



GENÉTICA MÉDICA

Natalia García Restrepo. MD. Especialista en Genética Médica. Pontificia Universidad Javeriana. Especialista en Bioética. Pontificia Universidad Javeriana. MSc Bioinformática y Biología Computacional. Universidad de Manizales. (C) PhD Bioética. Universidad El Bosque.

Desarrollo del Curso



Biología Molecular



Genética del Desarrollo



Semiología Genética



Aproximación Clínica y Asesoramiento Genético



Enfermedades Genéticas



Bioinformática



Avances y Conceptos Actuales en Genética



Aspectos Bioéticos

¿Qué Piensan las Personas del Común que es la Genética?

Herencia → "Taras"

A menudo, se asocia la genética con la transmisión de defectos o enfermedades.

Niños malformados → "Maldición"

Una visión antigua que vincula las anomalías genéticas con supersticiones.

Superhombre → Habilidades extraordinarias

La idea de que la genética puede crear humanos con capacidades sobrehumanas.

Clonación → Copias exactas

La creencia popular de que la clonación produce duplicados idénticos de seres vivos.

Células madre → Fuente mágica de curación

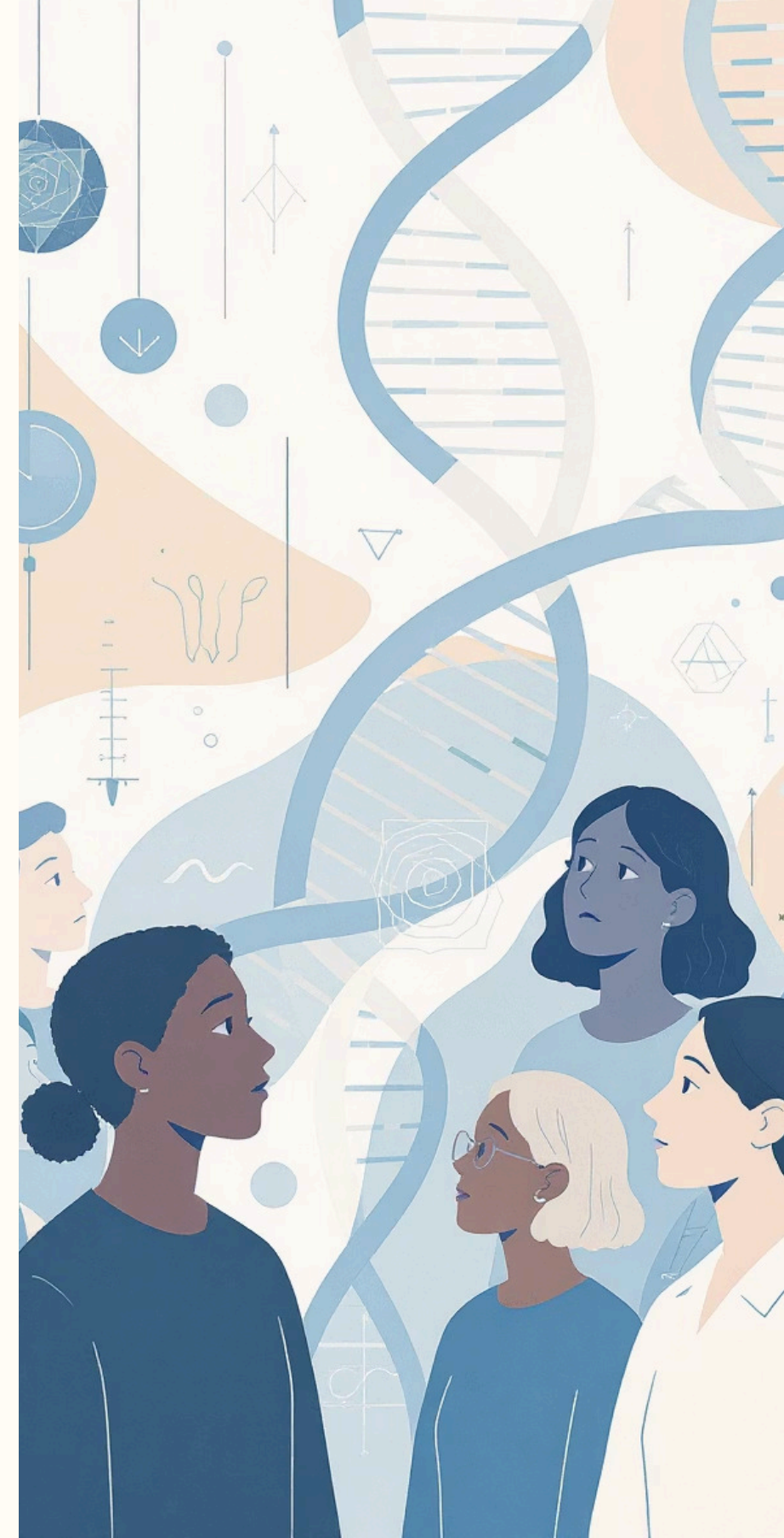
La percepción de que las células madre son una solución universal para todas las dolencias.

"Jugar a ser dioses" → Manipular la vida a voluntad

El temor o la fantasía de que la genética permite un control absoluto sobre la existencia.

Cura de *todas* las enfermedades → Medicina infalible

La expectativa de que la genética por sí sola puede erradicar cualquier enfermedad.



Arte, Mitología y Síndromes Genéticos



El cíclope Polifemo, se alojaba en el Etna ante los rayos de Zeus...

