



Genética básica para el pediatra

I. Arroyo Carrera

Servicio de Pediatría. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres



Pediatr Integral 2014; XVIII(8): 564-570

Introducción

El origen de la genética médica podemos establecerlo en 1902, cuando Garrod reconoce que las leyes de Mendel, publicadas en 1865, explicaban una enfermedad familiar humana, la alcaptonuria. Con el descubrimiento en el año 1953 por Watson y Crick de la estructura molecular de los ácidos nucleicos, y el conocimiento en el año 1956 del número de cromosomas de la especie humana, surge la especialidad médica moderna. La explosión de conocimientos en estas últimas décadas ha llevado a la genética a estar en la base de toda la Medicina.

Actualmente sabemos que prácticamente todas las patologías humanas tienen un componente genético y que es una de las ciencias básicas fundamentales para entender la patogenia de las enfermedades. Este origen genético incluye no solo a enfermedades congénitas pediátricas, sino a patologías muy frecuentes del adulto como: obesidad, diabetes, HTA, psicosis, demencias, cáncer y envejecimiento.

El impacto de las enfermedades genéticas podemos cuantificarlo en todas las edades de la vida: en un 50% de los abortos del primer trimestre se encuentra una alteración cromosómica; el 2-3% de los recién nacidos tienen una anomalía congénita y, de ellas, al menos el 50% tienen un origen genético; en los países desarrollados, son responsables de un 20-30% de los ingresos hospitalarios pediátricos y de un 40-50% de la mortalidad infantil; y en la edad adulta, más de un 50% de la población tendrá un problema médico determinado genéticamente^(1,2).

Los avances en la comprensión del genoma humano han permitido no solo una mejora del abordaje clínico y diagnóstico, sino en ocasiones, ofrecer nuevos tratamientos y medi-

das preventivas de las enfermedades. También la realización de estudios familiares, valorar opciones reproductivas, el diagnóstico prenatal y la farmacogenómica, que permite individualizar los tratamientos más eficaces en función de las alteraciones genéticas de la enfermedad en un determinado paciente.

La enfermedad está causada por la interacción no adaptativa entre la variación genética, factores ambientales y conductas de salud, existiendo cada vez más evidencia de la contribución epigenética, que son mecanismos moleculares que afectan a la expresión génica, pero no originados por la modificación de la secuencia de bases del ADN^(1,2). La importancia porcentual de estos orígenes varía en función de cada uno de los factores específicos en cada paciente. En realidad, es un espectro continuo entre patologías donde la mutación germinal de un único gen condiciona la aparición del fenotipo, aunque este tenga expresividad variable modificada por otros factores (p. ej.: la enfermedad de Duchenne), y patologías donde el factor ambiental es el principal determinante de la clínica (p. ej.: enfermedades infecciosas donde también existen factores de susceptibilidad genética o el reconocimiento de la importancia de la microflora endógena en la salud y la enfermedad humana).

Los fenotipos surgen de las interacciones complejas entre estos factores. Deben desarrollarse tecnologías mejores para analizar, sobre todo, los factores ambientales que nos ayudarán a conocer mejor las correlaciones genotipo-fenotipo.

El rápido avance de los conocimientos genéticos y su utilización en la práctica clínica obligan a los profesionales sanitarios, entre ellos los pediatras, a saber interpretar los datos genéticos para tomar decisiones diagnósticas, tera-

péuticos y de asesoramiento (se incluye como apéndice un glosario de términos genéticos).

Los genes son los mayores determinantes de la variedad humana, y condicionan la salud y la enfermedad. El genoma de dos personas elegidas al azar tiene una diferencia cada 200-300 bases y una variabilidad mayor en variaciones de número de copias de regiones inestables de nuestro genoma. Cualquiera de nosotros es heterocigoto para 50-100 cambios asociados con enfermedades genéticas.

Tipos de alteraciones genéticas

Las alteraciones del material genético son un espectro continuo entre cambios a nivel cromosómico, incluso duplicaciones completas del número haploide de cromosomas, a cambios de un único nucleótido. El impacto clínico de las mismas es muy variable, y aunque el tamaño de la alteración y su localización son importantes, no existe una correlación directa, pudiendo no siempre implicar letalidad hacia un extremo del espectro y sin significado clínico al otro. Las clasificamos en:

- **Alteraciones cromosómicas.** En función de su tamaño pueden ser visibles en el cariotipo (aproximadamente ≥ 5 megabases en alta resolución), o solo visibles con técnicas de citogenética/genética molecular.
- **Alteraciones monogénicas.** Afectan solo a un único gen y pueden identificarse por técnicas de secuenciación u otras, como MLPA (*Multiplex-Ligation-dependent Probe Amplification*) o técnicas para repetición de triplete, si afectan a un número mayor de bases.
- **Multifactoriales.** Debidas a la interacción de uno o más genes con uno o más factores ambientales.
- **Mutaciones somáticas.** Aquellas adquiridas por las células somáticas en el curso de la vida. Muy importantes, por ejemplo, para el desarrollo del cáncer o enfermedades autoinmunes, pero también relacionadas con las mutaciones germinales, porque para la aparición de determinadas patologías pueden ser necesarias la presencia de una mutación germinal en un alelo y una segunda mutación somática en el segundo alelo (p. ej.: retinoblastoma y gen *RB1*).

