

Tema 5: “Anomalías cromosómicas y análisis de cariotipos”

- Cariotipo e idiograma.
- Forma de los cromosomas.
- Alteraciones cromosómicas estructurales.
- Alteraciones en el número de cromosomas.

OBJETIVOS

- I. Diferenciar entre cariotipo e ideograma y comparar cromosomas, teniendo en cuenta la localización de su centrómero y el tamaño de sus cromátidas.
- II. Ordenar los cromosomas de un cariotipo por parejas de homólogos y detectar si existe alguna anomalía en la cantidad de material genético.
- III. Conocer y diferenciar las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales
- IV. Identificar las diferentes partes que componen una fórmula cariotípica, saber utilizar la nomenclatura empleada en ellas e interpretar fórmulas cariotípicas.

CONTENIDOS A DESARROLLAR

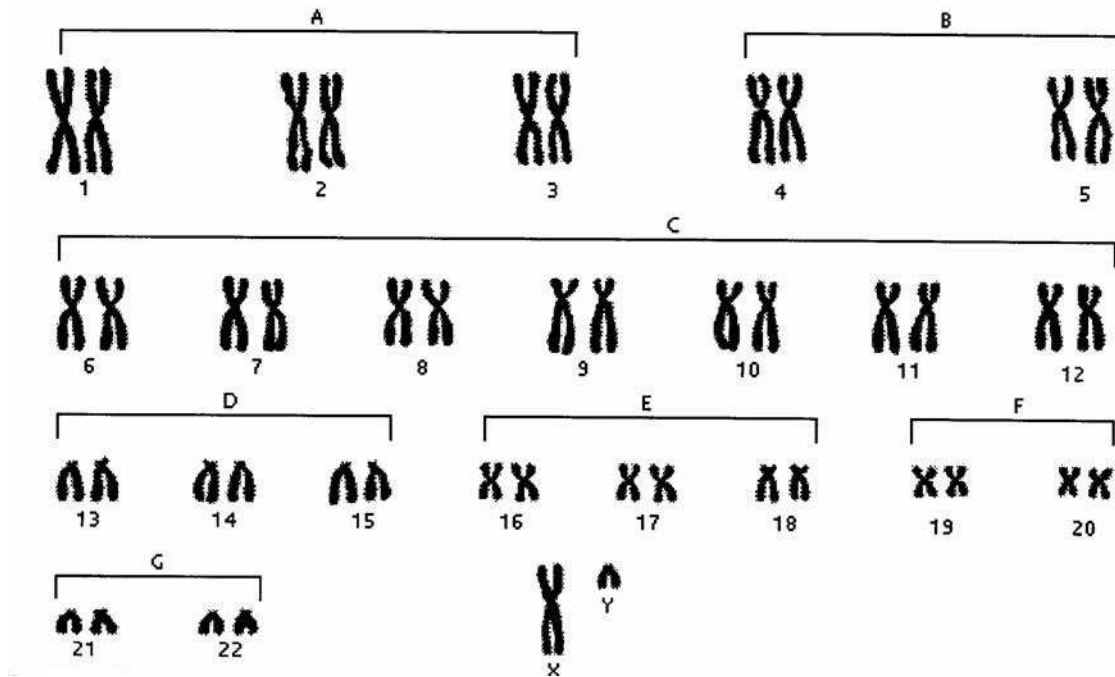
Ordenación de los cromosomas.



Los 23 pares de cromosomas de la especie humana se diferencian en longitud, forma y ocurrencia de condensaciones, por lo que al citólogo le resulta fácil identificar plenamente los diferentes pares y ordenarlos. La ordenación de los cromosomas para su estudio e identificación de alteraciones debidas a fallos en ellos se realiza mediante la obtención del **cariotipo**, que es la fotografía del núcleo de la célula en la que aparecen los cromosomas, y luego del **idiograma**, que es la ordenación de los cromosomas en función de sus características.

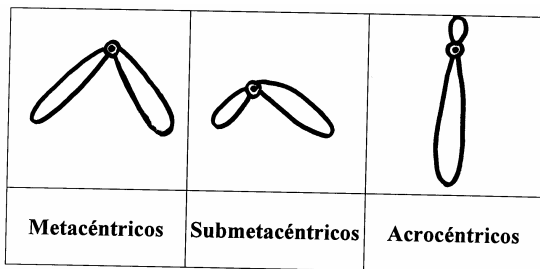
Para la obtención del cariotipo es necesario detener la división mitótica en la metafase (ya que en ella son especialmente visibles y aún están unidos a su cromátida

hermana), teñir los cromosomas y fotografiar el conjunto o complemento cromosómico que constituye el cariotipo. A partir de esa fotografía ampliada (en la que se apreciarán las bandas claras y oscuras de las cromátidas de cada cromosoma), se contarán e irán recortando los cromosomas para ordenarlos en el idiograma de acuerdo a diversos criterios.