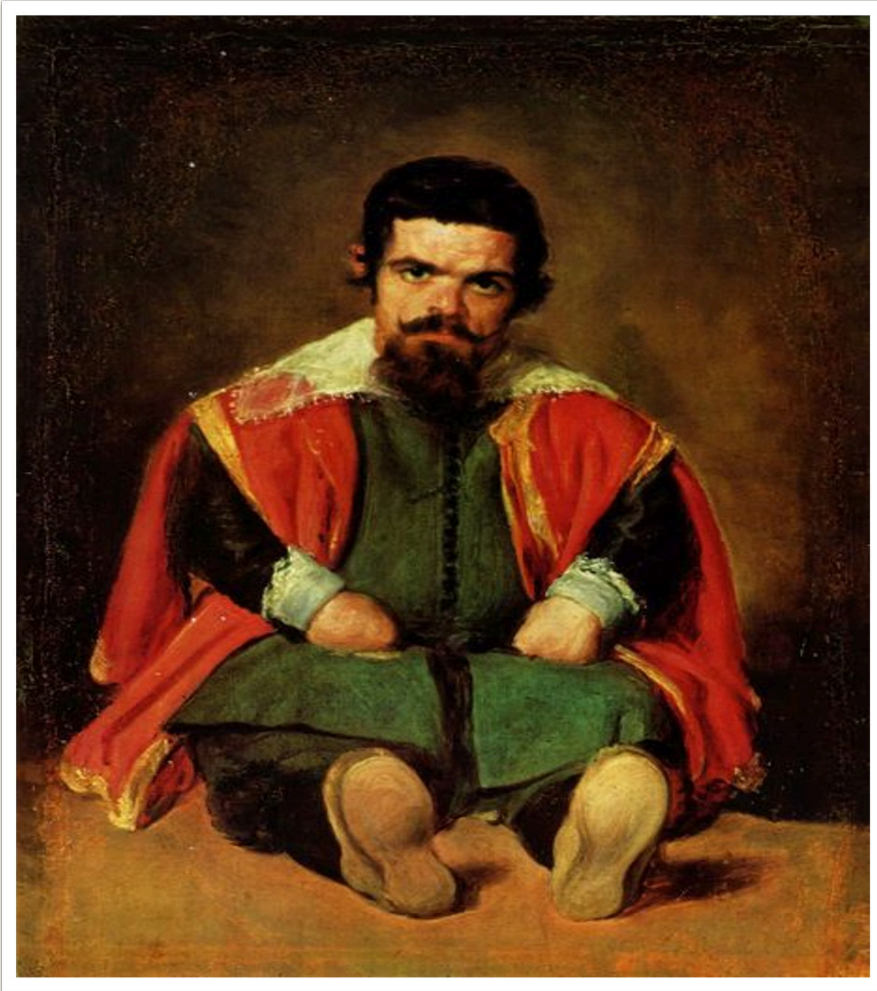
Arte, Mitología y Síndromes Genéticos



...Desesperada, lo enlazó fuertemente y suplicó a los dioses:” ¡Te debates en vano, hombre cruel! ¡Dioses! Haced que nada pueda jamás separarlo de mí ni separarme de él”

Los inmortales atendieron a su pedido y los dos cuerpos quedaron fundidos para siempre en un solo ser, de doble sexo.

Arte, Mitología y Síndromes Genéticos



“Don Sebastián de Morra”

Bufón de la corte de Felipe IV

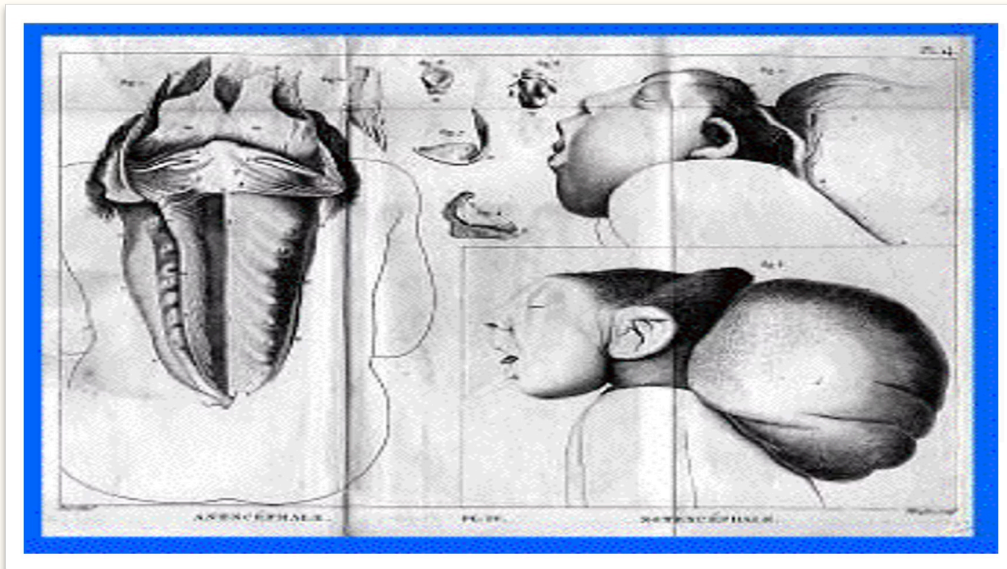
**Diego Velázquez. 1645 Oleo sobre
Lienzo.**

Arte, Mitología y Síndromes Genéticos



Podencéfalo, Anencéfalo y Notencéfalo

“Philosophie Anatomique. 1822. Tomo II, III
Plancha IV



Arte, Mitología y Síndromes Genéticos



Colección ICANH

ACONDROPLASIA



Colección ICANH

MUCOPOLISACARIDOSIS

Complejo Cultural Tumaco-La Tolita.

600 a.C- 400 d.C

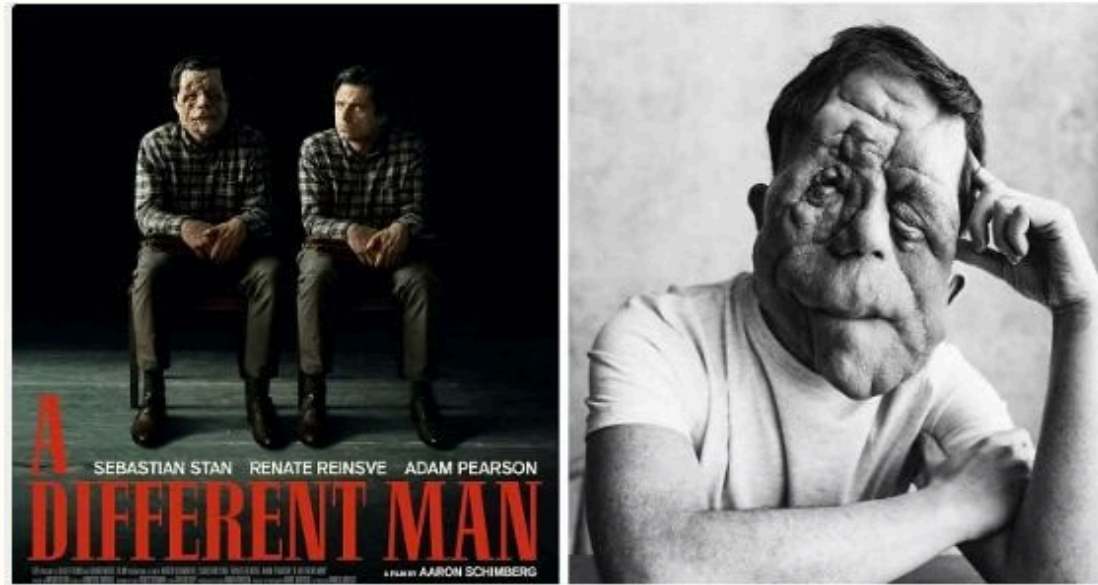
☒

Pueblo de artistas y artesanos

?

