levels in children. **Pediatr Res** **2002**; 52: 873-878.
- 3- Garcés C, Benavente M, Cano B, Viturro E, Ortega H, Horcajada C, de Oya M. Effects of dehydroepiandrosterone-sulfate on the Apo E genotype influence on plasma lipid levels in prepubertal children. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**; 88: 3997-4000
- 4- Garcés C, Cantos M, Benavente M, Granizo JJ, Cano B, Viturro E, de Oya M. Variations in APOE Genotype Distribution in Children from Areas with Different Adult Cardiovascular Disease Mortality in Spain. **Hum Biol.** **2004**, 76: 615-621.
- 5- Ortega H, Castilla P, Gómez-Coronado D, Garcés C, Benavente M,

Rodríguez-Artalejo F, de Oya M, Lasunción MA. Influence of Apolipoprotein E genotype on fat-soluble plasma antioxidants in Spanish children. **Am J Clin Nutr.** **2005**; 81:624-32

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A LA ENFERMEDAD

Dr. JOAN FIBLA PALAZÓN

Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques. Universitat de Lleida

En el binomio salud-enfermedad participan factores diversos entre los cuales está la constitución genética del enfermo. En las enfermedades causadas por alteraciones en uno o pocos genes, llamadas monogénicas, la componente genética resulta evidente y se puede establecer una relación directa entre genotipo (mutación responsable de la enfermedad) y fenotipo (características clínicas de la misma). Sin embargo, esta relación es mucho más difícil de establecer en las denominadas enfermedades complejas. Dichas enfermedades se caracterizan por la participación de numerosos factores en su etiología. Estos pueden ser tanto ambientales como genéticos y el grado de interacción entre los mismos se traduce en la extrema complejidad que les es propia. Formalmente el estudio de la componente genética de una enfermedad compleja consiste en evaluar que parte de la variabilidad fenotípica es debida a la constitución genética del enfermo, lo que en terminología genética llamamos heredabilidad del carácter. Existen diversas estrategias y metodologías para evaluar dicha heredabilidad como los estudios de concordancia entre parejas de gemelos monozigóticos, los estudios de ligamiento y asociación en familias y los estudios de asociación en grupos de pacientes seleccionados. El proyecto Genoma Humano ha dado lugar a la identificación de marcadores polimórficos del tipo SNP (single nucleotide polymorphism), repartidos a lo largo del genoma a una alta densidad (1 por Kb). Dichos marcadores son de gran utilidad en los estudios de asociación genética. La determinación de la frecuencia de dichos marcadores en grupos de pacientes afectados de una determinada enfermedad puede ser comparada con la obtenida en individuos sanos y establecer así una posible asociación. En la actualidad se están desarrollando dos estrategias en este tipo de estudios: el rastreo genómico y los genes candidatos. En la primera se determinan los genotipos de las poblaciones en estudio (afectos y controles) para un gran número de SNPs, que puede oscilar entre decenas o centenares de miles, repartidos a lo largo de todo el genoma. Dicha estrategia permite identificar regiones del genoma en las cuales las frecuencias de los SNPs allí localizados son significativamente distintas entre la población de afectos y la

población control. En la segunda estrategia se evalúa la asociación de determinadas regiones del genoma, previamente seleccionadas en función de la localización de genes putativamente implicados en la etiología de la enfermedad en estudio. La reciente identificación de regiones del genoma que se heredan conjuntamente formando "bloques de haplotipos" de una extensión variable, ofrece una nueva perspectiva a este tipo de estudios. El proyecto HapMap es una iniciativa desarrollada como continuación del proyecto Genoma Humano que pretende caracterizar la estructura en haplotipos del genoma, en distintas poblaciones humanas.

Los estudios de epidemiología genética iniciados en esta "era post-genómica" disponen de nuevas herramientas y metodologías para la caracterización genética de grupos de individuos y el acervo de conocimientos en genética de poblaciones desarrollado en los años previos a la misma, han de dar sus frutos en un futuro próximo con la caracterización de la componente genética de un número importante de enfermedades con una alta incidencia en las poblaciones humanas.

Bibliografía:

- Gambaro G, Anglani F, D'Angelo A: Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 2000; 355(9200):308-11
- Cardon LR, Bell JI: Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet* 2001; 2(2):91-9
- Nicola J Camp and Aruna Bansal, Complex Multifactorial Genetic Diseases *ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES* 2001 Macmillan Publishers Ltd, Nature Publishing Group
- Ardlie KG, Kruglyak L, Seielstad M: Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet* 2002; 3(4):299-309
- Weiss KM, Clark AG: Linkage disequilibrium and the mapping of complex human traits. *Trends Genet* 2002; 18(1):19-24
- Marnellos G: High-throughput SNP analysis for genetic association studies. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2003; 6(3):317-21
- Wall JD, Pritchard JK: Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet* 2003; 4(8):587-97
- Shifman S, Kuypers J, Kokoris M, Yakir B, Darvasi A: Linkage disequilibrium patterns of the human genome across populations. *Hum Mol Genet* 2003; 12(7):771-6

EL RETRASO MENTAL (RM) DE ORIGEN GENÉTICO.

Dra. M^a ISABEL TEJADA MINGUEZ

Laboratorio de Genética Molecular. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya).

E-mail: itejada@hcru.osakidetza.net

Introducción

El Retraso Mental (RM) es, en nuestra sociedad, la discapacidad más frecuente, poniéndose en evidencia desde la infancia. Se habla de RM cuando el Coeficiente de Inteligencia (CI) es inferior a 70, midiéndose éste de forma segura y válida, según la “American Association of Mental Retardation” (1), algo que no es posible en niños menores de 3 o incluso de 5 años. Para estos casos se habla hoy día de “Retraso Global del Desarrollo” (RGD) (2). La prevalencia precisa del RM y/o del RGD no se conoce exactamente, pero se estima según la OMS que, en las poblaciones industrializadas, afecta aproximadamente al 3% de la población. (3). De una forma esquemática se clasifica en leve (entre 50 y 70 de CI) y severo (inferior a 50), incluyendo este último al RM moderado (entre 35 y 50), al grave (entre 20 y 35) y al profundo (por debajo de 20) (3). La prevalencia del RM severo es muy inferior a la del leve (0,4% versus 2,5-3%), pero sus causas parecen estar mucho mejor definidas. En el RM leve los condicionantes familiares, socioculturales y biomédicos son mucho más frecuentes.

Entre las causas que originan el RM, un 30% parecen ser de origen genético (cromosómico, monogénico y multifactorial) y un 15% de origen ambiental (como la asfixia neonatal y las infecciones). El resto de casos (más del 50%) siguen siendo de etiología desconocida (4) aunque el proyecto Genoma Humano, recientemente concluido, está aportando información con extrema rapidez sobre nuevas mutaciones en genes responsables de la aparición de esta discapacidad. Y no dudamos que así se va a seguir dado que la formación, maduración y funcionamiento del cerebro son procesos largos y de enorme complejidad, por lo que son muchos los factores que interfieren en ese desarrollo. Nos espera en breve plazo un futuro prometedor en este campo.