La ordenación de los cromosomas comenzó a realizarse a partir de la longitud total del cromosoma y la longitud relativa de sus brazos que viene determinada por la posición del centrómero. En cuanto a la longitud relativa de los brazos, **los cromosomas se pueden clasificar en:**

* *Metacéntricos* (centrómero medio): el centrómero divide al cromosoma en dos brazos aproximadamente de la misma longitud.



* *Submetacéntricos* (centrómero submedio): el centrómero se sitúa entre el centro del cromosoma y uno de los extremos.

* *Acrocéntricos* (centrómero distal o subterminal): el centrómero está muy cerca de uno de los extremos.

Teniendo en cuenta la longitud total de los cromosomas y la clasificación según la posición del centrómero que acabamos de ver, los 22 pares se clasifican en siete grupos que se designan mediante las letras de la A a la G. El par 23 corresponde a los cromosomas sexuales o gonosomas y se disponen aparte:

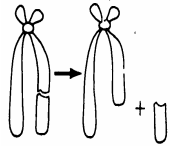
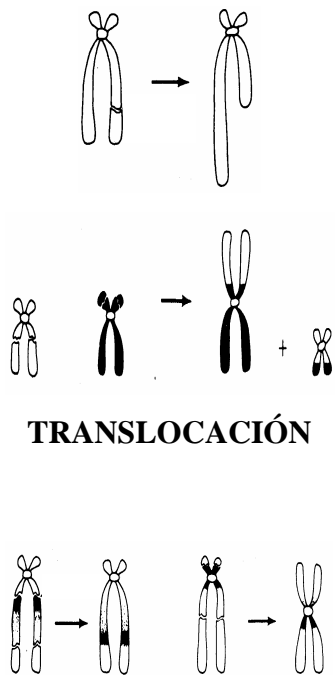
GRUPO	Pares cromosómicos	Características
A	1, 2 y 3	Grandes y metacéntricos
B	4 y 5	Grandes y submetacéntricos
C	del 6 al 12	Medios y submetacéntricos (incluye el o los cromosomas X)
D	13, 14 y 15	Medios y acrocéntricos
E	16, 17 y 18	Cortos, metacéntricos o submetacéntricos
F	19 y 20	Más cortos y submetacéntricos
G	21 y 22	Muy cortos y acrocéntricos (incluye cromos. Y, si existe)

Actualmente, de cara al diagnóstico, sólo se aceptan los cariotipos realizados con la “técnica de bandas” (que no estudiaremos aquí). Además, la mayoría de los laboratorios analizan entre 10 y 40 metafases para cada individuo. Cuando se sospecha un mosaicismo (alteración cromosómica presente en un determinado porcentaje de células del individuo), es preciso analizar muchas más células, así como células de otros tejidos. Cuando se requieren detalles más finos, se observan los cromosomas en la profase o prometafase (fases previas a la metafase mitótica habitualmente utilizada), en las que los cromosomas se muestran más largos y con mayor número de bandas.

Alteraciones cromosómicas.

Aunque la meiosis y la mitosis son procesos de división celular muy metódicos y generalmente no se producen errores en ellos, ocasionalmente pueden producirse anomalías que ocasionan variaciones estructurales y numéricas en los cromosomas. Dichas anomalías tienen repercusiones en el **genotipo** del individuo (alteran lo que sería su dotación genética normal) y, en muchas ocasiones también importantes consecuencias en su **fenotipo** (el conjunto de rasgos y características que manifiesta la persona como consecuencia de su genotipo y de las influencias que el ambiente ha ido ejerciendo sobre él a lo largo de su desarrollo).