☒

Arte, Mitología y Síndromes Genéticos



Herencia y Genética en la Antigüedad



Grecia Antigua: Teorías de Herencia

Filósofos como Aristóteles propusieron la **"pangénesis"**, una teoría que sugería que todas las partes del cuerpo contribuían con "semillas" para formar un nuevo ser.



Representaciones Artísticas

El arte antiguo solía destacar los rasgos compartidos entre generaciones en esculturas y pinturas de familias nobles, reflejando el interés en los linajes.



Teoría Hipocrática

Hipócrates planteó que las **"semillas" heredadas** determinaban características físicas y predisposiciones a enfermedades, una visión temprana de la genética.

Gregor Mendel y las Leyes de la Herencia (1856–1863)

Padre de la Genética Moderna

Sentó las bases al identificar patrones matemáticos en la transmisión de rasgos y formular las leyes de segregación y distribución independiente.

Conceptos Innovadores

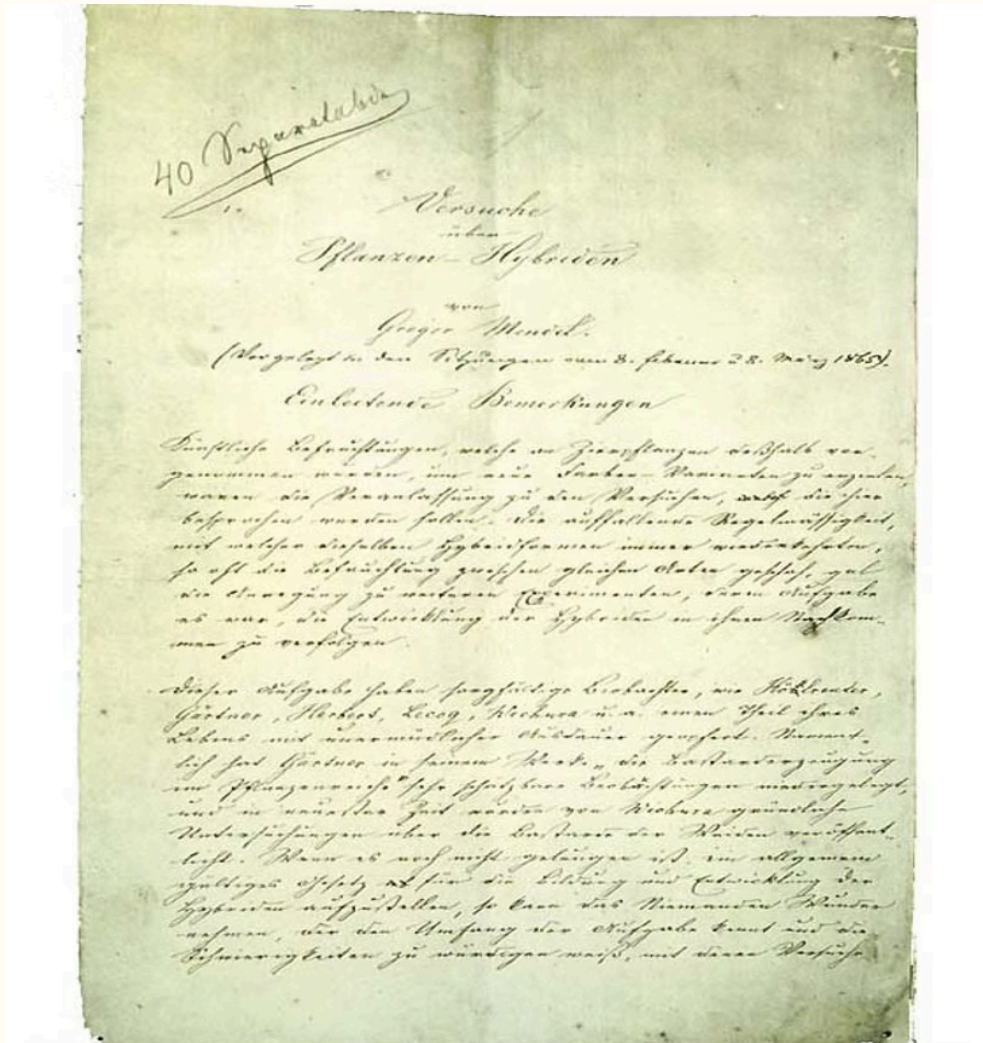
Introdujo ideas clave como dominancia y recesividad, aportando un enfoque matemático y estadístico al estudio de la herencia.

Redescubrimiento Tardío

Su revolucionario trabajo fue ignorado por casi 35 años, siendo reconocido simultáneamente por varios científicos en 1900.



Mendel y sus "cálculos"



Courtesy of American Philosophical Society, Curt Stern Papers. Noncommercial, educational use only.