Revisaremos, en esta ponencia, algunas de las causas genéticas más importantes que producen Retraso Mental.

1.- Causas cromosómicas que originan Retraso mental.

Entre un 2,9 y un 11,6% de todo el RM (de media 3,7%) puede tener un origen citogenético (2). Aquí se incluye el Síndrome de Down (SD) o trisomía 21 que es la causa más frecuente, aunque ha descendido notablemente debido a la implantación del Diagnóstico Prenatal Genético. Por la misma razón, también han descendido en general todas las anomalías cromosómicas que antes se consideraban responsables del RM en un 12% de los casos: anomalías en desequilibrio; trisomías 18, 13; anomalías en los cromosomas sexuales, etc. Además, en los últimos años - y gracias a los espectaculares avances de la llamada Citogenética molecular como los análisis de FISH (hibridación in situ fluorescente) -, se ha visto que hay cuadros clínicos con pequeñas deleciones y más raramente duplicaciones submicroscópicas que conllevan RM, como los **Síndromes de Prader-Willi y de Angelman**, originados en parte por una pequeña microdeleción en el cromosoma 15q11-q13 (5). Otro Síndrome de este tipo es el de **Williams** con microdeleción en el cromosoma 7q11.23 (6). Finalmente, se ha visto todavía más recientemente, como pequeñas anomalías subteloméricas por reordenamientos anormales en los cromosomas, pueden explicar hasta el 7% de los casos con RM severo (7). Estos hallazgos se basan en el cada vez mayor conocimiento sobre la inestabilidad del genoma humano, que se produce por ejemplo en las regiones subteloméricas, por existir una elevada concentración de genes muy propensos a sufrir recombinación debido a la gran similitud de secuencias. Estas anomalías crípticas en pacientes con RM se pueden poner de manifiesto también por métodos moleculares, usando técnicas muy novedosas como la MAPH (Multiplex amplifiable probe hybridization) y la MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) (8).

2.- El Retraso Mental ligado al cromosoma X.

Aproximadamente un 2,6% de los casos con RM tienen **el Síndrome X Frágil (SXF)**. Esta es la discapacidad mental más frecuente en varones después del SD y la primera hereditaria, perteneciendo a un grupo de enfermedades con **RM ligado al X (XLMR)**, que contribuyen al RM de causa genética en una proporción

que oscila entre el 25 y el 50% del total de los casos y que se subdivide a su vez en (9):

a) S-XLMR o retraso mental sindrómico ligado al X (con características clínicas, físicas y/o neurológicas reconocibles), que incluye Síndromes como el mencionado SXF (10), el más prevalente entre ellos. El grupo de las causas S-XLMR se ha hecho tan grande que, en una muy reciente revisión (11), se describen 140 desórdenes de esta naturaleza, de los cuales se han clonado 66 genes y 50 familias se han mapeado. Entre los genes identificados se encuentra también **el MECP2, responsable del Síndrome de Rett** (12), que origina en las mujeres la discapacidad mental más frecuente después del SD, aunque también se han hallado mutaciones en este gen en pacientes con RM inespecífico (13,14).

b) **NS-XLMR**, en donde la única característica común es el RM. Ultimamente, se han identificado 20 nuevos genes dentro de esta categoría, entre ellos, **el gen FMR2**, en el locus **FRAXE** (15, 16, 17).

3.- Las causas autosómicas monogénicas que originan RM.

Se calcula que sólo el 6% del RM es debido a una causa autosómica monogénica. Entre muchas de las dominantes, el RM se encuentra como una aparición secundaria al proceso fisiopatológico que conlleva el Síndrome, como es el caso de la Neurofibromatosis y de la Esclerosis Tuberosa, entidades clínicas producidas por mutaciones en genes supresores de tumores, o el caso de la Distrofia Miotónica de Steinert.

Sin embargo, en muchos otros Síndromes considerados hasta ahora como esporádicos, se ha visto recientemente que se trata de neo-mutaciones en nuevos genes descritos, que, si se transmitieran, lo harían en dominancia. Es el caso por ejemplo del **Síndrome de Sotos** y del **Cornelia de Lange** entre otros.

Entre las enfermedades genéticas autosómicas recesivas que producen RM se encuentran mayoritariamente los errores congénitos del metabolismo. Entre ellas, la fenilcetonuria ha sido la más estudiada no sólo por su alta

prevalencia sino por el hecho de que, su detección neonatal con posterior tratamiento y seguimiento evita el RM.

4.- Perspectivas futuras.

