

Índice de capítulos

CAPÍTULO 1

Introducción 1

- El nacimiento y el desarrollo de la genética y la genómica*, 1
- Genética y genómica en medicina*, 1
- El futuro*, 2

CAPÍTULO 2

Introducción al genoma humano 3

- El genoma humano y las bases cromosómicas de la herencia*, 3
- Variación en el genoma humano*, 11
- Transmisión del genoma*, 11
- Gametogénesis y fecundación humanas*, 18
- Importancia médica de la mitosis y la meiosis*, 20

CAPÍTULO 3

El genoma humano: estructura y función de los genes 21

- Información contenida en el genoma humano*, 21
- El dogma central: DNA → RNA → proteína*, 22
- Estructura y organización de los genes*, 24
- Fundamentos de la expresión génica*, 27
- La expresión génica en acción*, 29
- Aspectos epigenéticos y epigenómicos de la expresión génica*, 33
- La expresión génica como integración de señales genómicas y epigenómicas*, 35
- Desequilibrio alélico en la expresión génica*, 36
- Variación de la expresión génica y su importancia en medicina*, 41

CAPÍTULO 4

Diversidad genética humana:

mutación y polimorfismo 43

- La naturaleza de la variación genética*, 43
- Variación heredada y polimorfismo en el DNA*, 45
- Origen y frecuencia de los diferentes tipos de mutaciones*, 48
- Tipos de mutaciones y sus consecuencias*, 52
- Variación en genomas individuales*, 54
- Impacto de las mutaciones y el polimorfismo*, 55

CAPÍTULO 5

Principios de citogenética clínica y análisis genómico 57

- Introducción a la citogenética y al análisis genómico*, 57
- Anomalías cromosómicas*, 63
- Análisis cromosómico y genómico en el cáncer*, 73

CAPÍTULO 6

Bases cromosómicas y genómicas de la enfermedad: trastornos de los autosomas y de los cromosomas sexuales 75

- Mecanismos de las anomalías*, 75
- Aneuploidía*, 75
- Disomía uniparental*, 79
- Trastornos genómicos: síndromes de microdeleciones y duplicaciones*, 80
- Anomalías cromosómicas idiopáticas*, 82
- Segregación de las anomalías familiares*, 83
- Trastornos asociados con impronta genómica*, 85
- Los cromosomas sexuales y sus anomalías*, 87
- Trastornos del desarrollo sexual*, 97
- Trastornos del neurodesarrollo y discapacidad intelectual*, 102

CAPÍTULO 7

Patrones de herencia monogénica 107

- Panorámica general y conceptos*, 107
- Árboles genealógicos*, 108
- Herencia mendeliana*, 110
- Patrones autosómicos de herencia mendeliana*, 111
- Herencia ligada al cromosoma X*, 118
- Herencia pseudoautosómica*, 122
- Mosaicismo*, 123
- Efectos del progenitor de origen sobre los patrones de herencia*, 124
- Mutaciones dinámicas: expansión de repeticiones inestables*, 124
- Herencia materna de trastornos causados por mutaciones en el genoma mitocondrial*, 128
- Correlación entre genotipo y fenotipo*, 130
- Importancia de la historia familiar en la práctica médica*, 130

CAPÍTULO 8

Genética de las enfermedades multifactoriales comunes con herencia compleja 133

- Rasgos cualitativos y cuantitativos*, 133
- Agregación familiar y correlación*, 135
- Determinación de las contribuciones relativas de los genes y el ambiente a las enfermedades complejas*, 137
- Ejemplos de enfermedades multifactoriales frecuentes con contribución genética*, 141

Ejemplos de rasgos multifactoriales con factores genéticos y ambientales específicos conocidos, 145
El desafío de las enfermedades multifactoriales con herencia compleja, 152

CAPÍTULO 9

Variación genética en las poblaciones 155
Genotipos y fenotipos en las poblaciones, 155
Factores que alteran el equilibrio de Hardy-Weinberg, 158
Diferencias étnicas en la frecuencia de varias enfermedades genéticas, 163
Genética y ancestros, 166