$V_1 = 37$
 $g = 37$
 $gV_1 = 75$
 $V_1W = 150$
 $gW = 150$
 $W = 150$

$V_1 + gV_1 = 112$
 $V_1W + gW = 300$
 $W = 150$
 $gV_1 = 75$
 $g = 37$
 $V = 37$

340 BV & V 331 7/2
 92 B 100 7/2
 66 W 150 7/2

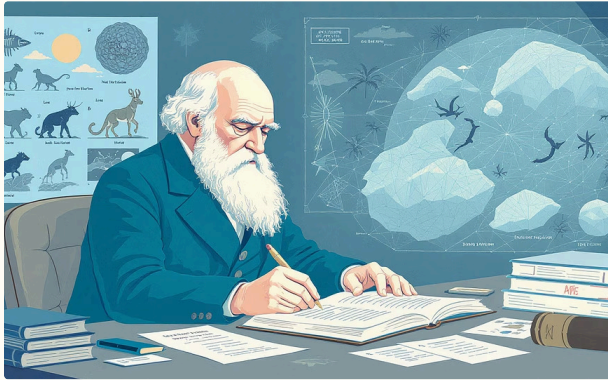
340
 150
 190
 179
 205

W 150 7/4 W
 66 75 7/4 gV
 175 37 7/4 g
 6V 300 7/2 gW + V₁W
 V 37 1/16 V

Woll
 Linsen t
 Trauer
 chris
 Schale l
 von durch die Woll mill zu
 Der sich hochst bei

75
 150
 1/4

Darwin y la Evolución (1859)



Impacto Científico y Teoría

La publicación de **"El Origen de las Especies"** por Charles Darwin en 1859 revolucionó la biología. Propuso que la variación y la selección natural impulsan la evolución de las especies, sentando las bases para entender cómo la genética impulsa la evolución, aunque desconocía sus mecanismos.



"...aquellos organismos con caracteres específicos que les permiten adaptarse al medio pueden sobrevivir y transmitirlos a la siguiente generación..."

Descubrimiento del ADN (1869)



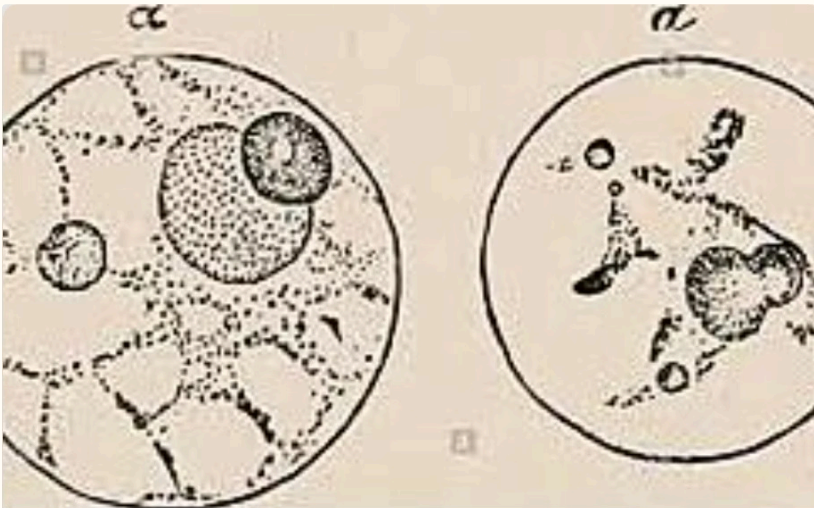
En 1869, el bioquímico suizo **Friedrich Miescher**, mientras estudiaba la composición química de los glóbulos blancos aislados del pus de vendajes quirúrgicos, descubrió una sustancia desconocida en los núcleos celulares.

La "Nucleína"

Miescher nombró esta sustancia como "**nucleína**" debido a su presencia exclusiva en los núcleos celulares, identificando una sustancia rica en fósforo con propiedades ácidas.

Función Desconocida

Aunque Miescher aisló correctamente el **ADN**, pasarían más de 80 años antes de que los científicos comprendieran su verdadero papel como portador de la información genética.



Redescubrimiento de Mendel y Surgimiento de la Genética (1900)

En 1900, tres botánicos europeos: **Hugo de Vries**, **Carl Correns** y **Erich von Tschermak**, redescubrieron independientemente los principios de Mendel mientras realizaban sus propios experimentos con plantas. Este momento marcó el nacimiento oficial de la genética como disciplina científica.



Verificación Experimental

Los tres científicos confirmaron experimentalmente las leyes de Mendel, observando los mismos patrones matemáticos de herencia en diferentes especies vegetales.



Reconocimiento Tardío

Tras encontrar el trabajo de Mendel en la literatura científica, los tres reconocieron la prioridad del monje en estos descubrimientos, rescatando su nombre del olvido.



Reginald Punnett y William Bateson: Consolidando la Genética



Fundadores de la Genética

Bateson acuñó el término "**Genética**" en 1905 y, junto a Punnett, fundaron el **Journal of Genetics** en 1910.