Alteraciones cromosómicas^(3,4)

Los cromosomas son las estructuras del núcleo celular donde se encuentra condensado la gran mayoría del ADN, en ellos reside la información genética que se transmite de generación en generación. Además del ADN nuclear, existe una pequeña parte del genoma humano localizado en la mitocondria (ADNmit) con características diferenciales de transmisión respecto al nuclear. La visualización al microscopio, en fase de división celular, de los cromosomas se denomina cariotipo y, con un nivel de resolución medio, se identifican alteraciones, equilibradas y no equilibradas, en un 1% de los recién nacidos.

Un porcentaje elevado, aproximadamente 2/3, de los nacidos con alteraciones no equilibradas (1 de cada 150) presentan malformaciones congénitas y/o retraso mental.

Clínicamente se presentan como patrones malformativos y son la primera causa de retraso mental y abortos.

Un porcentaje de las personas sanas portadoras de alteraciones equilibradas tienen un riesgo elevado de abortos, mortinatos o hijos con malformaciones, debido a la generación de un desbalance por segregación anómala en la meiosis.

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas, afectan al número total de cromosomas, o estructurales, afectan a su estructura manteniendo el número global de 46 cromosomas.

Ambas pueden afectar a todas las células del individuo, o ser en mosaico, con líneas celulares con diversas dotaciones cromosómicas. El porcentaje del mosaicismo, la naturaleza de la anomalía cromosómica y los tejidos afectados determinarán la expresión clínica de la alteración, aunque en muchas ocasiones, es muy difícil predecir el fenotipo, sobre todo, prenatalmente.

Las anomalías numéricas se dividen en poliploidías y aneuploidías. En la poliploidía, las células contienen un juego/s extra de cromosomas, múltiplo del número haploide = 23, la triploidía (69 cromosomas) es frecuente en abortos y rara en recién nacidos. La frecuencia de aneuploidías en recién nacidos es 3/1.000, con una frecuencia muchísimo mayor en abortos y mortinatos, como refleja la tasa de anomalías cromosómicas presente en los gametos, 4-5% en espermatozoides y 12-15% en óvulos. En las aneuploidías, el número de cromosomas no es múltiplo del haploide, las más frecuentes son trisomías y monosomías, que pueden afectar a los autosomas o a los cromosomas sexuales.

Solo las trisomías de los cromosomas 21, 18, 13 y de los cromosomas sexuales son compatibles con la vida. La única monosomía viable sin ser en mosaico es la del cromosoma X, presente en el 1-2% de las concepciones, aunque solo el 1-2% llegará a nacer. Las aneuploidías de los cromosomas sexuales tienen consecuencias menos graves que las de los autosomas, siendo su frecuencia mayor en los recién nacidos vivos, 1/400 varones y 1/650 mujeres (trisomía X, 1/900 mujeres; 47,XXY, 1/600 varones; 47,XYY, 1/1.000 varones; monosomía X, 1/2.000-3.000 mujeres con solo el 50% de monosomías completas). Los fenotipos de algunas de ellas son menos específicos, con un porcentaje elevado de los pacientes no diagnosticados; sin embargo, sí presentan una morbilidad específica, sobre todo, endocrina y neuroconductual, por lo que su diagnóstico precoz es importante para programar su seguimiento.

Las alteraciones numéricas, generalmente, tienen un origen espontáneo, no disyunción meiótica, con riesgo de recurrencia muy bajo. El riesgo de trisomía aumenta con la edad materna.

En las anomalías estructurales, se mantiene el número de 46 cromosomas, pero se ha producido un reordenamiento del material que origina una configuración anómala. Las alteraciones estructurales pueden ser equilibradas, el reordenamiento no causa pérdida o ganancia de material genético, o desequilibradas, cuando se origina una ganancia o pérdida de material cromosómico.