CAPÍTULO 10

Identificación de la base genética de las enfermedades humanas 171
Base genética para el análisis de ligamiento y la asociación, 171
Mapeo de los genes humanos causantes de enfermedades, 178
Del mapeo génico a la identificación de genes, 186
Búsqueda de genes responsables de enfermedades mediante secuenciación del genoma, 189

CAPÍTULO 11

Bases moleculares de las enfermedades genéticas 195
Cómo afectan las mutaciones a la función proteica, 195
Cómo alteran las mutaciones la formación de proteínas biológicamente normales, 197
Relación entre genotipo y fenotipo en la enfermedad genética, 198
Hemoglobinas, 198
Hemoglobinopatías, 201

CAPÍTULO 12

Bases moleculares, bioquímicas y celulares de las enfermedades genéticas 215
Enfermedades debidas a mutaciones en diferentes clases de proteínas, 215
Enfermedades relacionadas con enzimas, 216
Defectos de los receptores proteicos, 226
Defectos del transporte, 230
Trastornos de las proteínas estructurales, 233
Enfermedades neurodegenerativas, 242
Conclusión, 254

CAPÍTULO 13

Tratamiento de la enfermedad genética 257
Situación actual del tratamiento de las enfermedades genéticas, 257
Consideraciones especiales en el tratamiento de las enfermedades genéticas, 259
Tratamiento mediante modificación del metabolismo, 260
Tratamiento para aumentar la función del gen o proteína alterada, 263
Terapia génica, 275

Medicina de precisión: presente y futuro del tratamiento de las enfermedades mendelianas, 280

CAPÍTULO 14

Genética del desarrollo y malformaciones congénitas 283
(Con la colaboración de Anthony Wynshaw-Boris, MD, PhD)

Biología del desarrollo en medicina, 283
Introducción a la biología del desarrollo, 287
Influencia de los genes y el ambiente en el desarrollo, 289
Conceptos básicos en biología del desarrollo, 290
Mecanismos celulares y moleculares del desarrollo, 300
Interacción de los mecanismos del desarrollo en la embriogénesis, 306
Conclusión, 307

CAPÍTULO 15

Genética y genómica del cáncer 309
Neoplasia, 309
Bases genéticas del cáncer, 309
Cáncer familiar, 314
Incidencia familiar de cáncer, 323
Cáncer esporádico, 325
Cambios citogenéticos en el cáncer, 327
Aplicación de la genómica a la individualización del tratamiento del cáncer, 327
Cáncer y ambiente, 330

CAPÍTULO 16

Evaluación del riesgo y asesoramiento genético 333
Antecedentes familiares en la evaluación del riesgo, 333
Asesoramiento genético en la práctica clínica, 334
Determinación de los riesgos de recurrencia, 336
Riesgos de recurrencia empíricos, 343
Diagnóstico molecular y basado en el genoma, 344

CAPÍTULO 17

Diagnóstico y cribado prenatales 349
Métodos de diagnóstico prenatal, 350
Indicaciones para el diagnóstico prenatal mediante pruebas invasivas, 355
Cribado prenatal, 356
Pruebas de laboratorio, 361
Asesoramiento genético para el diagnóstico y cribado prenatales, 365

CAPÍTULO 18

Aplicación de la genómica a la medicina y la asistencia sanitaria personalizada 369
Pruebas de cribado genético en grupos de población, 369
Farmacogenómica, 372
La farmacogenómica como un rasgo complejo, 375
Pruebas de cribado para la detección de la susceptibilidad genética frente a la enfermedad, 375
Medicina genómica personalizada, 380

CAPÍTULO 19

Aspectos éticos y sociales en genética y genómica 383

Principios de ética biomédica, 383

Dilemas éticos en genética médica, 383

Confidencialidad de la información genética, 386

*Efectos eugenésicos y disgenésicos de la genética
médica, 389*

Genética en medicina, 390

Casos clínicos 391

Glosario 489

Créditos de figuras 509

Respuestas a los problemas 515

Índice alfabético 533