La mayoría de los cambios estructurales cromosómicos tienen como causa básica las rupturas cromosómicas. Estas pueden producirse espontáneamente o inducidas por agentes físicos como radiaciones, choques térmicos, altas presiones de oxígeno, virus, etc., o pueden ser inducidas por agentes químicos de diversa composición. Dependiendo del número de roturas y de la reorganización posterior de las mismas, se originan tipos de alteraciones estructurales en los cromosomas, de las que a continuación citaremos las más conocidas. Se trata de lesiones del material cromosómico que representan una alteración visible al microscopio del material genético. Son, por tanto, mutaciones cromosómicas que pueden ser detectadas por la modificación física del cromosoma.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LOS CROMOSOMAS	
<p style="text-align: center;">DELECCIÓN</p> 	<p>Ruptura y pérdida de un segmento cromosómico, con la consiguiente disminución de material genético. La delección puede ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Terminal</i>, cuando se delecciona un fragmento extremo. • <i>Interna</i>, cuando se delecciona un fragmento intermedio. <p>Dos delecciones terminales pueden dar lugar a un <i>cromosoma en anillo</i>.</p>
<p style="text-align: center;">TRANSLOCACIÓN</p> 	<p>Consiste en el traslado de un segmento cromosómico a otra posición del mismo o de otro cromosoma. Para que esto ocurra son necesarias dos rupturas cromosómicas. De esta forma podemos hablar de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Translocación interna o intracromosómica: Sí el segmento se intercala en otra región del mismo cromosoma o de su homólogo: <ul style="list-style-type: none"> * <i>Transposiciones:</i> Reordenación del material cromosómico. * <i>Inversiones:</i> Cuando los fragmentos deleccionados se unen al mismo cromosoma pero de forma invertida. * <i>Duplicaciones:</i> Cuando el segmento deleccionado de un cromosoma se une al extremo del cromosoma homólogo (implica la presencia de material genético repetido en ese segundo cromosoma). • Translocación externa o intercromosómica: Cuando los fragmentos deleccionados se unen a otro cromosoma no homólogo. • Translocación con intercambio o equilibrada: Es una translocación externa recíproca de segmentos terminales. El individuo portador puede ser fenotípicamente normal, aunque pueda transmitir graves alteraciones cromosómicas a su descendencia.
<p style="text-align: center;">ISOCROMOSOMA</p>	<p>Cuando la división del cromosoma se efectúa anormalmente, según el eje transversal y no longitudinal. Se producen dos cromosomas de diferente morfología, llamados respectivamente “isocromosoma de brazos largos” e “isocromosoma de brazos cortos”.</p>

Es evidente que cualquier anomalía cromosómica da lugar a un desequilibrio genético general, y normalmente ocasiona múltiples trastornos que incluyen problemas de conducta tales como el retraso mental. Esto es válido incluso cuando el cambio estructural no comporta la pérdida de segmento cromosómico y por tanto de material genético (caso de las inversiones y duplicaciones). Aún en estos casos se pueden dar efectos fenotípicos ya que, según se cree, el funcionamiento de un gen depende de su localización y ordenación con los demás genes. Dicha localización y ordenación sí queda alterada en esos casos, y con ello puede alterarse la función del gen.

Además de las alteraciones morfológicas de los cromosomas, pueden producirse otras alteraciones centradas en la forma de la división del cromosoma, y que dan lugar a variaciones en el número normal de cromosomas por exceso o por defecto. Normalmente el cromosoma se divide por su eje longitudinal, dando lugar a dos cromátidas hermanas que a su vez se duplican y forman dos cromosomas hijos de exacta morfología a la del cromosoma origen. Las anomalías en este proceso pueden afectar a toda la serie haploide o a pares cromosómicos aislados.

ALTERACIONES NUMÉRICAS DE LOS CROMOSOMAS	
EUPLOIDÍA	Alteraciones del número normal de cromosomas que afectan a toda la serie cromosómica haploide. Las más frecuentes son las poliploidías (por aumento) y según el número hablaremos de triploidías ($2n+n= 69$), tetraploidías ($2n+2n= 92$), etc. Son siempre incompatibles con la vida.
ANEUPLOIDÍA	Alteraciones del número normal de cromosomas que afectan a pares aislados. Se producen cuando, durante la división celular, las cromátidas de un cromosoma no se separan adecuadamente (<i>no-disyunción</i>), de modo que en las nuevas células pueden sobrar o faltar cromosomas: <ul style="list-style-type: none"> • Monosomía: Cuando en la célula falta un cromosoma ($2n-1$). • Trisomía: Cuando en la célula sobra un cromosoma ($2n+1$). • Tetrasomía: Aumento de dos cromosomas ($2n+2$) (XXXX, XXXY, XYY). • Hiperploideía: Aumento de varios cromosomas aislados.

Una forma especial de presentación de las anomalías cromosómicas es la denominada *dotación en mosaico*. Es un caso especial que puede darse en distintos síndromes y que consiste en la presencia de dos o más líneas celulares en el mismo organismo, pudiendo ser una normal y el resto patológicas, o todas anómalas, por alteración numérica o estructural.

Fórmula del cariotipo.

Para resumir las características de la dotación cromosómica de un individuo podemos utilizar una determinada nomenclatura que nos permita expresar una **fórmula cariotípica**. Dicha fórmula está compuesta por tres elementos:

- El *número total* de cromosomas (que se anota en primer lugar).
- La constitución de los *cromosomas sexuales* (que va a continuación).
- El tipo de *aberración* o anomalía cromosómica (si es que existe).