Desde el punto de vista diagnóstico y de su aplicación a la práctica clínica, el estudio del Retraso Mental de origen genético supone una enorme complejidad en donde prácticamente, sólo el estudio del cariotipo, el chequeo del triplete CGG para el SXF y las microdelecciones del Prader-Willi, Angelman y Williams son hoy día una rutina diagnóstica y aún así, complicada de manejar, y concentrada en muy pocos Centros. Todo lo demás representa una ardua y costosa tarea de búsqueda de genes candidatos, de secuenciación (la mayoría de los genes ya conocidos presentan mutaciones diversas que hay que testar exon por exon), de análisis de ligamiento para el cromosoma X y de genética posicional para los autosomas, que sólo el trabajo en equipo permite abordar. Las nuevas técnicas de micro-arrays de oligonucleótidos para detección de mutaciones, los estudios por medio de la hibridación genómica comparada de alta resolución (HR-CGH), los array-CG y los arrays específicos del cromosoma X, representan las líneas de trabajo futuras en donde todos los profesionales implicados trabajamos arduamente. Así, en España se creó la Red GIRMOGEN para, conjuntamente con otros Consorcios Internacionales, disponer de herramientas que combinen el chequeo del mapa genético, con programas de análisis que puedan evaluar familias con un elevado número de miembros afectados, familias consanguíneas, poblaciones cerradas, poblaciones en equilibrio, en desequilibrio, etc. Gracias a la Red, se ha creado también a lo largo de estos tres años una gran y complicada Base de Datos que va a funcionar on-line en tiempo real para todos y que se ha organizado con todas las medidas de seguridad necesarias para su registro en la Agencia Nacional de Protección de datos, para introducir los pacientes españoles. El futuro de esta Base de datos es prometedor pues hasta el momento nunca se ha realizado una aproximación científica epidemiológica al RM de origen genético en España, y se desconocen indicadores básicos como la incidencia, prevalencia, mortalidad, etc. de este grupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Luckasson RL, Coulter DL, Polloway EA et al. Mental retardation: definition, classification and systems of supports. Washington: AAMR, 1992.
- 2.- Shevell M, Ashwal S, Donley D et al. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *NEUROLOGY* 2003; 60:367-380.
- 3.- Roeleveld N, Zielhuis G, Gabreëls F. Prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Develop Med Child Neurol* 1997; 39: 125-133.
- 4.- Yeargin-Allsopp M, Murphy CC, Cordero J et al. Reported biomedical causes and associated medical conditions for mental retardation among 10-years-old children, metropolitan Atlanta, 1985 to 1987. *Develop Med Child Neurol* 1997; 39: 142-149.
- 5.- Knoll JH, Nicholls RD, Magenis RE, et al. Angelman and Prader-Will syndromes share a common chromosome 15 deletion but differ in parental origin of the deletion. *Am J Med Genet* 1989; 32:285-905.
- 6.- Meng X, Lu X, Li Z et al. Complete physical map of the common deletion region in Williams syndrome and identification and characterization of three novel genes. *Hum Genet* 1998; 103: 590-599.
- 7.- Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, et al. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nature Genet* 1995;9: 132-140.
- 8.- Rooms L, Reyniers E, Kooy RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Hum Mutat* 2005; 25: 513-24.
- 9.- Frints SGM, Froyen G, Marynen P et al. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. *Clin Genet* 2002; 62: 423-432.
- 10.- Hagerman RJ. & Hagerman PJ.: Fragile X syndrome. The Johns Hopkins University Press. 3er ed. 2002.
- 11.- Ropers HH and Hamel BCJ. : X-linked mental retardation. *Nature Reviews* 2005; 6: 46-57.
- 12.- Xiang F, Zhang Z, Clarke A et al. Chromosome mapping of Rett syndrome: a likely candidate region on the telomere of Xq. *J Med Genet* 1998; 35:297-300.
- 13.- Tejada MI, Penagarikano O, Rodríguez-Revenga L, et al. Mutations in the MECP2 gene are not common among patients with non-specific mental retardation. In: 12th International workshop on Fragile X and X-linked mental retardation. Williamsburg, USA, August 26-29, 2005.
- 14.- Tejada MI. El Síndrome de Rett: Actualización diagnóstica, clínica y molecular. *Rev Neurol.* (en este suplemento).
- 15.- Knight SJL, Flannery AV, Hirst MC, et al. Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. *Cell* 1993; 74: 127-134.
- 16.-Tejada MI, Botella P, López-Aríztegui, et al. Clinical, cytogenetic and molecular analysis of two families with FRAXE mutation: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2001; 9 (S1):186.
- 17.- Sanz-Parra A, García-Alegría E, Martínez-Bouzas C, Beristain Mendizabal E. and Tejada M.I. Detección de tres nuevos casos de expansión, delección y duplicación en el gen FMR2 (locus FRAXE) tras un screening retrospectivo (1991-2004) en población con Retraso Mental. 5th European Congress MHMR. Barcelona, España, Octubre 2005.

RETOS DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA: ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS Y ANÁLISIS FUNCIONAL.

Dra. Roser González-Duarte.

Departament de Genètica. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona.

La retinosis pigmentaria (RP) incluye un conjunto de patologías hereditarias de la retina que se caracterizan por una degeneración progresiva de los fotorreceptores que, finalmente, causa una ceguera irreversible. Se trata de una patología genética muy heterogénea, es decir causada por muchos genes distintos, cuya prevalencia se estima en 1/3.500. El diagnóstico clínico se basa en la bilateralidad del proceso, la pérdida de visión periférica, y la disfunción progresiva de los fotorreceptores. La enorme complejidad clínica y genética asociada a la RP, dificultan tanto el diagnóstico oftalmológico y genético como el conocimiento molecular de la enfermedad. Después de 20 años de estudio se han caracterizado 32 genes RP, pero se cree que quedan unos 70 por identificar. Nos encontramos en un momento clave en el estudio de las enfermedades heterogéneas como la RP, con buenas perspectivas tanto a nivel de diagnóstico genético, como en la identificación de nuevos genes y el análisis funcional en modelos animales.

La RP se hereda siguiendo los tres patrones mendelianos típicos, autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al sexo. Se conocen hoy 15 loci/genes asociados a formas autosómicas dominantes, 18 a recesivas y 5 ligadas al sexo. Esta patología puede además presentarse acompañada de otras alteraciones sistémicas, las denominadas RP sindrómicas. Además de esta gran heterogeneidad genética, mutaciones distintas en un mismo gen causan distintas patologías retinianas, lo que se conoce como heterogeneidad alélica. No se han descrito correlaciones claras que permitan inferir cuál es el gen patogénico en una familia RP y, además, la variabilidad clínica entre los afectados de una misma

familia puede ser muy elevada. Otro aspecto que limita el análisis genético es que una proporción importante de los pacientes RP descritos son casos aislados, sin parientes estudiados. Y, finalmente, el escaso éxito en la caracterización de nuevos genes RP es debido a que hay que realizar estudios de ligamiento en familias grandes y éstas son muy poco frecuentes.

RETOS ACTUALES DE LA RETINOSIS PIGMENTARIA

1. DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Diagnóstico mutacional directo. Consiste en la identificación de la mutación analizando directamente el gen candidato. Es obvio que a medida que se incrementa el número de genes que causan una patología este análisis es más laborioso. Además, dado que no hay sitios de mutaciones prevalentes en los genes RP, el análisis implica un recorrido exón a exón del gen candidato. Si suponemos una media de 10 exones/gen, y hay 32 genes RP conocidos, en cada familia deberíamos amplificar un mínimo de 320 exones. proceder a estudiar el polimorfismo conformacional de cadena sencilla, SSCP, de los fragmentos amplificados y después secuenciar el fragmento “anómalo” identificado. Finalmente, tendríamos que demostrar que todos los afectados de la misma familia son portadores de la mutación y que los individuos sanos no la presentan. Hay que destacar además que una proporción relativamente elevada de variantes patogénicas no es detectable en este tipo de estudio.

El diagnóstico indirecto se basa en el análisis de cosegregación y/o homocigosidad. Se realiza cuando se dispone de familias (no casos aislados) y se basa en análisis de marcadores polimórficos internos o flanqueantes a cada uno de los genes RP. Este análisis permite descartar uno a uno los genes candidatos. A posteriori, en los genes no descartados hay que realizar el diagnóstico directo. En nuestro grupo realizamos este análisis en un panel de familias españolas, describimos 6 mutaciones nuevas en los genes *PDEB*,

CNAG1 y *TULP1* y diagnosticamos 5 de las 55 familias. Después de este enorme esfuerzo, el gen causante de la RP en el 90% de las familias españolas no pudo ser identificado.

El elevado número de genes RP actuales, y los que se tendrán que sumar en el futuro, convierten el diagnóstico manual en totalmente inviable por el enorme esfuerzo que representa y el coste económico que implica. Sin embargo, se están realizando aproximaciones prometedoras al diagnóstico genético con chips de DNA. Entre ellas, este equipo ha diseñado en colaboración con el grupo del Dr. Carracedo de la USC un chip basado en la plataforma SNPplex. El objetivo es realizar un diagnóstico genético en familias afectas de las formas recesivas de RP y de la amaurosis congénita de Leber (LCA).