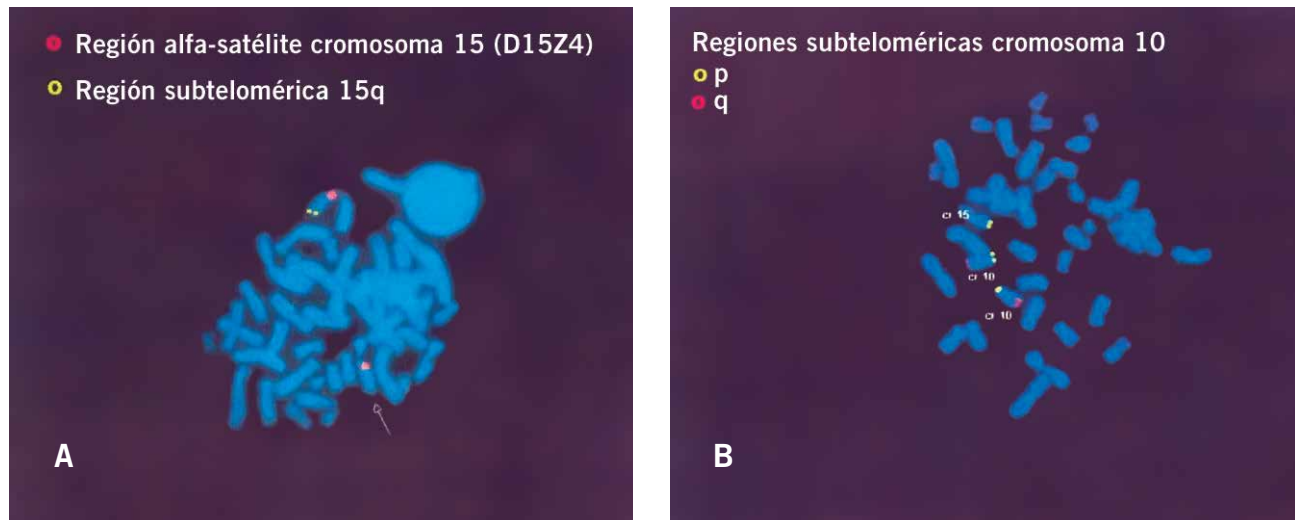


Figura 1. FISH (hibridación fluorescente *in situ*) de confirmación en un recién nacido con malformaciones que presenta una monosomía terminal del brazo largo de un cromosoma 15 y una trisomía terminal del brazo corto de un cromosoma 10, derivado de una translocación equilibrada paterna: **(A)** Se observa únicamente una señal amarilla de la sonda para la región subteloamérica 15q en uno de los cromosomas 15. El otro cromosoma 15, identificado por la sonda rosa de la región alfa-satélite, no tiene señal amarilla. **(B)** Se observan 3 señales amarillas de la sonda para la región subteloamérica 10p, dos de ellas en los cromosomas 10 que también presentan las dos señales rosas de la sonda subteloamérica 10q, y otra en uno de los cromosomas 15.

La gran mayoría de los individuos con alteraciones equilibradas son normales fenotípicamente, pero tienen un riesgo elevado de originar gametos desequilibrados que condicionan patología en la descendencia, con trisomías y/o monosomías parciales (Fig. 1). Este riesgo es muy variable, 1-20%, y debe individualizarse en cada individuo portador⁽³⁾. Depende de múltiples factores, entre ellos el tipo de alteración, el origen parental, el tamaño, localización y las posibles segregaciones meióticas. Por ejemplo, el riesgo de tener un hijo con trisomía 21 si uno de los padres es portador de una translocación robertsoniana entre un cromosoma 14 y un cromosoma 21 es de un 10-15% si es la madre la portadora y <5% si es el padre.

Las anomalías estructurales más frecuentes son las deleciones (más del 50% de las que tienen significado clínico), duplicaciones (27%) y translocaciones. Las inversiones, inserciones, cromosomas en anillo, cromosomas marcadores, isocromosomas y reordenamientos complejos son menos frecuentes. Un porcentaje significativo de los genes es dosis sensible, este es el motivo por el que la deleción (pérdida) o duplicación (ganancia) de material genético ocasiona consecuencias clínicas.

La introducción en los últimos años de nuevas técnicas basadas en el *array* ha permitido diagnosticar un gran número de deleciones y duplicaciones con significado clínico de menor tamaño, aunque también se han identificado múltiples cambios en el genoma sin significado clínico. Diferenciar qué cambios son causales y cuáles forman parte de nuestra variabilidad normal es uno de los grandes retos de la genética médica actual. Esta dificultad de interpretación de las variantes obtenidas es todavía mayor con las nuevas técnicas de secuenciación del genoma.