En cuanto a la **nomenclatura** específica utilizada en el bloque referido a las **anomalías**, hay que tener en cuenta varias posibilidades:

- Al brazo corto del cromosoma se le denomina con la letra **p** y al brazo largo con la letra **q**.
- Cualquier *adición* o *pérdida* de material cromosómico se señala mediante un signo positivo (+) o negativo (-), respectivamente. Este signo se sitúa delante del número del cromosoma correspondiente.
- Cuando se encuentra un fenómeno de *translocación* se utiliza la letra **t** seguida de un paréntesis dentro del cual figuran los cromosomas afectados por la translocación.
- Otras alteraciones morfológicas de los cromosomas se expresan con una letra que precede al paréntesis donde aparece el número del cromosoma afectado:
 - * **del** en caso de *delección*
 - * **i** en caso de isocromosoma
 - * **r** en caso de cromosoma en anillo.

Actualmente pueden describirse las distintas regiones dentro de cada cromosoma por sus bandas características. Cada brazo de un cromosoma se divide y subdivide en regiones, de manera que pueden identificarse los puntos de rotura del cromosoma, con lo que la descripción de la aberración puede hacerse con cierta precisión. En estos casos la nomenclatura se complica y por ello no vamos a entrar a detallarla. Un ejemplo puede ser el cariotipo 46 XY fra(X)(q27.3) que representa el varón con síndrome del cromosoma X-frágil, quedando reflejado el hecho de que el punto frágil detectado se localiza cerca del extremo inferior del brazo largo del cromosoma X, concretamente en la banda 27.3 [fra(X)(q27.3)], lo que representa la forma más frecuente del síndrome.

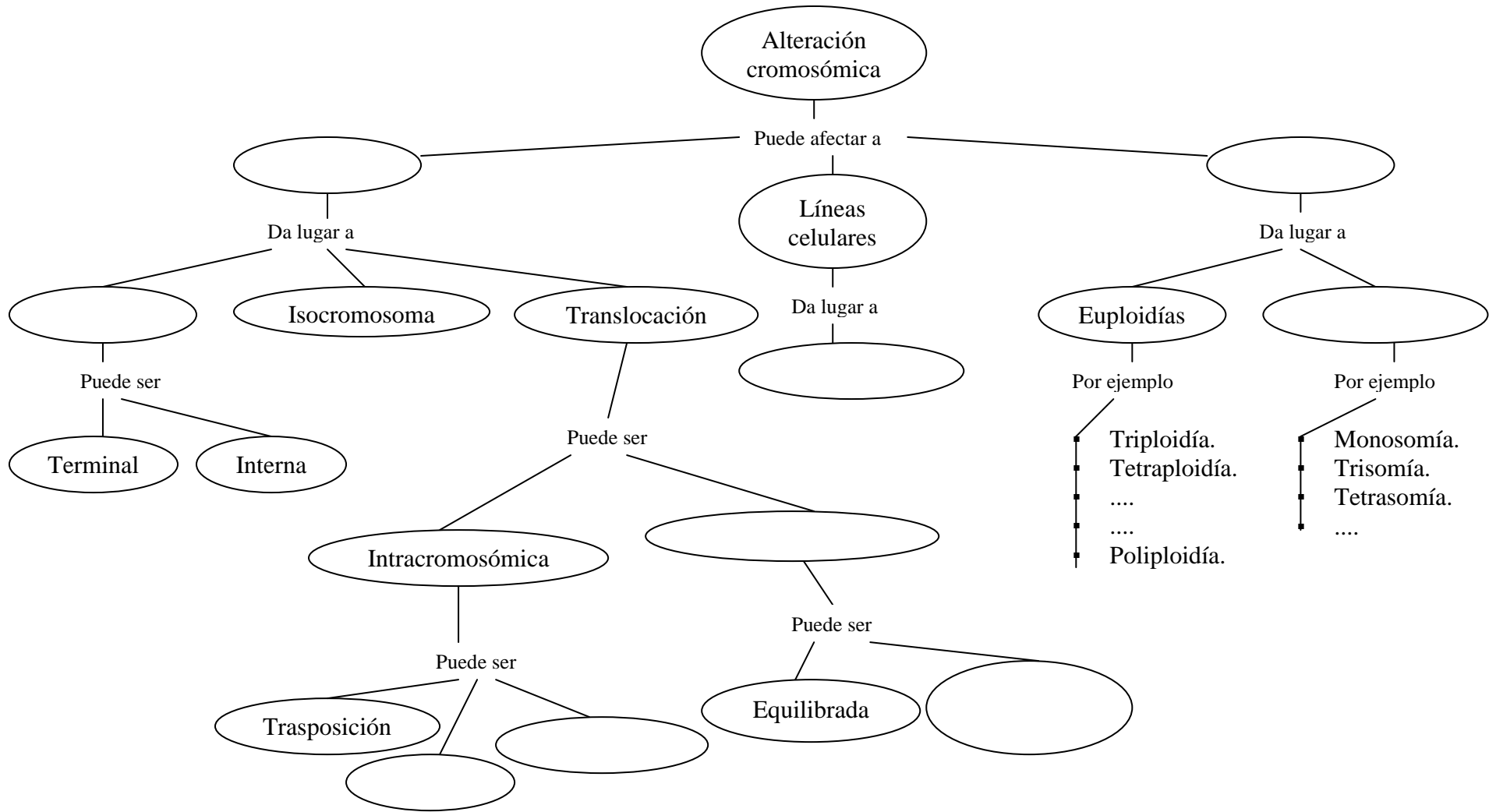
PROPUESTAS DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD 1: Relaciona cada uno de los siguientes conceptos con su definición y completa esta información cuando sea preciso.