2. FUNCIÓN GÉNICA

La identificación de los genes responsables de la RP es un requisito indispensable no sólo para mejorar el diagnóstico sino para definir racionalmente las dianas terapéuticas. Sin embargo, para comprender la base molecular de una patología no es suficiente identificar el gen(s) responsable(s) y la(s) mutación(es) patogénicas, sino que hay que estudiar y definir la función de los genes implicados.

La retina está formada por células muy especializadas y el conocimiento de los genes que se expresan en este tejido, las formas de *splicing* presentes y su abundancia, es el primer paso para entender las bases moleculares de la patología. Se sabe que los fotorreceptores degeneran y mueren por apoptosis, pero no se conoce la regulación del proceso. Este equipo ha descrito recientemente un nuevo gen recesivo causante de RP, CERKL (Tuson et al. 2004), cuyo locus había sido anteriormente mapado en 2q31-q33 (RP26) (Bayés et al., 1998). CERKL comparte homologías estructurales claras con otro gen humano que pertenece a la familia de las ceramida quininas y creemos que

podría intervenir en la regulación de la apoptosis de los fotorreceptores. La proteína CERKL se localiza principalmente en compartimentos intracelulares en los que tiene lugar el metabolismo de la ceramida. No obstante, el patrón de localización subcelular es complejo y dinámico, y podría estar regulado –al igual que el metabolismo de los esfingolípidos– por factores extracelulares que afectan el estado celular. Este equipo analiza en la actualidad la contribución de CERKL a la patología retiniana y su relación con el metabolismo de los esfingolípidos y la apoptosis celular.

Bibliografía

Revisiones

Kennan A., Aherne A. and Humphries P. *Light in retinitis pigmentosa*. Trends in Genetics 21: 103-109, 2005

Pettus B.J., Chalfant C. E. & Hannun Y.A. *Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives*. Biochim. Biophys. Acta 1585: 114-125, 2002

Artículos

Bayés M., Goldaracena B., Martínez-Mir A., Iragui-Madoz M.I., Solans T., Chivelet P., Bussaglia E., Ramos-Arroyoi M.A., Baiget M., Vilageliu Ll., Balcells S., González-Duarte R. & Grinberg D. *A new autosomal recessive retinitis pigmentosa locus maps on chromosome 2q31-q33*. J. Med. Genet. 35:141-145, 1998

Mandal A. M. N., Heckenlively J. R., Burch T., Chen L., Vasireddy V., Koenekoop R. K., Sieving P. A. and Ayyagari R. *Sequencing Arrays for Screening Multiple Genes Associated with Early-Onset Human Retinal Degenerations on a High-Throughput Platform*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46: 3355–3362, 2005

Tuson M., Marfany G. & González-Duarte R. *Mutation of CERKL, a novel human ceramide kinase gene, causes autosomal recessive retinitis pigmentosa (RP26)*. American J. Human Genetics 74: 128-138, 2004

Zernant J., Külm M., Dharmaraj S., Hollander A. I., Perrault I., Preising M. N., Lorenz B., Kaplan J., Cremers F. P. M., Maumenee I., Koenekoop R. K. and Allikmets R. *Genotyping Microarray (Disease Chip) for Leber Congenital Amaurosis: Detection of Modifier Alleles*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46:3052-3059, 2005

LA ESPECIALIDAD DE GENETICA CLINICA EN ESPAÑA

Dr. Feliciano J. Ramos⁽¹⁾ y Dr. Juan Cruz Cigudosa⁽²⁾

La Medicina del siglo XXI no puede ser entendida sin considerar las aportaciones de la Genética moderna, cuyos constantes avances han añadido conocimientos fundamentales en relación a la etiología, fisiopatología, diagnóstico y, ya en algunos casos, tratamiento de enfermedades genéticas.

En los países más desarrollados, la Genética ya está considerada y consolidada como una especialidad sanitaria más, con programas de formación específicos en de pregrado en Universidades y postgrado (especialidad) en Centros Hospitalarios. Los futuros especialistas son allí entrenados en las principales áreas asistenciales que abarca la especialidad: Genética clínica y dismorfología, asesoramiento genético pre y postnatal, genética bioquímica, citogenética y diagnóstico molecular, sin olvidar el área de investigación, clínica o básica, fundamental para completar una formación sólida. La Genética Clínica en una especialidad donde los avances son constantes y con implicaciones a corto y largo plazo en el manejo de los pacientes y familias afectadas de enfermedades hereditarias.

En España, a día de hoy, todavía no existe especialidad de Genética reconocida. Aunque cientos de profesionales llevan muchos años dedicando la mayor parte de su labor asistencial en el sistema nacional/autonómico de salud a la Genética, ya sea en la clínica o en el laboratorio, el estado sigue sin reconocer oficialmente su labor a pesar de los continuados intentos llevados a cabo a través de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) para conseguir la especialidad. Los profesionales pensamos que **es necesario que esta situación cambie en el más breve plazo posible por varias razones.** En primer lugar porque la sociedad así lo está demandando y cada vez se piden más consultas y estudios diagnósticos relacionados con enfermedades genéticas. En segundo lugar, porque los profesionales deben responder a diario a esa demanda creciente, y cada vez más especializada, con una preparación

adecuada y actualizada, que la mayoría de ellos posee, bien por la experiencia adquirida a lo largo de muchos años de ejercicio profesional o bien por haberse formado fuera de España, en países donde hay programas de formación o especialidad oficialmente reconocida, como ocurre en muchos de los países desarrollados de la Unión Europea como Francia, Reino Unido, Holanda, Suecia, Italia, por citar algunos. En tercer lugar, porque sólo de una especialidad regulada se pueden derivar (ya ha habido casos) responsabilidades legales. Y por último, porque somos miembros de la Unión Europea, en la que prácticamente todos los países miembros tienen reconocida oficialmente la especialidad de Genética.

La Asociación Española de Genética Humana, desde su fundación en 1972, acoge a la mayoría de profesionales que trabajan en los distintos campos de la Genética Humana. La mayoría de sus miembros dedican, desde sus distintas actividades (muchos con otra especialidad médica oficialmente reconocida), la mayor parte de su tiempo a la asistencia médica (clínica o de laboratorio) y/o a la investigación en Genética Clínica. Desde su fundación, la AEGH, ha venido trabajando y apoyando cualquier esfuerzo encaminado a la creación y reconocimiento oficial de la especialidad de Genética Clínica en España. La reciente aprobación de la Ley de Ordenamiento de las Profesiones Sanitarias (LOPS) y la propuesta de la Comisión Europea en la que se solicita que la Genética sea una especialidad reconocida oficialmente en el ámbito de la Unión Europea, hace necesaria la presentación de una propuesta de formación para los futuros especialistas.