Las deleciones y duplicaciones con significado clínico pueden ser recurrentes y no recurrentes. Las primeras ocurren en regiones del genoma expuestas a variaciones por su arquitectura, fundamentalmente por estar flanqueadas por repeticiones de bajo número de copias, que predisponen a la recombinación homóloga no alélica de la región entre ellas. Originan síndromes por microdeleción y microduplicación recíproca de la misma región, con puntos de rotura similares en muchos individuos. Entre ellos, se encuentran algunos de los síndromes por microdeleción clásicos que estaban bien definidos previamente por su patrón fenotípico como: el síndrome por deleción 22q11.2; el síndrome de Williams (deleción 7q11.23); los síndromes de Prader-Willi/Angelman (deleción 15q11q13); el síndrome de Smith-Magenis (deleción 17p11.2); y otros de nueva descripción. Otros síndromes clásicos por microdeleción no son recurrentes y los puntos de rotura son variables como: el síndrome de Wolf-Hirschhorn (deleción 4p); el síndrome del maullido de gato (deleción 5p); y el síndrome de Miller-Dieker (deleción 17p13)⁽³⁾.

Algunos de los nuevos síndromes descritos con la introducción de los *arrays* para el diagnóstico de niños con retraso mental y/o malformaciones congénitas⁽⁵⁾, presentan un patrón fenotípico reconocible (Fig. 2). Otros no presentan un fenotipo uniforme, siendo esto más frecuente en las microduplicaciones cuyos fenotipos, en general, son más leves que en las microdeleciones recíprocas.

Además, algunos de estos síndromes son heredados de un progenitor con mínima afectación o sano, lo que implica una expresividad variable y una penetrancia incompleta, por ejemplo, la microdeleción/microduplicación recíproca 15q13.3, donde podrían estar implicadas otras variaciones genéticas que sumadas condicionaran la aparición/modi-

ficación del fenotipo, gran reto para el asesoramiento familiar⁽⁶⁾.

Alteraciones monogénicas^(7,8)

Están originadas por mutaciones en uno o los dos alelos de un mismo gen, que puede localizarse en un autosoma, un cromosoma sexual o el genoma mitocondrial.

La mayoría de las enfermedades monogénicas se heredan siguiendo los patrones de herencia mendelianos, los cuatro más comunes son: autosómico dominante (AD), autosómico recesivo (AR), recesivo ligado a X y dominante ligado a X. Están determinados por el tipo de cromosoma donde se encuentra el locus del gen, autosoma o sexual, y la necesidad de estar los dos alelos del gen mutados para expresar el fenotipo, AR, o manifestarse en haploinsuficiencia con solo un alelo del gen mutado, AD.

Su frecuencia global es del 1% de los recién nacidos, aunque algunos defectos se manifiestan en la edad adulta, como la hipercolesterolemia familiar o la enfermedad poliquística renal autosómica dominante. El 70% tienen un patrón de herencia dominante y el 25% recesivo. Actualmente se han identificado los genes causales de más de 3.000 fenotipos mendelianos. Ello se ha debido, fundamentalmente, a la identificación en los últimos años de un gran número de genes causales con las nuevas técnicas de secuenciación del genoma⁽⁹⁾.

Un tipo especial de mutación es originada por la inestabilidad de una repetición de tripletes de la secuencia normal del ADN, que se expande en la siguiente generación produciendo un aumento del número de tripletes que modifica la expresión del gen originando la aparición del fenotipo. Ejemplos de enfermedades originadas por este mecanismo