Genotipo	Conjunto de rasgos observables en un organismo, procedente de la materialización de las órdenes del y de la influencia sobre ellas del ambiente.
Idiograma	Ruptura y de un de cromosoma.
Cariotipo	Traslado de un fragmento de de un cromosoma a
Delección	Conjunto de presentes en las células de un organismo.
Fenotipo	Fotografía de los de una célula.
Isocromosoma	Elemento cromosómico procedente de la anormal transversal de un
Translocación	Individuo con dotación que presenta distintas líneas en su organismo y al menos una de ellas es anómala.
Mosaico	Expresión de la dotación cromosómica de un
Fórmula cariotípica	Ordenación del

ACTIVIDAD 2: Observa y completa el siguiente gráfico con los términos que aparecen a continuación:

/ *Duplicación* / *Número* / *Intercromosómica* / *Delección* / *Aneuploidía* / *Mosaicismo* / *Estructura* / *Inversión* /
/ *No equilibrada* /

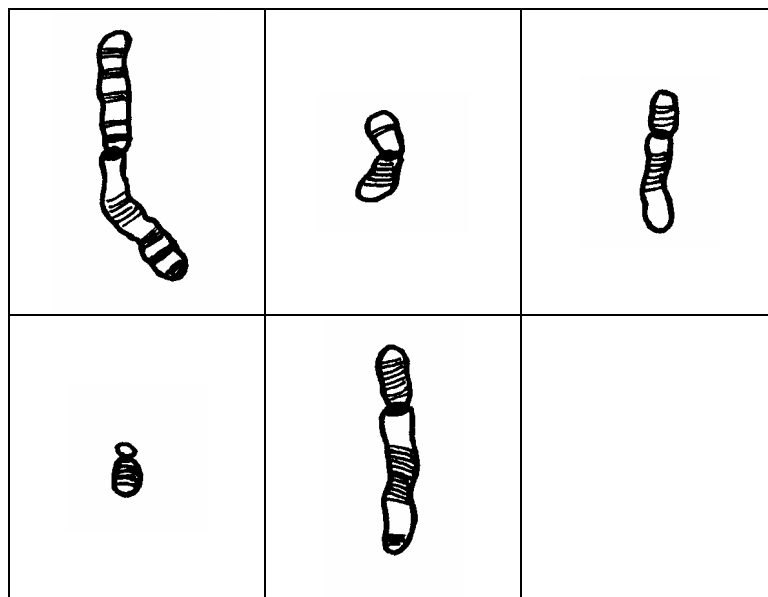


ACTIVIDAD 3: A continuación te planteamos tres casos de pacientes que han solicitado asesoramiento genético. Primero debes completar el idiograma que representa cada uno de los cariotipos y después busca anomalías que puedan explicar el fenotipo.