A través de la Comisión de la Especialidad la AEGH ha elaborado un borrador de trabajo del Programa de Formación en Genética Clínica que recientemente se ha presentado en el Ministerio de Sanidad para su discusión. Dicho Programa está basado en la nueva normativa que dicho Ministerio está elaborando sobre la regulación de las especialidades médicas en la que se introduce el concepto de “troncalidad”. Según este borrador, el Programa de formación especializada en Genética Clínica duraría 4 (+2) años distribuidos de la siguiente forma: a) los 2 primeros años serían rotaciones por las especialidades básicas de laboratorios clínicos (bioquímica, análisis clínicos,

inmunología, hematología, anatomía patológica, etc.); b) los 2 años siguientes serían rotaciones específicas por los Laboratorios de Diagnóstico Genético (Citogenética, Molecular y Bioquímico) y por la Consulta de Genética Clínica y Asesoramiento Genético. A estos 2 años “troncales” también se podría acceder desde las especialidades clínicas más relacionadas con la Genética (Pediatría, Neurología, Oncología, Obstetricia-Ginecología, Inmunología, etc.) una vez completados los 2 primeros años en cualquiera de ellas; c) los 2 últimos años se dedicarían a la “super-especialización” dentro de las distintas ramas de la Genética (Dismorfología, Genética prenatal/reproductiva, Oncogenética, Bioquímica Genética, Inmunogenética, Neurogenética, etc.) bien en Centros españoles o en Centros extranjeros de reconocido prestigio, incluyendo la participación activa en proyectos de investigación financiados. La Titulación oficial en Genética Clínica sería otorgada a aquellos que hubieran completado satisfactoriamente los 4 primeros años. Este es, en síntesis, el borrador de Proyecto de Especialidad que la AEGH ha presentado al Ministerio de Sanidad y Consumo para discusión y que además deberá ser refrendado en su redacción final por todos los socios. Es un paso adelante más que esperemos conduzca a la consecución definitiva de la Especialidad de Genética en España.

Para ilustrar la necesidad de regular esta Especialidad, es necesario conocer la labor asistencial que se realiza en el campo de la Genética Humana en nuestro país. Una reciente encuesta realizada por la AEGH y el Observatorio Europeo de Tecnología en Sevilla ha puesto de manifiesto la realidad: En el año 2002 se realizaron en España más de 120.000 estudios genéticos, la mayoría de ellos en Centros Hospitalarios públicos. Además, el número va creciendo cada año. Recordemos que ahí se incluyen, por ejemplo, unos 45.000 diagnósticos prenatales en los que el asesoramiento genético es determinante en la toma de decisiones sobre la continuidad o no de un embarazo.

Por otro lado, hay datos ciertamente preocupantes como que sólo se hayan registrado 38.000 consultas de genética en el mismo período, lo que equivale a que 2 de cada 3 estudios genéticos se realizan SIN una consulta previa con un profesional de la Genética. Esta situación, aparte de ir en contra de las recomendaciones promulgadas por distintas Agencias Internacionales, como

OMS o la Comisión Europea, nos sitúa de lleno ante un problema de mala praxis: ¿Quién diagnostica, asesora o solicita estudios adecuados en patologías tan complejas y en su mayor parte hereditarias? El resultado de un estudio genético no afecta sólo al consultante sino que suele tener implicaciones para otros miembros de su familia: ¿Quién interpreta, comunica y custodia dichos resultados, que tienen la peculiaridad de ser permanentes y transmisibles?

También se desprende de esa encuesta otro dato de interés sobre los profesionales de la Genética que realizan actividad asistencial: Al menos 450 de esos profesionales dedican la mayor parte de su jornada laboral a realizar estudios de genética clínica. Es decir, un colectivo de medio millar de biólogos, médicos y farmacéuticos realizan, en nuestros hospitales y laboratorios, un trabajo altamente cualificado para el que no existe especialidad sanitaria regulada.

Actualmente, para suplir la ausencia de titulación y reconocimiento oficial, la AEGH dispone de un sistema interno de “Acreditación en Genética Humana” cuyo objetivo es reconocer a los profesionales asociados que cumplen unos requisitos mínimos de formación y experiencia en Genética Humana, tanto en su vertiente asistencial, docente como investigadora.

El desarrollo del Programa de “Redes Temáticas de Investigación Cooperativa” (2002-2005) ha puesto de manifiesto la importancia de la Genética en la investigación biomédica española. Aparte de nuestra red RECGEN, se crearon numerosas redes de centros y de grupos directa o indirectamente relacionadas con la Genética Humana (INERGEN, GIRMOGEN, REDEMETH, etc.) que de esta forma ha recibido un impulso económico para su desarrollo. Dicho programa ha sido la mejor plataforma para justificar una especialidad reconocida, ya que los conocimientos y avances generados en los laboratorios de investigación deben ser trasladados a la sociedad a través de profesionales preparados, capaces de transmitir esos conocimientos de una forma clara y comprensible al interesado y por lo cual sea adecuadamente reconocido y remunerado.

España no puede dar la espalda al futuro ni un minuto más, y los profesionales de la Genética Humana estamos obligados a hacer que nuestros gobernantes comprendan la necesidad de establecer la especialidad de Genética en el ámbito de la Biomedicina, otros países desarrollados de nuestro entorno ya lo han hecho y los resultados han sido satisfactorios. Sólo con especialistas competentes en Genética Humana podremos estar seguros de que los nuevos avances de conocimiento del genoma se transforman en beneficios para la sociedad.

(1) Presidente de la AEGH. Especialista en Pediatría y Genética Clínica. Profesor Titular de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

(2) Jefe de la Unidad de Citogenética del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Instituto de Salud Carlos III.

Este resumen está publicado en la Revista REDES DE INVESTIGACION EN MEDICAMENTOS (Nº3, Octubre 2005), publicado por la Fundación FARMAINDUSTRIA

SOBRE LOS PONENTES

NICOLAS JOUVE DE LA BARREDA

Dept. Biología Celular y Genética
Universidad de Alcalá
Campus Universitario
28871-Alcalá de Henares (Madrid) Spain
TF.: +34 918854750 -475; Fax: +34 918854799; email: nicolas.jouve@uah.es

Catedrático de Genética desde 1981. Director del Departamento de Biología Celular y Genética de la Universidad de Alcalá desde 2001.

Licenciado (1968) y Doctor (1973) en Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid. Con anterioridad fue Profesor Adjunto de Genética en la Universidad Politécnica de Madrid (1972-1977), Profesor Agregado de Genética en las Universidades del País Vasco (1977-1979) y Alcalá (1979-1980) y catedrático en la Universidad de Córdoba (1980). En 1988 desarrolló una estancia posdoctoral en Columbia (Universidad de Missouri – Estados Unidos).