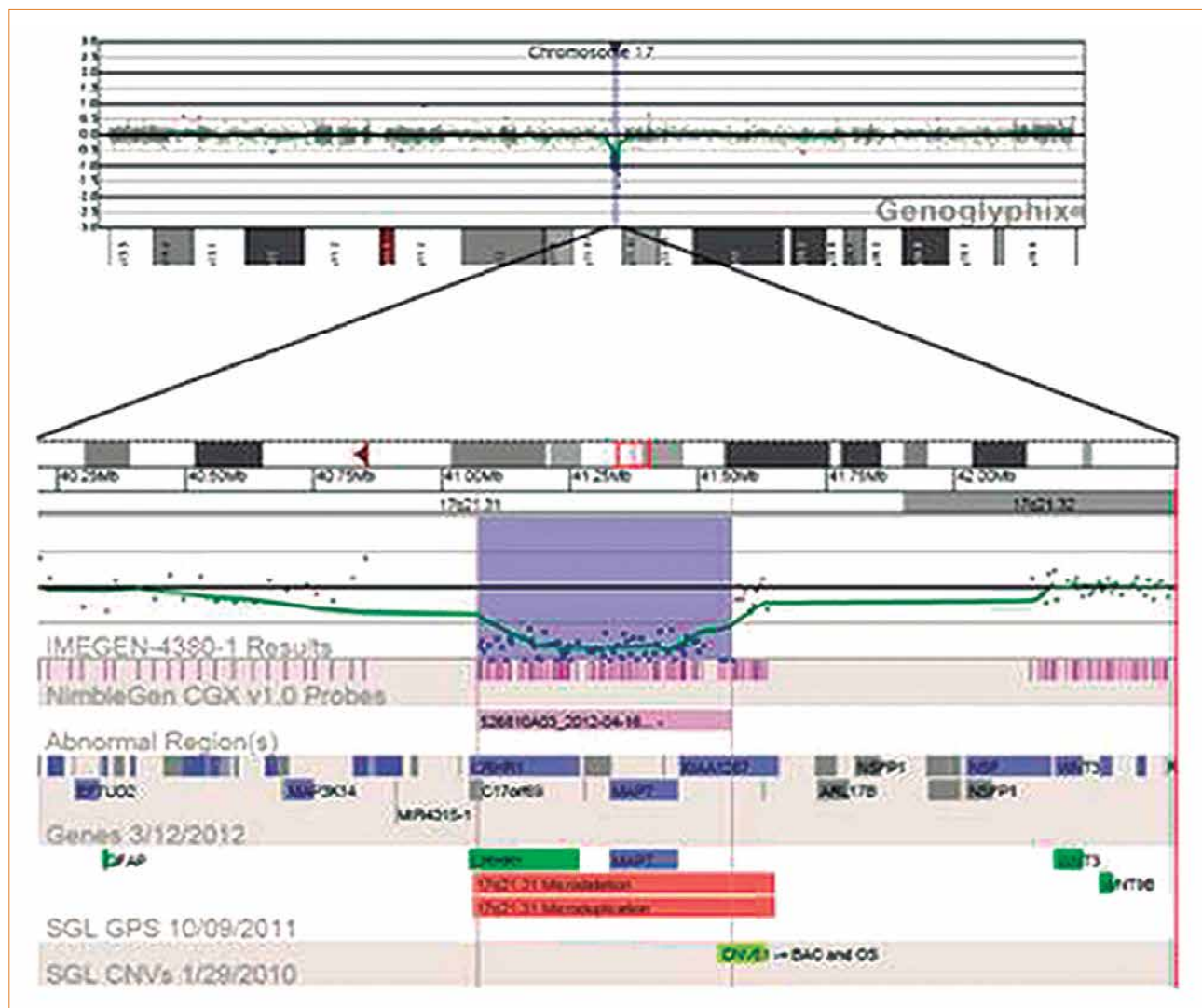


Figura 2. Array de hibridación genómica comparada (resolución media de 175 Kb a lo largo de todo el genoma y de 50 Kb en regiones de interés) donde se identifica una delección de 497 kilobases en 17q21.31 (41,069,349-41,566,536) (hg 18). Este síndrome por microdelección 17q21.31 (MIM 610443) se caracteriza por: retraso mental, hipotonía, conducta amigable y fenotipo facial característico (cara alargada, nariz tubular y punta nasal bulbosa), pueden también presentar epilepsia, cardiopatía y anomalías urogenitales.

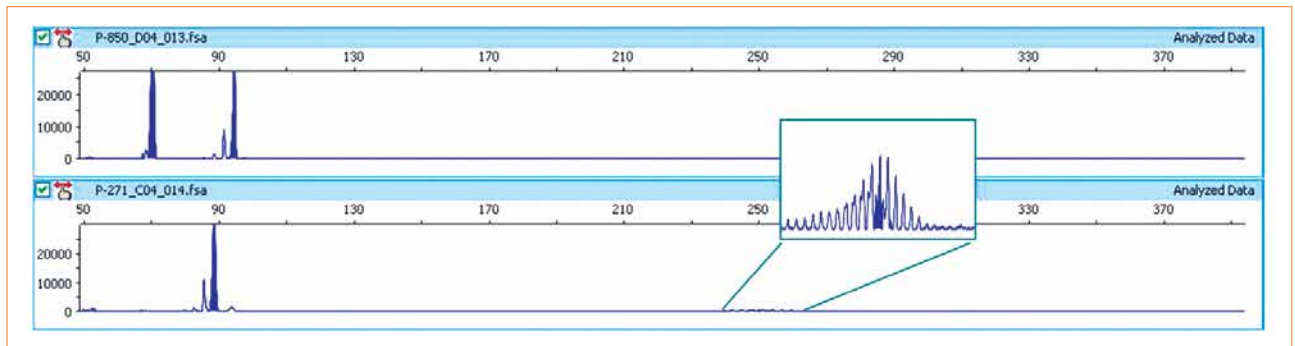


Figura 3. Expansión del triplete CTGn en un paciente con distrofia miotónica: TP-PCR del gen *DMPK*, donde se observa un alelo expandido con 66 repeticiones.

genético son: el síndrome del X frágil, la distrofia miotónica (Fig. 3) y el Huntington.