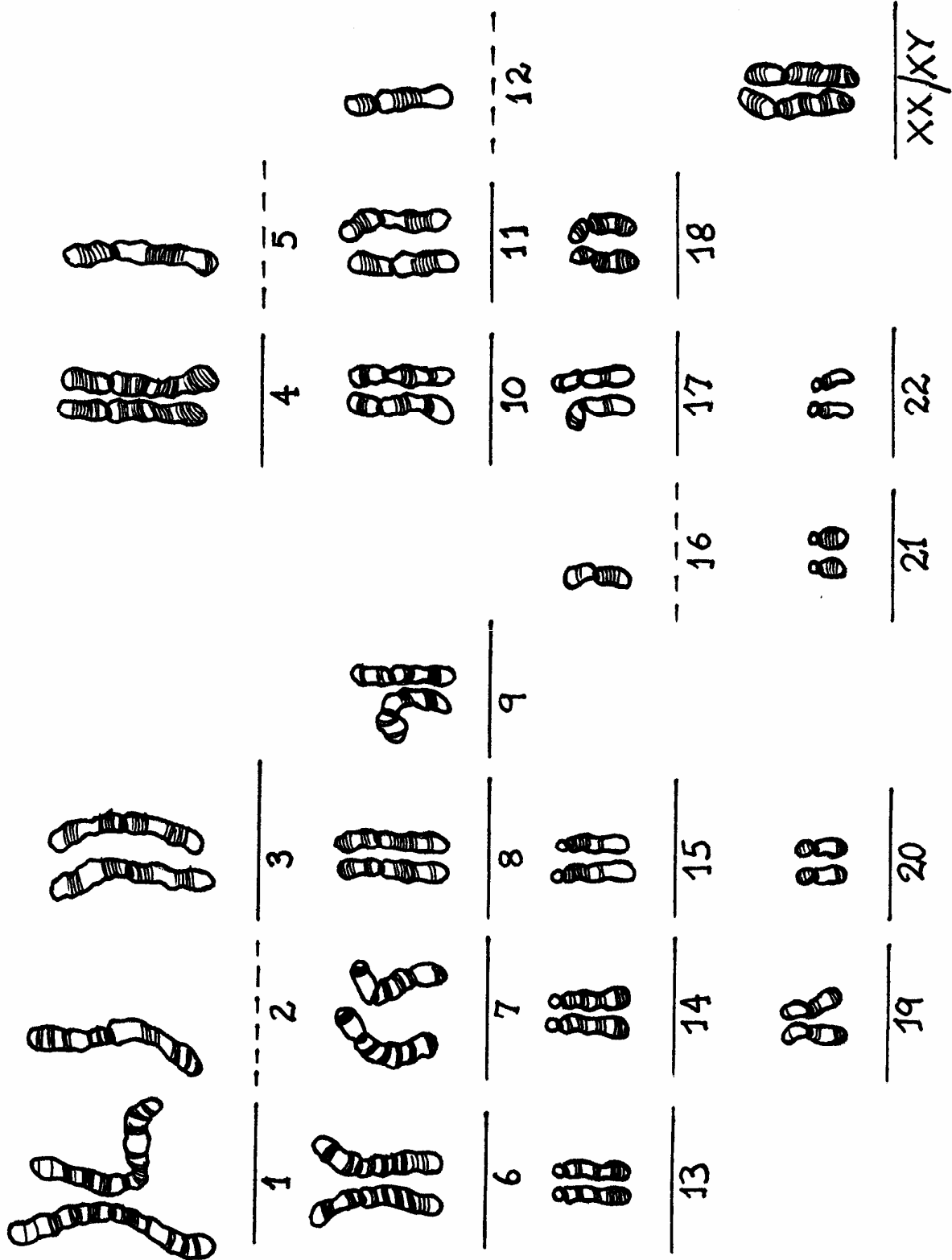
PACIENTE A

El paciente A es un feto casi completamente desarrollado de una mujer de cuarenta años. Los cromosomas fueron obtenidos de las células epiteliales. Las células fueron obtenidas por amniocentesis.

1. En el cariotipo de este paciente que aparece parcialmente completo, localiza los diferentes grupos de cromosomas (A, B...) y señala de qué tipo son (metacéntricos, submetacéntricos o acrocéntricos).
2. Observa los cromosomas que aparecen recogidos en los cuadros y sitúalos en su lugar dentro del cariotipo.
3. Identifica la anomalía que existe en este cariotipo.