Imparte cursos de Genética en la Facultad de Medicina y de Genética Evolutiva en la Facultad de Biología de la Universidad de Alcalá. Ha impartido cursos de Biología Molecular, Genética y Biotecnología en Chile (1996), Nicaragua (1998) y Argentina (2001). Durante varios años (1992 a 2001) ha participado en el Curso *Plant Breeding*, impartiendo un bloque de Temas sobre: *Genetics and Breeding Implications of Ploidy Levels* en el Instituto Agronómico Mediterráneo de Zaragoza, CIHEAM. Participó en el I Curso de Genética de la Sociedad Española de Genética. Carmona (Sevilla), en Junio de 2002, y en el I Curso de Genética Humana, desarrollado en Albacete, en junio de 2004.

Fue Presidente electo de la Sociedad Española de Genética entre 1990 y 1994. Premio de Investigación del Consejo Social de la Universidad de Alcalá, en 1991. Premio de docencia del Consejo Social de la Universidad de Alcalá, en 1996. Tiene reconocidos 5 sexenios de investigación.

Su línea de investigación se enmarca en la temática de la genética, citogenética, mejora y biología molecular de especies cultivadas. En la actualidad dirige un Proyecto sobre "*Mejora de calidad de trigo y triticale por métodos convencionales y transformación: caracterización molecular y utilización de genes*" (M.C.Y.T N° AGL2003-08128-C02). Los resultados de su labor científica se resumen en la producción de más de 100 publicaciones en revistas internacionales de su especialidad (*Theoretical and Applied Genetics, Genome, Can. J. Genet. Cytol, Chromosome Research, Heredity, Euphytica, The J. Heredity, Z. Pflanzenzuchtg, Plant Systematics Evolution, J. Exper. Botany, Genetica, Plant Breeding, Genetical Research and Crop Evolution, European J. Cell Biology. Plant Cell Tissue and Organ Culture, European J. Histochemistry, Biología Plantarum, International J. Plant Science*, etc.) Ha dirigido 18 tesis doctorales. Es autor de varios libros: un texto de "*Genética*", en coautoría con el Prof. Enrique Sánchez-Monge (Ed. I Omega, Barcelona, 2ª Ed. 1989), varias monografías de Genética y un libro titulado "*Biología, Vida y Sociedad*" (Ed. I Antonio Machado. UNESCO Madrid)

Ha presentado numerosas ponencias o conferencias invitadas en congresos internacionales de Genética en Alemania, EE.UU, Italia, Portugal, Francia, Grecia, Hungría, Reino Unido. Ha impartido seminarios o conferencias relacionadas con los temas actuales de Genética y Bioética en numerosas Universidades o Centros de investigación, en España y en otros países.

Desde hace 4 años es responsable del módulo científico del Curso de Doctorado de Bioética de la Cátedra UNESCO de Bioética y Biojurídica, dirigido por la Dra. María Dolores Vila-Coro. Es miembro del Consejo asesor de la Revista "Arbil, anotaciones de pensamiento y crítica". Miembro del Comité Editorial de la Revista de Educación en Biología. Argentina, desde 1998. Miembro del "Editorial Board", (Field Editor) de la Revista "Agronomie: Plant Genetics and Breeding" (Editor Principal: Herve Thiellement), Elsevier, Francia. Miembro del Comité Editorial de la Revista Spanish Journal of Agricultural Research, desde Mayo de 2003.

LUIS SERRA CAMÓ

Dpto. de Genética, Universidad de Barcelona.

Catedrático de Genética en la Universidad de Barcelona y actual Presidente de la Sociedad Española de Genética. Se licenció en Ciencias Biológicas en la Universidad de Barcelona (1971), y se doctoró por la misma Universidad en 1977. En su tesis doctoral estudió la relación entre la variabilidad enzimática de los sistemas que controlan la α GPDH-1 y la Adh y la selección por el tamaño en *Drosophila melanogaster*. Desde 1975 ha impartido docencia en Genética en la Universidad de Barcelona.

Ha realizado estancias de investigación en las siguientes Universidades: "Biologisches Institut, Lehrstuhl für Populationsgenetik" de la Universidad de Tübingen, Alemania. Washington University, Seattle, USA. University of California, Irvine, USA.

Ha ocupado los siguientes cargos académicos: Coordinador de primer curso de la Facultad de Biología de la Univ. Barcelona, 1982; Jefe de Estudios de la Facultad de Biología de la Univ. Barcelona, 1986-1988; Decano de la Facultad de Biología de la Univ. de Barcelona, 1989-1990; Vicerrector de Docencia y Estudios de la Universidad de Barcelona, 1990-1991; Coordinador de Biología de las Pruebas de Acceso a la Universidad de la Generalitat de Catalunya, 1992-2000.

Es autor de más de 80 artículos científicos en revistas internacionales, incluyendo Science, PNAS, etc., y una decena en revistas nacionales. Ha dirigido 6 tesis doctorales. Participa en las siguientes Sociedades Científicas: Presidente de la Sociedad Española de Genética. Académico Numerario de la Academia de Ciencias y Artes de Barcelona. Miembro de la Sociedad Española de Genética, de la "Societat Catalana de Biologia" y de la "European Society for Evolutionary Biology. Miembro invitado de la "Deutsche Gesellschaft für Genetik".

JULIO ROZAS LIRAS.

Departamento de Genética, Universidad de Barcelona.

Profesor Titular de Genética desde 1992. Es licenciado en Biología, alcanzó el grado de doctor en 1990 en la Universidad de Barcelona. Fue profesor ayudante desde 1991 hasta 1992. Es director del curso de postgrado titulado "Filogenias y Genealogias de DNA: Reconstrucción y Aplicaciones". Desarrolla su actividad investigadora en el ámbito de la genética evolutiva y de poblaciones. Ha recibido numerosos premios y becas, entre los que cabe mencionar los siguientes: premio extraordinario de licenciatura, premio extraordinario de doctorado, Becario del Plan Nacional de Formación de Personal Investigador (1986-1989), Becario Fulbright (Harvard University) (1991-1992).

Ha sido miembro del Panel editorial del *Journal of Evolutionary Biology* (2001-2004), en la actualidad es Secretario de la Sociedad Española de Genética y Vicedirector del CERTFEM (Centro Especial de Investigación de la UB). Ha participado en la realización de numerosos proyectos de investigación y es autor de numerosos artículos científicos y comunicaciones a congresos. Ha sido miembro miembro del Comité Organizador de las "V Jornadas de Bioinformática" (Barcelona 2004) y de las siguientes asociaciones científicas: Genetics Society of America, Society of Molecular Biology and Evolution, Sociedad Española de Genética, Societat Catalana de Biología y de la Sociedad Española de Biología Evolutiva.

CESAR BENITO JIMÉNEZ

Departamento de Genética, Universidad Complutense de Madrid.