Los tipos de mutaciones incluyen sustituciones de una única base (67%) en regiones codificantes (Fig. 4), de empalme o reguladoras; microdeleciones (16%), microinserciones (6,5%), duplicaciones, expansión de tripletes, microinserciones/deleciones combinadas (indels, 1,5%), inversiones, deleciones grandes (6,6%), inserciones y duplicaciones grandes (1,4%) y reordenamientos complejos (1%).

La mayoría de las mutaciones se encuentran en las regiones codificantes (85%), que representan <2% del genoma, en los intrones (11%) y en las regiones reguladoras (3%). Desde un punto de vista patogénico, las mutaciones pueden afectar a cualquier nivel de la expresión del gen, desde su activación, a la síntesis y secuencia de la proteína final.

En los últimos años, se han identificado también cambios patogénicos que son origen de enfermedades congénitas humanas en genes que no codifican proteínas, de los

cuales los más estudiados son los microARNs (miRNAs) y los ARNs largos no codificantes (lncRNAs), y en regiones genómicas no codificantes⁽¹⁰⁾.

Uno de los objetivos fundamentales de la genética molecular es poder predecir el fenotipo clínico desde un genotipo conocido, ello implica no solo entender funcionalmente la mutación monogénica, sino los factores que modifican el fenotipo final, tanto genéticos, en otros lugares del genoma, como epigenéticos y ambientales.

Agradecimientos

A todos mis pacientes y a sus familias.

Al Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) que ha realizado el estudio de citogenética molecular de la figura 1.

A la Dra. María García Hoyos del laboratorio IMEGEN que ha realizado los estudios de las figuras 2-4.

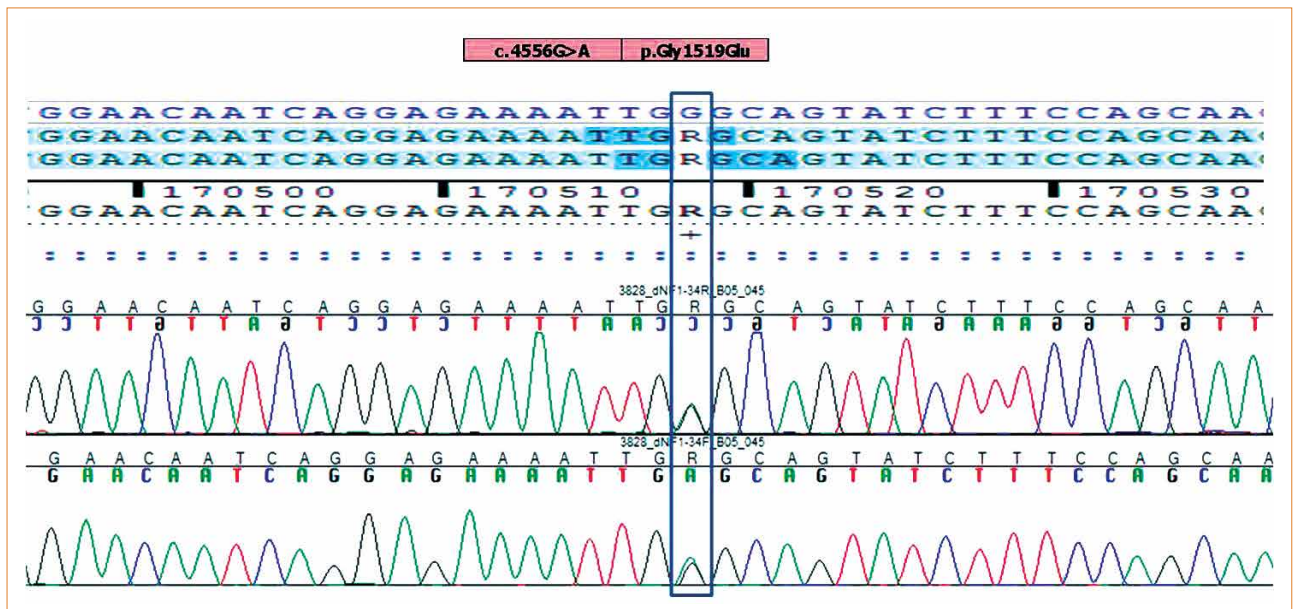


Figura 4. Mutación en el gen *NFI* en un niño con neurofibromatosis tipo 1: secuenciación del gen donde se observa un cambio de base en heterocigosis (guanina por adenina) en la posición codificante 4556 del gen, que condiciona un cambio de aminoácido (glicina por ácido glutámico) en la posición 1519 de la proteína, aminoácido muy conservado entre las distintas especies (mutación de cambio de sentido).