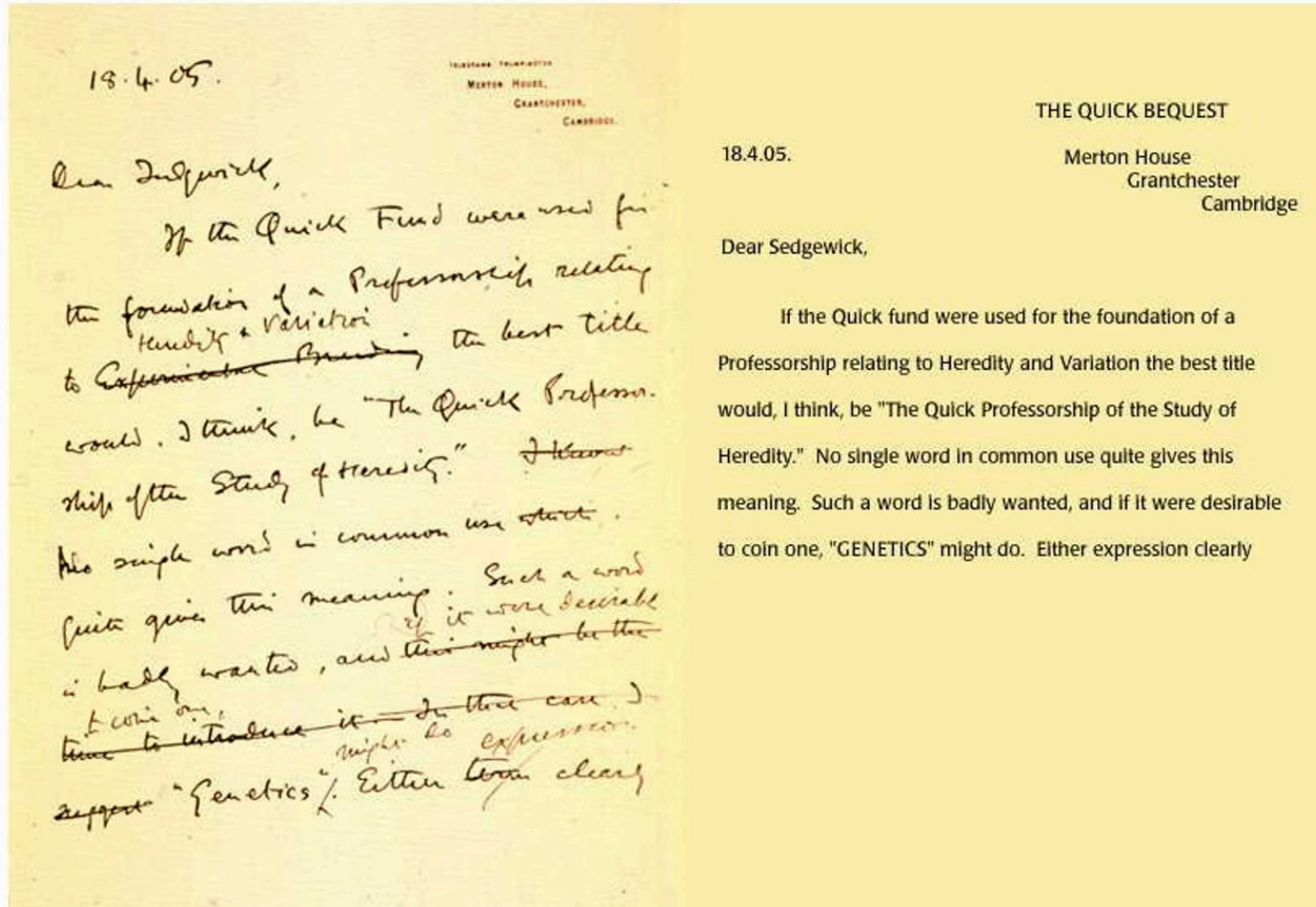
Descubrimiento del Ligamiento

Observaron el "**ligamiento**", donde los caracteres se heredan juntos, una excepción a la ley de distribución independiente de Mendel.

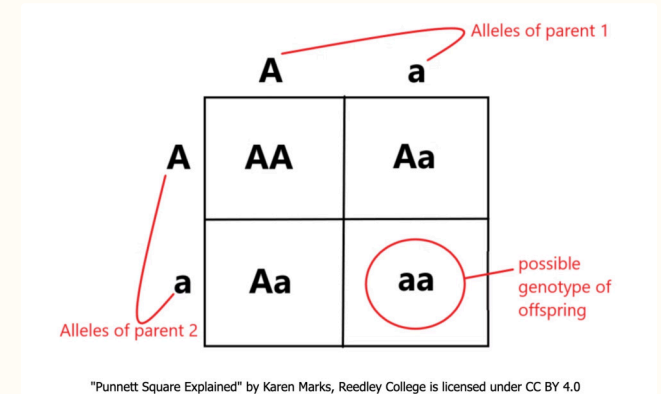
El Cuadro de Punnett

Reginald Punnett desarrolló el **Cuadro de Punnett**, una herramienta gráfica para predecir las proporciones genéticas en cruces.

Genotipo y Fenotipo



John Innes Foundation Historical Collections, courtesy of the John Innes Trustees.
Noncommercial, educational use only.



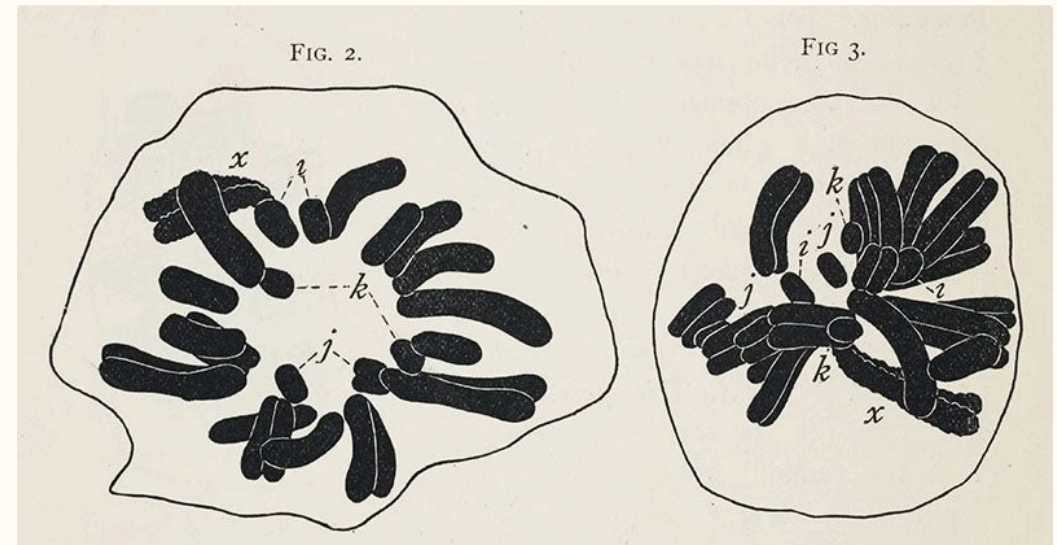
Descubrimiento de los Cromosomas (inicio s. XX)

Portadores Físicos

Walter Sutton y Theodor Boveri propusieron que los cromosomas eran los portadores físicos de los factores hereditarios de Mendel (1902-1903).

Comportamiento Clave

Se observó que los cromosomas se **duplicaban y distribuían sistemáticamente** durante la división celular, y que cada especie posee un número característico de cromosomas.