PACIENTE -A-



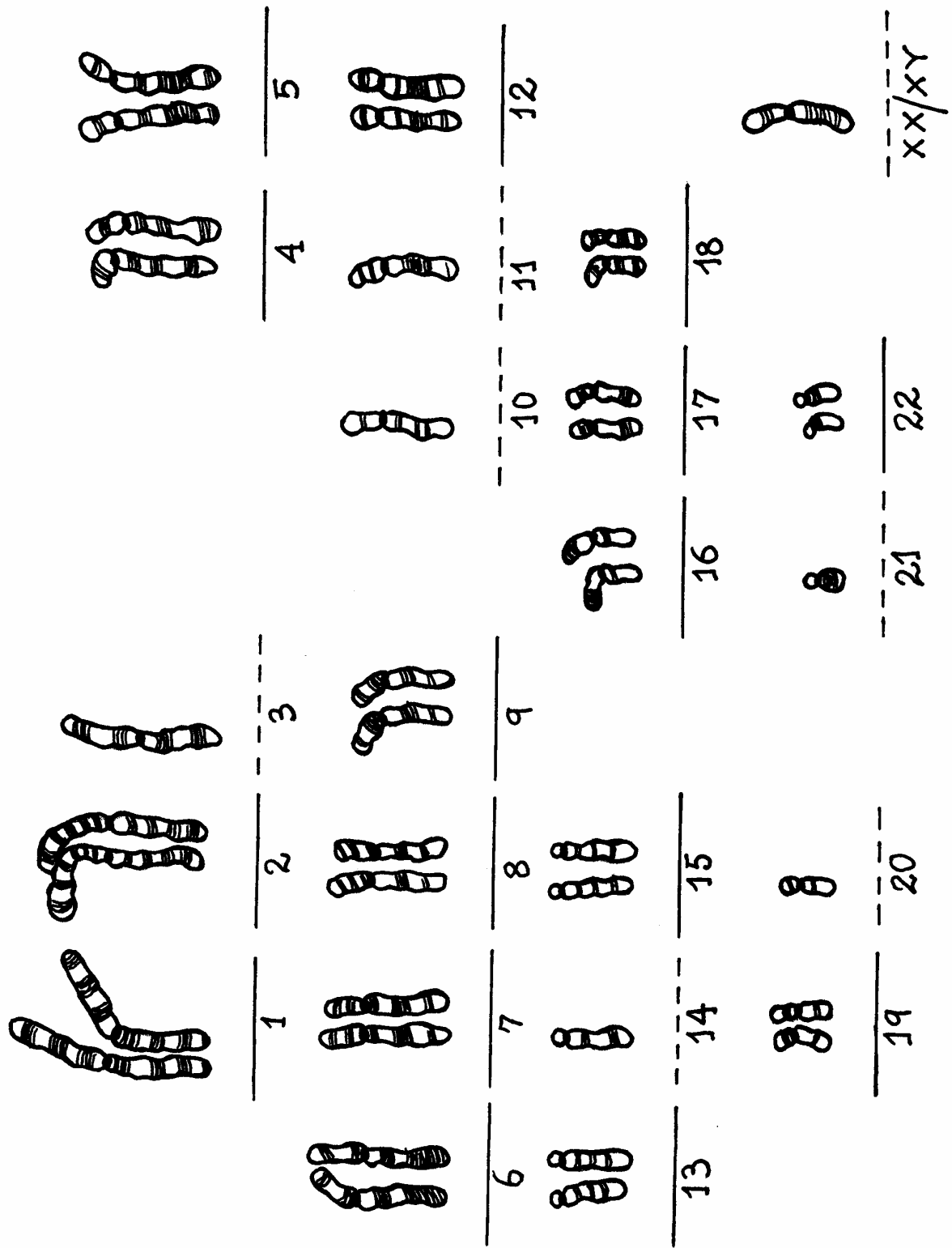
PACIENTE B

El paciente B es un hombre de 28 años que está tratando de identificar la causa de su infertilidad. Los cromosomas fueron obtenidos de sus células sanguíneas.

1. En el cariotipo de este paciente que aparece parcialmente completo, localiza los diferentes grupos de cromosomas (A, B...) y señala de qué tipo son (metacéntricos, submetacéntricos o acrocéntricos).
2. Observa los cromosomas que aparecen recogidos en los cuadros y sitúalos en su lugar dentro del cariotipo.
3. Identifica la anomalía que existe en este cariotipo.