Es licenciado y doctor en CC. Biológicas y Profesor Titular de Genética desde 1983. Imparte docencia de pregrado en Genética Humana y ha sido profesor de numerosas asignaturas de doctorado. Actualmente es Secretario del Departamento de Genética de la Universidad Complutense de Madrid y desarrolla proyectos de investigación relacionados con la genética de las poblaciones humanas. Ha realizado seis estancias de investigación en laboratorios de otros países. Es autor de más de 60 publicaciones científicas, de tres libros de Genética y de numerosas comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

JAVIER BENÍTEZ ORTÍZ

Dpto. de Genética Humana, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid.

Es director del Dpto. de Genética Humana del Centro Nacional Investigaciones Oncológicas (Madrid) desde el 2000. Anteriormente trabajó en La Paz y en la Fundación Jimenez Díaz de Madrid, en esta última como Jefe Asociado y Coordinador del Servicio de Genética.

Desde hace años trabaja en el campo de la genética y citogenética del cáncer y muy especialmente en el cáncer familiar. Profesor de la Universidad Fco de Vitoria de Madrid donde es el responsable de la asignatura de Genética Humana de la Licenciatura de Bioquímica. Ha sido Presidente de la Sociedad Española de Genética Humana, representante español en la UE para los proyectos BIOMED y coordinador español desde 1999 de un estudio multicéntrico europeo en cáncer de mama hereditario financiado por la OMS, y de una acción multicéntrica europea iniciada en el 2001 (COSTB19).

Autor o coautor de más de un centenar de publicaciones en revistas internacionales y de una decena de libros o capítulos de libros; ha dirigido una decena de tesis doctorales. Su trabajo actual está centrado en profundizar en las bases genéticas del cáncer hereditario, identificar genes tumorales y modificadores del fenotipo tumoral, y en el desarrollo de nuevas tecnologías genéticas (chips) y citogenéticas que contribuyan a un diagnóstico más rápido y eficaz y a un mejor conocimiento del cáncer.

MANUEL DE OYA OTERO

Departamento de Medicina, Universidad autónoma de Madrid.

Manuel de Oya Otero, nace en Madrid en Julio de 1941. Se gradúa en la Facultad de Medicina de Madrid con Premio Extraordinario de la Licenciatura. Defiende su Tesis Doctoral en 1972 en la Universidad de Santiago de Compostela con Premio Extraordinario del Doctorado. En 1974 obtiene por oposición el nombramiento de Profesor Adjunto de Patología y Clínica Médica de la Facultad de Medicina Autónoma de Madrid, consiguiendo la Cátedra de esta especialidad en 1987. Desde 1989 y hasta 1999 ocupa el cargo de Director del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe del Servicio de Medicina Interna y Jefe de la Unidad de Lípidos de la Fundación Jiménez Díaz (FJD). De enero de 2003 a junio de 2004 ocupa el cargo de Director Médico de la FJD.

Trabajó en el Jay Phillips Laboratory, Mount Sinai Hospital (Minessota, USA), en los años de 1969-1970, como colaborador del Profesor Grande Covian. A su regreso a España trabajó con el Profesor Serrano Ríos en investigación endocrinológica.

A partir 1977 ha centrado su campo de investigación en el estudio del metabolismo de los lípidos en humanos. Creo la Unidad de Lípidos de la Fundación Jiménez Díaz y ha dirigido cuatro grandes líneas de investigación: 1) Estudio de las hiperlipoproteinemias genéticamente condicionadas en España. 2) Estudios de nutrición en los que se ha analizado el efecto del tipo de grasa de la dieta, en especial de los ácidos grasos monoinsaturados (aceite de oliva) sobre los niveles plasmáticos de lípidos y lipoproteínas y sobre otros aspectos relacionados con el desarrollo de aterosclerosis. 3) Estudios farmacológicos con los inhibidores de la síntesis de colesterol, (HMcoA-reductasa). 4) Estudios epidemiológicos de las alteraciones metabólicas en edad escolar, entre los que destaca el Estudio Cuatro Provincias, actualmente en desarrollo, en el que se analizan en niños de 6 a 8 años aspectos dietéticos, bioquímicos y genéticos, que pueden relacionarse con la aparición de la enfermedad cardiovascular en la edad adulta.

Miembro fundador de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) de la cual fue Presidente de 1992 a 1996. Vocal y vicepresidente de la European Society for Clinical Investigation de 1992 a 1994. Coordinador científico de la Campaña para la difusión del aceite de oliva realizada por la Comunidad Económica Europea en 1990. Director durante 20 años del curso de Doctorado "Metabolismo Lipídico" dentro del programa de Medicina de la UAM, sobre el cual ha editado tres libros, ha dirigido 36 tesis doctorales. Autor de múltiples publicaciones nacionales e internacionales en las áreas de investigación citadas anteriormente.

GUILLELMO ANTIÑOLO GIL

Unidad Clínica de Genética y Reproducción, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla.

Coordinador de la Red temática de centros de investigación INERGEN.

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla. En la actualidad es Director de la Unidad Clínica de Genética y Reproducción de Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Coordinador de la Red de Centros de Investigación sobre Enfermedades Raras de Base Genética (INERGEN), del Instituto de Salud Carlos III. También es Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla. Ha publicado más de 120 artículos en revistas científicas nacionales e internacionales. Ha participado en más de 30 proyectos de investigación nacionales e internacionales

JOAN FIBLA PALAZÓN

Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques. Universitat de Lleida

Licenciado en Biología por la Universidad de Barcelona en 1984, doctorado en 1991 en el Departamento de Genética de la misma Universidad. En 1992 se desplazó a la Universidad de Lleida donde se incorpora al equipo de neurobiología dirigido por Josep Esquerda para trabajar en la caracterización molecular del proceso de muerte apoptótica en células neuronales. En 1995, en la misma Universidad, inicia colaboraciones con diversos equipos clínicos procedentes del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, que han dado lugar a la formación del grupo de investigación sobre "Genética de Enfermedades Complejas", que actualmente dirige. Su línea de investigación está centrada en el estudio de variantes del receptor de la vitamina D (VDR) y del enzima 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1) en cuanto a su relación con diversas enfermedades como la insuficiencia renal, el cáncer de mama o la progresión clínica de pacientes infectados por el virus VIH. Dichas líneas de investigación disponen de financiación procedente del Fondo de Investigaciones Sanitarias y de la Fundación Marató de TV3. Así mismo, su grupo está incorporado en la Red de Investigación en SIDA del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Inicia su actividad docente en 1989 como profesor ayudante de genética en la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona. En 1992 se incorporó a la Universidad de Lleida como profesor titular de Genética Humana. Es responsable del área de Genética de la Facultad de Medicina donde imparte clases de las asignaturas de Genética Molecular y Humana y Biología del Desarrollo en primer ciclo y de Genética Clínica en segundo ciclo. Ha sido coordinador y responsable académico de la Universitat d'Estiu (Universidad de Verano) de la Universidad de Lleida desde 1998 hasta 2002. Ha participado en diversos programas de doctorado como profesor colaborador, así como en el Master de Bioética de la Universidad de Barcelona y en el Master en Criminología de la Universidad de Lleida. Ha impartido numerosas conferencias de su especialidad en distintas universidades españolas, así como conferencias de divulgación científica a diversos colectivos, tanto del ámbito educativo como ajenos al mismo.