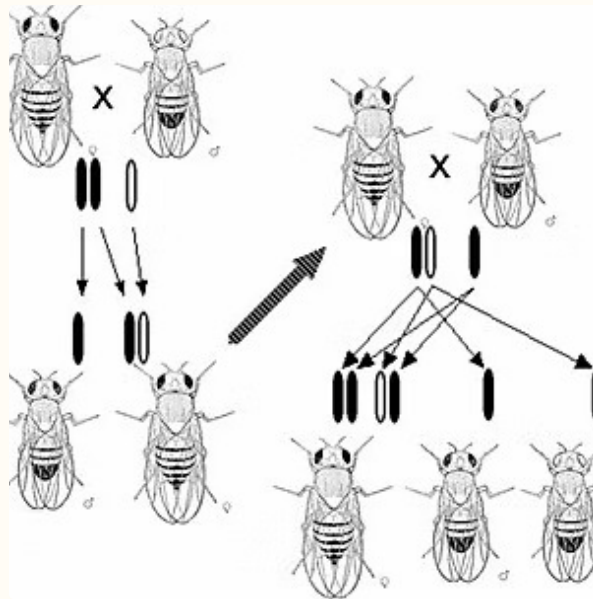
Thomas Hunt Morgan y la Genética Cromosómica (1910)

En la Universidad de Columbia, Thomas Hunt Morgan y su equipo revolucionaron la genética usando un organismo modelo humilde pero poderoso: la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*.



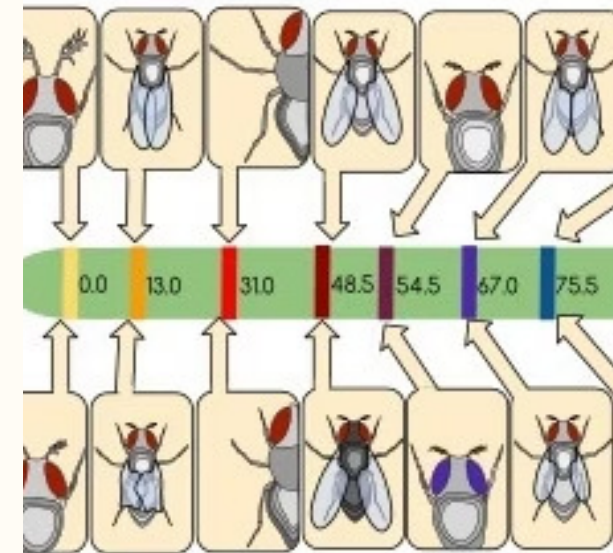
Descubrimiento de la Mutación de Ojos Blancos

Morgan identificó una mosca macho con ojos blancos (en lugar de los normales ojos rojos) y estudió cómo se heredaba esta característica, descubriendo patrones de herencia ligados al sexo.



Confirmación de la Teoría Cromosómica

Sus experimentos demostraron que los genes estaban físicamente localizados en los cromosomas, validando y expandiendo las leyes mendelianas.



Desarrollo de Mapas Genéticos

Morgan y sus estudiantes (particularmente Alfred Sturtevant) desarrollaron los primeros mapas genéticos, mostrando las posiciones relativas de los genes en los cromosomas basándose en frecuencias de recombinación.

La Doble Hélice de ADN: Watson, Crick, Wilkins y Franklin (1953)

El 25 de abril de 1953, *Nature* publicó el histórico artículo de James Watson y Francis Crick que proponía la estructura de doble hélice del ADN, uno de los descubrimientos más trascendentales en la historia de la ciencia.

La Carrera por la Estructura

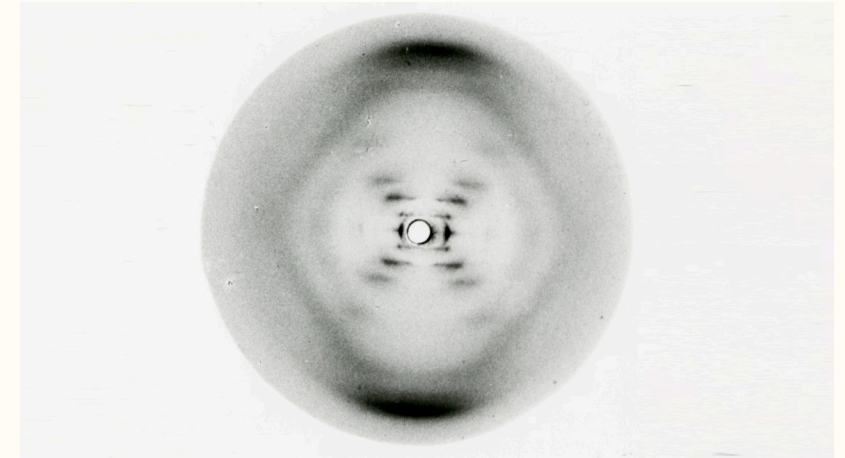
Múltiples laboratorios competían por determinar la estructura del ADN, incluyendo a Linus Pauling en Estados Unidos y el equipo del King's College en Londres.

Contribución Crucial de Rosalind Franklin

Las imágenes de difracción de rayos X de Rosalind Franklin (especialmente la famosa "**Fotografía 51**") proporcionaron evidencia experimental clave para el modelo, aunque su contribución no fue adecuadamente reconocida inicialmente.

Revolución Conceptual

La estructura de doble hélice sugirió inmediatamente un mecanismo para la replicación del material genético, explicando cómo podía copiarse fielmente la información hereditaria.



La histórica "Fotografía 51" de difracción de rayos X obtenida por Rosalind Franklin que resultó crucial para el desarrollo del modelo de doble hélice.

Watson, Crick y Wilkins recibirían el Premio Nobel en 1962.

Dogma Central de la Biología Molecular (1958–1961)

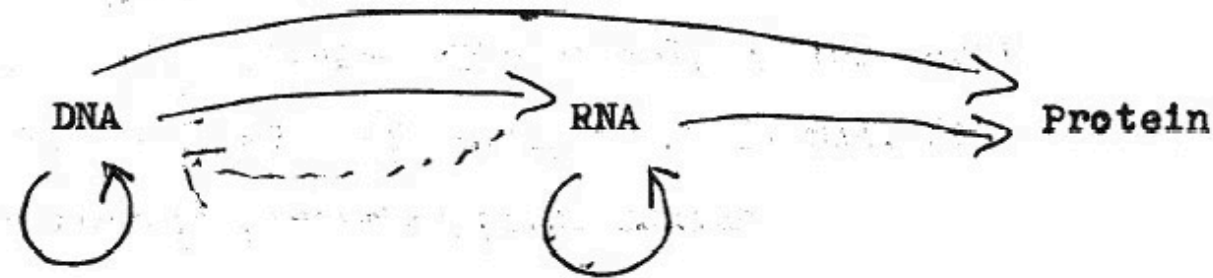
Entre 1958 y 1961, Francis Crick propuso el "Dogma Central de la Biología Molecular"