PACIENTE -B-

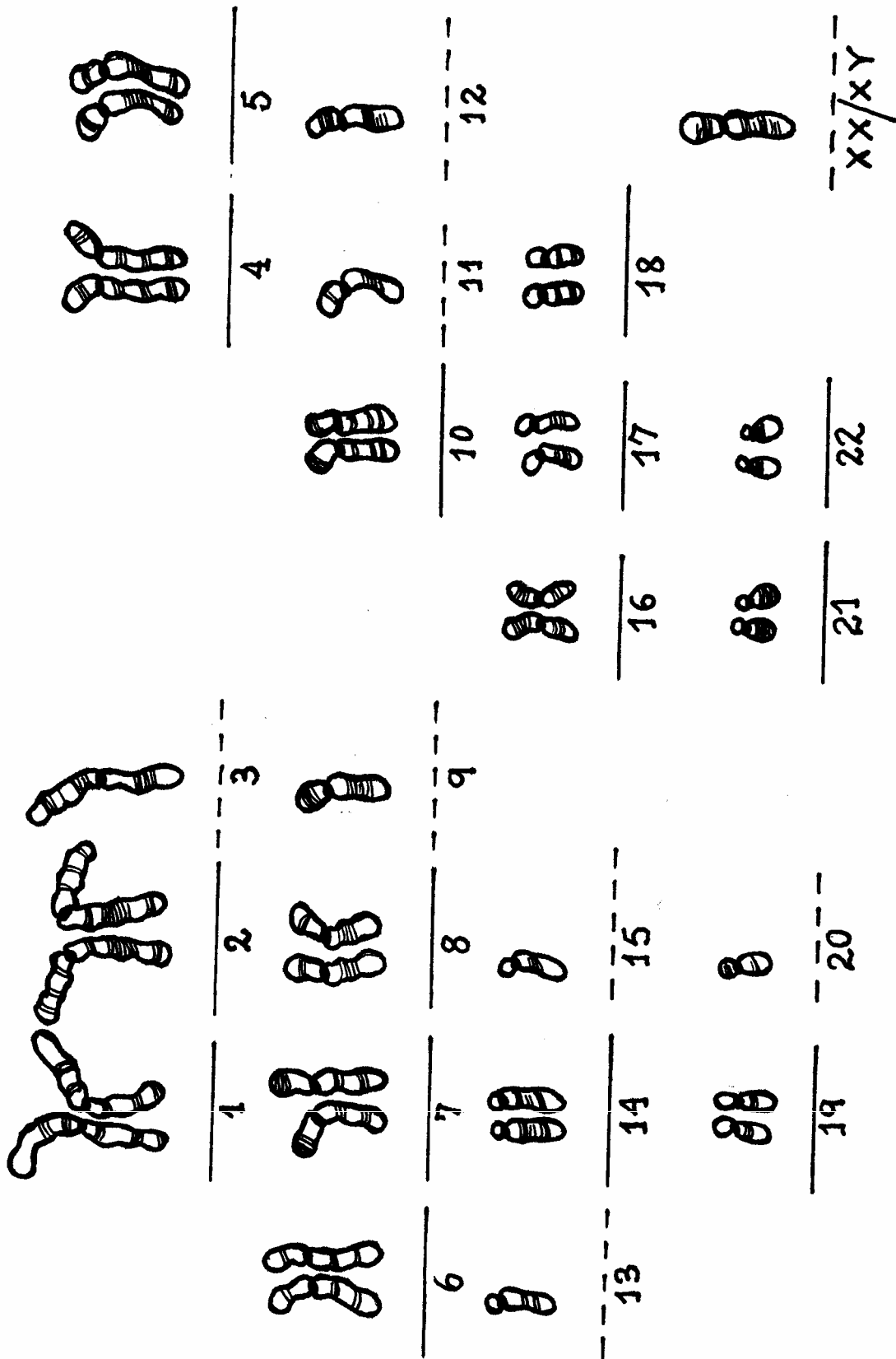


PACIENTE C

El paciente C se murió unas horas después de su nacimiento. Presentaba múltiples anomalías, incluyendo polidactilia y labio leporino. Los cromosomas fueron obtenidos de una muestra de tejido

1. En el cariotipo de este paciente que aparece parcialmente completo, localiza los diferentes grupos de cromosomas (A, B...) y señala de qué tipo son (metacéntricos, submetacéntricos o acrocéntricos).
2. Observa los cromosomas que aparecen recogidos en los cuadros, sitúalos en su lugar dentro del cariotipo.
3. Identifica la anomalía que existe en este cariotipo.



ACTIVIDAD 4: A continuación aparecen diferentes fórmulas cariotípicas debes identificar las tres unidades que las componen y definir dichas fórmulas:

Fórmula	Nº cromosomas	Cromosomas sexuales	Anomalía cromosómica
46,XY			
46,XX			
47,XX,+C			
45,XY,-D			
47,XX,+21			
47,XX,13			
46,XY,-21,+t(21q21q)			
45,XX,-14,-21,+t(14q21q)			
46,XY,del(5p)			
46,XX,del(18q)			
46,XY,r(19)			
45,X0			
47,XXY			
46,X,i(Xq)			
46,XY/47,XXY			
46,XY,fra(X)(q27.3)			

FUENTES DOCUMENTALES

Bibliografía recomendada

- Hall, J.G. (2000). Anomalías cromosómicas clínicas. En R.E. Bherman, R.M. Kliegman y H.B. Jonson. (Eds.). *Nelson. Tratado de Pediatría. Volumen I*. Madrid: McGraw-Hill / Interamericana (16ª Ed., pp. 358-368).
- Jones, K.L. (1990). Atlas de Malformaciones Congénitas. Madrid Interamericana / McGraw-Hill.
Nomenclatura cariotipo (pp. 5-8).

Bibliografía para ampliación

- Ambrosio, E., de Blas, M.R., Caminero, A.A: y de Pablo, J.M. (1998). Anomalías genéticas. En A. Abril, E. Ambrosio, M.R. de Blas, A.A. Caminero, A.A., J.M. de Pablo y E. Sandoval (Eds.). *Fundamentos biológicos de la conducta*. Madrid: Sanz y Torres (pp. 185-209).
- Solari, A.J. (1999). *Genética Humana*. Madrid: Médica Panamericana (2ª Ed.).
Cap 14. Cariotipo humano y cromosomopatías (pp 275-297).

CUESTIONES PARA LA VALORACIÓN DE LOS APRENDIZAJES

- ¿Cómo se clasifican los cromosomas según la posición de su centrómero?
- ¿Qué diferencia hay entre genotipo y fenotipo?
- ¿Cuáles son las principales alteraciones estructurales de los cromosomas?
- Explica que es una dotación cromosómica en mosaico y razona cómo y cuando puede producirse