Bibliografía

1. Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's principles and practice of Medical Genetics. 6th ed. Oxford: Academic Press; 2013.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genética en Medicina. 7^a ed. Barcelona: Elsevier; 2008.
3. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
4. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN 2013. An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: Karger; 2013.
5. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2010; 86: 749-64.
6. Girirajan S, Rosenfeld A, Coe BP, Parikh S, Friedman N, Goldstein A, et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1321-31.
7. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>.
8. Winter RM, Baraitser M. London Dysmorphology Database. <http://www.lmdatabases.com>.
9. Schnekenberg RP, Németh AH. Next-generation sequencing in childhood disorders. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 284-91.
10. Makrythanasis P, Antonarakis SE. Pathogenic variants in non-protein-coding sequences. *Clin Genet*. 2013; 84: 422-8.

Apéndice. Glosario de términos genéticos

Alelo: una de las diferentes formas alternativas que puede adoptar un gen.

Animales inactivados (*knock-out*): animales de experimentación modificados en los que se ha ocasionado una mutación que inactiva el gen de interés. Generan modelos animales muy importantes para el estudio de enfermedades humanas.

Animales transgénicos: animales en los que se introduce ADN (un transgen) que se hace estable incorporándose a la línea germinal.

Anticipación: fenómeno por el que una enfermedad es más grave o debuta a edad más temprana en la siguiente generación. Es característico de las patologías con repetición de tripletes que se expanden en la siguiente generación.

Codominancia: fenómeno por el que dos fenotipos distintos asociados con dos variantes genéticas diferentes ocurren en un individuo heterocigoto compuesto.

Concordancia en gemelos: frecuencia con la que los gemelos comparten el mismo fenotipo.

Corte y empalme (*splicing*): proceso por el cual los intrones se separan del transcrito primario y los exones se unen entre sí durante la síntesis proteica.

Digénica: enfermedad que es causada por el efecto combinado de mutaciones en dos genes distintos.

Disomía uniparental: fenómeno en el cual una parte del material genético ha sido heredado exclusivamente de uno de los progenitores. Muy importante si ocurre en las regiones con impronta del genoma.

Dominante: variante genética que origina un fenotipo solo en el estado heterocigoto.

Empalme (*splicing*) alternativo: mecanismo por el cual diferentes formas de mARNs maduros se generan de un mismo gen. Diferentes exones del mismo gen se usan para producir isoformas de una proteína.

Epistasia: fenómeno por el cual los efectos de un gen son modificados por otro/s genes.

Estudios de asociación del genoma completo (*GWAS*): estudios en los que se analiza si polimorfismos de un único nucleótido, a lo largo de todo el genoma, se asocian con una determinada enfermedad o rasgo. Son necesarios un número elevado de individuos (casos y controles).

Eucromatina: parte del genoma nuclear que contiene ADN transcripcionalmente activo.

Euploidía: composición cromosómica diploide normal (2n), 46 cromosomas en la especie humana: 46,XX o 46,XY.

Expresividad: variedad de manifestaciones fenotípicas causada por una variación genética.

Fenocopia: un determinado fenotipo producido por factores no genéticos (p. ej.: teratógenos) que se superpone clínicamente al fenotipo producido por factores genéticos (p. ej.: una enfermedad monogénica).

Fenotipo: manifestaciones clínicas que origina la información genética.

Gen: unidad funcional del genoma que contiene la información genética para uno o más productos génicos.

Gen modificador: gen cuya expresión influye en el fenotipo originado por una mutación en otro locus.

Haploinsuficiencia: situación en la cual solo se origina el producto de un alelo y este es insuficiente para la función normal. Origina las enfermedades monogénicas dominantes y los síndromes por microdelección.

Heterocigoto: individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus.

Heterocigoto compuesto: individuo que tiene una alteración en la función de un gen debida a la presencia de mutaciones distintas en cada copia del gen. Origen muy frecuente de las enfermedades recesivas.

Heterocromatina: parte del genoma nuclear que no muestra expresión génica, se encuentra muy condensada.

Heterogeneidad alélica: fenómeno por el cual diferentes mutaciones en el mismo gen (mutaciones alélicas) pueden causar la misma patología.

Heterogeneidad genética: fenómeno por el cual una misma patología puede ser causada por mutaciones en genes diferentes.