Ideas on Protein Synthesis (Oct. 1956)

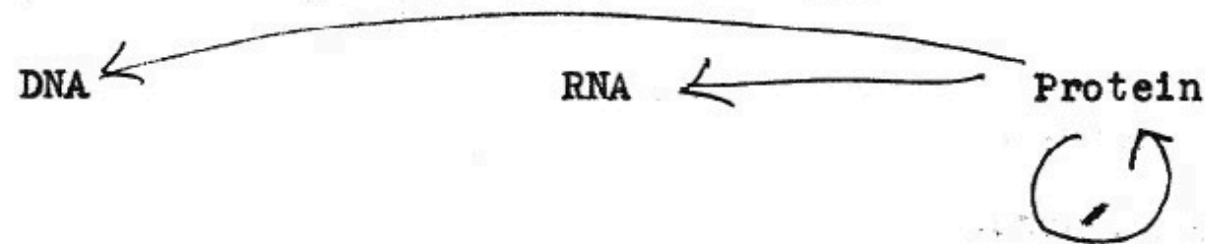
The Doctrine of the Triad.

The Central Dogma: "Once information has got into a protein it can't get out again". Information here means the sequence of the amino acid residues, or other sequences related to it.

That is, we may be able to have



but never



where the arrows show the transfer of information.

Historia del Código Genético Degenerado: Lo que los Genes nos Dicen

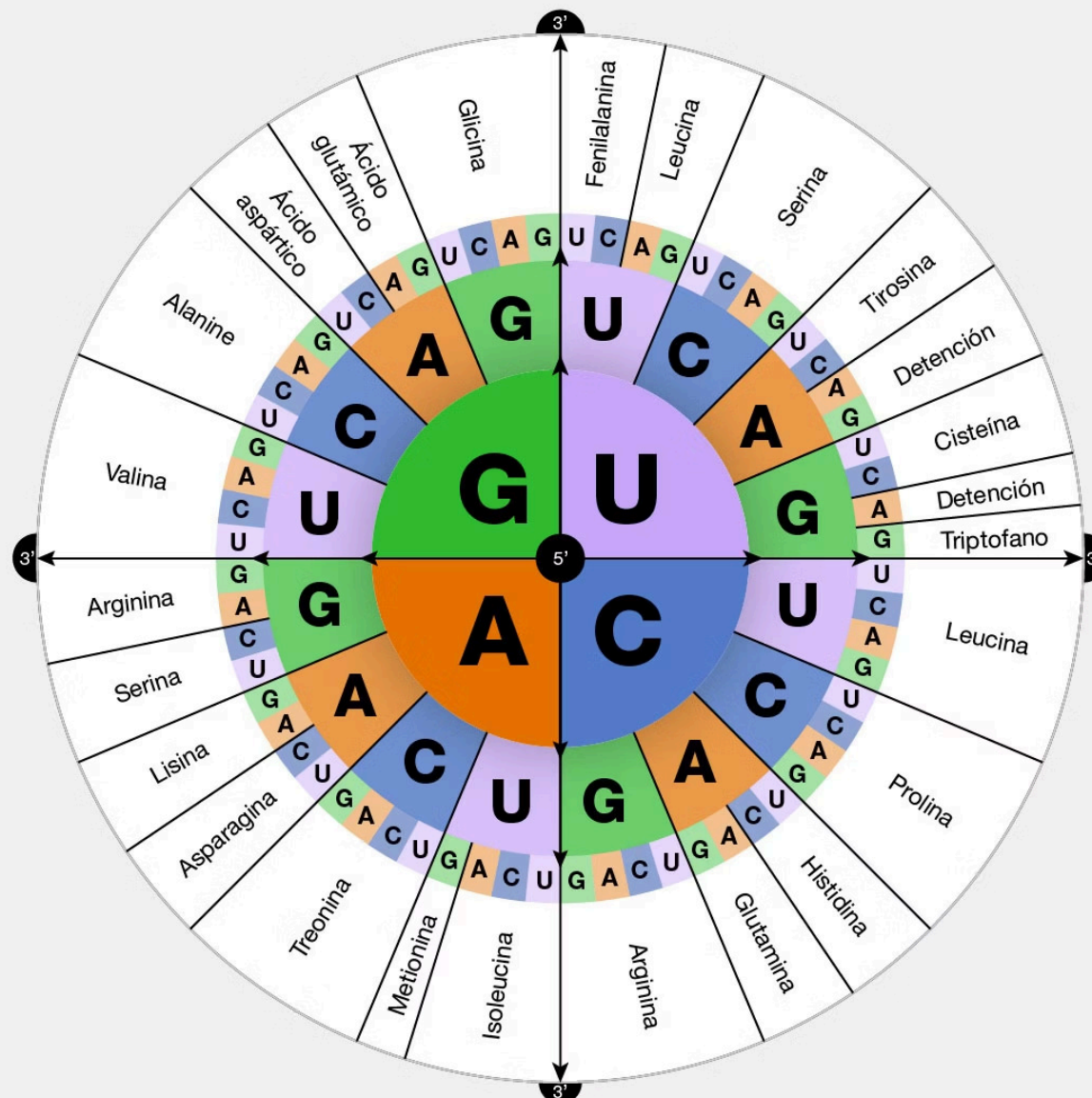
¿Qué significa "degenerado"?

Significa que **varios codones diferentes pueden especificar el mismo aminoácido**. Por ejemplo, tanto UUA como UUG codifican para Leucina. Esto proporciona cierta robustez al sistema genético frente a mutaciones puntuales.

La Tabla del Código Genético

A continuación, se presenta una tabla simplificada del código genético, mostrando cómo cada codón de tres bases se corresponde con un aminoácido específico o una señal de "stop".

Tabla del Código Genético Humano (Codones y Aminoácidos)



Técnica de Secuenciación del ADN (Sanger, 1977)

En 1977, **Frederick Sanger** nos proporcionó una herramienta asombrosa para comprender el código de la vida.



Leer el ADN Letra por Letra

Imagina un "super poder" que nos permite descifrar el guion genético, revelando la secuencia exacta de nucleótidos que componen la información de la vida.



Desentrañando el Código Secreto

Esta técnica es como la clave para abrir un libro misterioso que contiene las instrucciones fundamentales para cada organismo, un verdadero avance en la genética.