ISABEL TEJADA MÍNGUEZ

Laboratorio de Genética Molecular, Hospital De Cruces. 48903-Barakaldo-Bizkaia.

Se licenció en en Ciencias (Sección de Biológicas) en la Universidad de Barcelona en 1976. Tiene además los siguientes títulos:

- Attestation d'études Approfondies de Biologie Humaine (Biologie du Développement). Université de Paris V. 1980.
- Certificat d'études Supérieures de Génétique Humaine Générale. Université de Paris V. (Título de la Especialidad de Genética que había entonces). 1982.
- Diplôme d'études et de Recherche en Biologie Humaine (Thèse de Doctorat de 3ème cycle). Université de Paris V. 1983.

- Doctorado en Ciencias (Sección de Biológicas) por convalidación del título anterior. Universidad Autónoma de Barcelona. 1986.
- Biólogo Especialista en Análisis Clínicos (Sección Genética Clínica) otorgado por el Colegio Oficial de Biólogos. 2001.
- Acreditación en Genética Humana, otorgada por la Asociación Española de Genética Humana. 2002.

Ha trabajado prácticamente en todas las facetas de la Genética Clínica: Citogenética; Reproducción; Diagnóstico Prenatal; Asesoramiento Genético y Diagnóstico Molecular. En los últimos años, su actividad clínica está volcada en el laboratorio de diagnóstico de Genética Molecular, y su actividad investigadora se centra en dos grandes temas: El retraso mental hereditario y el cáncer hereditario (Mama y colon).

Desde el año 1990 ha trabajado tanto como Investigadora Principal, como Investigadora colaboradora en más de 20 Proyectos de Investigación financiados por el FIS, la DGICYT, el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, la Comisión de Investigación del Hospital de Basurto y la Consejería de Industria del Gobierno Vasco. Actualmente es la Coordinadora Estatal de la RED GIRMOGEN (Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético), red subvencionada por el FIS del ISCIII en el marco de la convocatoria de Redes Temáticas de Investigación cooperativa.

Ha sido ponente o conferenciante en más de 20 Congresos, Simposiums o Jornadas Nacionales, Autonómicos y locales. Ha pertenecido al "Scientific Committee" y/o ha sido "Chairman" de diversas sesiones en Simposiums y Conferencias Internacionales. También ha sido vocal del Comité organizador de diversos Congresos y Simposiums Nacionales y Presidente del Comité organizador de diversas Jornadas científicas. Asimismo, ha impartido numerosas clases, tanto en Cursos de Doctorado como profesora invitada en diversas Universidades.

Ha publicado más de 20 artículos en revistas científicas internacionales, numerosos artículos en prensa española, así como diversos capítulos de libros.

Ha sido Presidenta de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) entre 2001-2005, Secretario General de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal (AEDP) entre 1991-1994 y Vicepresidenta de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao entre 1995-1997.

ROSER GONZALEZ DUARTE

Dpto. de Genética, Universidad de Barcelona.

Roser González-Duarte es licenciada en Química y doctora en Biología por la Universidad de Barcelona (1972). Realizó una estancia post-doctoral en la Universidad de Edimburgo (1972-74). Catedrática de Genética desde 1988 en el Departamento de Genética de la Universidad de Barcelona. Dirige su grupo de investigación independiente desde 1978. En la actualidad dirige dos líneas de investigación en genética molecular. La primera sobre las bases genéticas y moleculares de la retinosis pigmentaria. La segunda sobre estructura genómica y evolución de familias génicas en organismos modelo. Ha publicado más de 135 publicaciones científicas, ha dirigido 15 tesis doctorales y ha realizado 35 proyectos de investigación financiados. Miembro del comité editorial de la revista Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS) y evaluadora de varias revistas científicas internacionales en los temas de su especialidad. Ha sido directora del Departamento de Genética 1986-1994, y desde 1999 hasta 2004. Es directora del Máster Universitat-Empresa en Biotecnología de la Universidad de Barcelona, desde el bienio 1995-97 hasta la actualidad. Ha sido presidenta de la Sociedad Española de Genética 1994-1998.

FELICIANO J. RAMOS FUENTES

Departamento de Pediatría.

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.

Se licenció en Medicina en la Universidad de Extremadura en 1983 y se doctoró en la Universidad de Zaragoza en 1988. En la actualidad es Profesor Titular de Pediatría en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y Facultativo consultor en la Sección de Genética del Depto. de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza y preside la Asociación Española de Genética Humana.

Realizó la especialidad de Pediatría en el Depto de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza (1984-1988) y en Genética Clínica en "The Children's Hospital of Philadelphia", EE.UU (1989-1993), con certificación por el American Board of Medical Genetics

Ha disfrutado de becas de investigación del FIS (Ministerio de Sanidad), de una beca Ausonia de Investigación en Pediatría, beca Fulbright, (Ministerio de Educación y Ciencia), beca Postdoctoral D.G.A. (Gobierno de Aragón), y del Ministerio de Asuntos Sociales-INSERSO

Ha realizado periodos de formación postdoctoral (1989-1993) en los siguientes laboratorios de los EE.UU: Div. Human Genetics and Molecular Biology, The Children's Hospital of Philadelphia; University of Pennsylvania, Philadelphia; Molecular Genetics Laboratory, Albert Einstein Medical Center, Temple University, Philadelphia; Molecular Diagnosis Laboratory. Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia; Dept. Genetics. A.I. Dupont Institute, Thomas Jefferson University, Philadelphia. y Dept. Medical Genetics, Thomas Jefferson University, Wilmington

Recibió el Premio Extraordinario de Licenciatura de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura en 1983 y el Premio Ordesa en Investigación Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría en 1986.

Es coordinador del Nodo UNIZAR en la Red de Centros de Investigación "RECGEN" (2003-2005 y coordinador del Grupo "UNIZAR" en la Red de Grupos de Investigación "GIRMOGEN" (2003-2005).

Es autor de mas de 60 artículos científicos publicados en revistas nacionales e internacionales, ha publicado 2 libros y 15 capítulos de libros. Ha presentado mas de 100 comunicaciones en congresos nacionales e internacionales. Es miembro de diferentes sociedades y comités científicos o profesionales: Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria; Asociación Española de Pediatría (1984); Sección de Genética y Dismorfología de la Asoc. Española de Pediatría (1988); American Society of Human Genetics (1989); Iberoamerican Society of Human Genetics (1990); Asociación Española de Genética Humana; European Society of Human Genetics y- Advisory Board de la "Nacional Fragile X Foundation" de EE.UU.