Hibridación genómica comparada: técnica genética que estudia el genoma completo, en la que se marcan con diferentes colores fluorescentes un ADN control y el del paciente a estudiar, se hibridan y las diferencias de color revelan la existencia de pérdidas o ganancias con un nivel de resolución variable según la plataforma utilizada. Permite el diagnóstico de síndromes por microdelección/microduplicación. No diagnostica la mayoría de las alteraciones monogénicas cuyas mutaciones están por debajo de su nivel de resolución, ni la expansión de tripletes. Tampoco los mosaicismos de bajo porcentaje ni reordenamientos equilibrados.

Homocigoto: individuo que tiene los dos alelos de un locus iguales.

Impronta genómica (*imprinting*): mecanismo genético por el cual el material genético se expresa de forma diferente según se herede del padre o de la madre. En el genoma humano se han identificado genes con impronta en todos los autosomas excepto el 21.

Isocromosoma: cromosoma anómalo, simétrico, formado por dos brazos iguales, habitualmente del mismo cromosoma.

Mutación: cambio en la secuencia genómica. El término se usa habitualmente para variaciones genéticas que causan enfermedad.

Mutación completa (*null*): mutación que origina una pérdida completa de la función del gen.

Mutación con ganancia de función: mutación que origina un aumento o una nueva función del gen.

Mutación con pérdida de función: mutación que origina un producto proteico no funcional.

Mutación de cambio de sentido o de sentido erróneo (*missense*): mutación puntual que origina el cambio de un aminoácido en la proteína.

Mutación de cambio del marco de lectura: delección o inserción de nucleótidos en un número no múltiplo de 3 que rompe el marco de lectura a partir de la mutación produciendo una proteína alterada.

Mutación “*de novo*”: cambio en la secuencia de ADN que aparece por primera vez en un individuo como consecuencia de una mutación en una de las células germinales de los progenitores.

Mutación del sitio de corte y empalme (*splice mutation*): mutación que altera la secuencia de una transición intrón-exón u otra secuencia relevante que produce la alteración del corte-empalme correcto.

Mutación silenciosa (*silent*): mutación que no tiene efectos funcionales. La mutación no implica cambio de aminoácido en la secuencia proteica.

Mutación sin sentido (*nonsense*): mutación puntual que origina un codón de parada originando una terminación prematura de la proteína.

No disyunción meiótica: error en la segregación de los cromosomas homólogos durante la meiosis originando una

célula hija con 2 copias del cromosoma afectado y otra célula sin ninguna copia. Es el mecanismo más frecuentemente implicado en las trisomías/monosomías.

Nuevas tecnologías de secuenciación (*next-generation sequencing*): tecnologías que permiten identificar la secuencia individual de bases de un genoma. Pueden analizar regiones de interés, secuenciar todas las regiones codificantes (exoma completo) o el genoma completo. Estas técnicas identifican un enorme número de variantes, el reto es su interpretación, determinar cuáles pueden ser de interés clínico.

Penetrancia: probabilidad de que un determinado genotipo exprese el fenotipo aunque la expresividad sea mínima. Si no todos los individuos con un mismo genotipo expresan el fenotipo, se dice que la penetrancia es incompleta.

Pleiotropía: situación frecuente donde una mutación produce manifestaciones fenotípicas en varios aparatos o sistemas.

Poligénica: enfermedad que es causada por el efecto combinado de mutaciones en múltiples genes.

Polimorfismo: variante genética donde el alelo más infrecuente ocurre con una frecuencia $\geq 1\%$, independiente de su relevancia funcional o patogénica.

Polimorfismo de un único nucleótido (*SNP*): polimorfismo donde los alelos varían solo en una única base nucleotídica.

Premutación: mutación que habitualmente no tiene efecto fenotípico o leve, pero que predispone a la aparición de una mutación patogénica en la siguiente generación. Es característico de las patologías con repetición de tripletes.

Recesiva: variante genética que origina un fenotipo solo en el estado homocigoto.

Regiones codificantes (exones): secuencias del gen que se traducen en proteína, están separadas por regiones no codificantes (intrones).

Regiones pseudoautosómicas: extremos distales de los cromosomas X e Y que contienen ADN homólogo y se recombinan durante la meiosis. Los genes de estas regiones tienen un patrón de herencia autosómico.

Riesgo de recurrencia: probabilidad de que un evento genético ocurra otra vez. Por ejemplo para una enfermedad monogénica con herencia autosómica recesiva será del 25% para cada una de las gestaciones siguientes.

Síndrome de genes contiguos: patología producida por la delección o duplicación de genes consecutivos. Por ejemplo, los síndromes por microdelección/microduplicación.

Variaciones del número de copias: variaciones estructurales distribuidas a lo largo del genoma con un tamaño desde 1 kilobase a varias megabases, que ocurren en un número variable de copias en la población general. La mayoría no produce patología sino que implican variabilidad, otras son el origen de síndromes por microdelección/microduplicación.