Amplificación y Manipulación del ADN (PCR, 1983)



La "Fotocopiadora" Molecular

En 1983, Kary Mullis inventó la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), una técnica revolucionaria que permite producir millones de copias de un fragmento específico de ADN en cuestión de horas.

Principio

La PCR imita el proceso natural de replicación del ADN utilizando ciclos de calentamiento y enfriamiento para separar y duplicar las hebras de ADN.

Aplicaciones

Diagnóstico médico, análisis forense, investigación básica, arqueología molecular y muchas otras disciplinas se transformaron gracias a esta técnica.

Impacto

Mullis recibió el Premio Nobel en 1993 por este descubrimiento que democratizó el acceso al análisis genético y aceleró dramáticamente el ritmo de la investigación genómica.

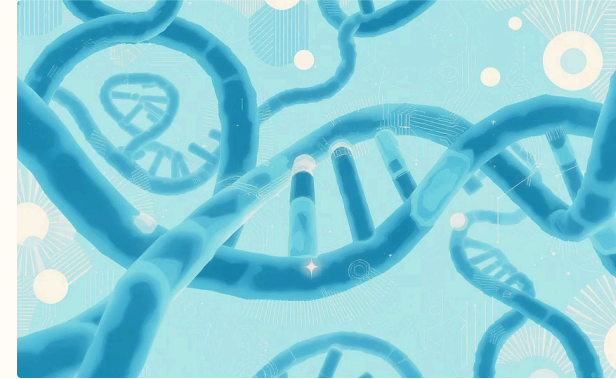
Hitos en Diagnóstico Genético (Décadas 1980–1990)

El Nacimiento de la Genética Clínica Moderna



Diagnóstico Prenatal

Desarrollo y refinamiento de técnicas como amniocentesis y muestreo de vellosidades coriónicas para detectar trastornos cromosómicos y genéticos antes del nacimiento.



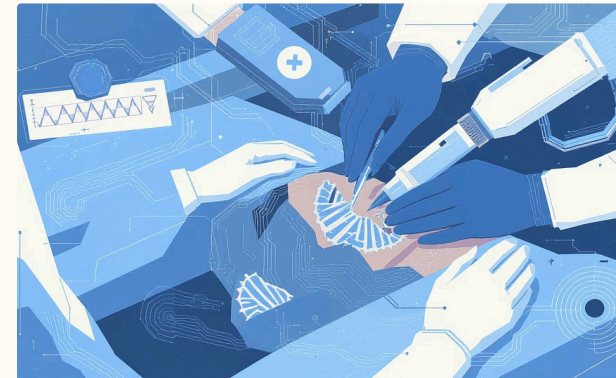
Primeros Tests Genéticos Directos

Identificación de mutaciones específicas asociadas con enfermedades como fibrosis quística, enfermedad de Huntington y distrofia muscular de Duchenne, permitiendo pruebas diagnósticas definitivas.



Creación de Departamentos Clínicos

Establecimiento de unidades de genética clínica en hospitales importantes, con especialistas en asesoramiento genético, citogenética y diagnóstico molecular.



Primeros Tratamientos Basados en Genética

Desarrollo inicial de terapias dirigidas a defectos genéticos específicos, marcando el comienzo de la medicina personalizada.

Proyecto Genoma Humano (1990–2003)

3.2B

Pares de Bases

Secuenciados completamente, revelando la "receta" genética humana

\$3B

Inversión

Presupuesto total aproximado para este proyecto internacional

20-25K

Genes

Identificados, menos de lo esperado inicialmente

La competencia entre el consorcio público internacional (**James Watson**) y la empresa privada Celera Genomics, liderada por **Craig Venter**, aceleró dramáticamente el proyecto, culminando en un anuncio conjunto en 2000 sobre un borrador inicial.



Primera Secuenciación Individual y Avances en Genómica Clínica (2007–2008)



Genoma de James Watson

En 2007, el codescubridor de la estructura del ADN se convirtió en una de las primeras personas en tener su genoma completo secuenciado individualmente, a un costo aproximado de \$1 millón de dólares.



Reducción Drástica de Costos

Las tecnologías de secuenciación de "próxima generación" comenzaron a reducir exponencialmente el costo y tiempo necesarios para secuenciar genomas completos, iniciando la carrera hacia el "genoma de \$1000".



Aplicaciones Clínicas

Hospitales y centros médicos comenzaron a implementar secuenciación genómica para diagnóstico de enfermedades raras, identificación de predisposiciones a enfermedades y caracterización molecular de tumores.



Proyecto ENCODE (2003–2012)



Objetivo Principal

Identificar todos los elementos funcionales en el genoma humano, incluyendo regiones reguladoras que controlan cuándo y dónde se activan los genes.



Hallazgos Revolucionarios

ENCODE reveló que aproximadamente el 80% del genoma humano participa en algún tipo de actividad bioquímica, desafiando el concepto de "ADN basura".



Nuevo Paradigma

El proyecto transformó nuestra comprensión del genoma de un modelo centrado en genes a uno que reconoce la importancia crucial de las regiones reguladoras.



Visualización de la compleja red de elementos reguladores del genoma descubiertos por el proyecto ENCODE, mostrando cómo las regiones no codificantes influyen en la expresión génica.

La Medicina de Precisión y el Futuro de la Genética Clínica



TERAPIA CON CÉLULAS MADRE ADULTAS



CLONACIÓN TERAPÉUTICA VS REPRODUCTIVA



DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO



EDICIÓN GENÉTICA DE EMBRIONES



FARMACOGENÓMICA



NUTRIGENÉTICA Y NUTRIGENÓMICA



DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO



WGS



WES



TERAPIA GÉNICA ENFERMEDADES COMPLEJAS



METAGENÓMICA: ESTUDIO DE MICROBIOMAS

Gene-Ethics



Un Legado Inmortal: La Obra de Suzuki en la Enseñanza de la Genética

GENE-ETHICS (1989)

Un Pilar para la Formación

Integra la genética clásica y la molecular en una síntesis clara y útil.

Claridad sin Sacrificar Rigor

Explica conceptos complejos con precisión y gran accesibilidad.

Relevancia Duradera

Su base conceptual sigue siendo vigente en la genética médica actual.

"La genética es una lente para entender la vida."