

Universidad del Sureste

Licenciatura en Medicina Humana.

Biología Molecular Clínica

“Polimorfismos De Un Solo Nucleotido”

Julio Cesar Hidalgo Albores

**Q.F.B. Alberto Alejandro Maldonado
López**

POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEOTIDO

Para iniciar, se aborda el tema de polimorfismos de un solo nucleótido ya que es fundamental porque el ADN se encuentra en el núcleo de todas las células de manera que, a su gran diversidad, es el responsable de las características propias de cada uno de los individuos. A medida que dicha diversidad queda reflejada por los marcadores moleculares conocidos comúnmente como polimorfismos. A modo que estos representan múltiples aplicaciones en la medicina de manera que es de múltiple interés médico. A su vez los polimorfismos significan (muchas formas). Dado que el polimorfismo genético, o de secuencia del ADN es en encargado de la variabilidad que existe entre los individuos de cada especie La diversidad del genoma entre especies es obvia, mientras que la diversidad del genoma dentro de una misma especie hace que cada individuo sea único e irrepetible. Esta diversidad es la responsable de fenómenos a gran escala como la evolución de las especies y de otros de trascendencia menor. De manera que los polimorfismos pueden encontrarse en las regiones codificantes del genoma (regiones que codifican para una proteína), recibiendo el nombre de (polimorfismos génicos). También podemos encontrarlos en las regiones no codificantes (regiones que no codifican para ningún producto génico, pero que pueden tener una función reguladora o simplemente estructural); entonces reciben el nombre de (polimorfismos genéticos). Por ende, cuando los polimorfismos sólo afectan a un único nucleótido (unidades monoméricas de la secuencia del ADN), se denominan SNP (single-nucleotide polymorphism). Por consiguiente, en terminología científica el polimorfismo se define como la existencia simultánea en una población de genomas con distintos alelos para un locus determinado. Los alelos son variaciones de la secuencia del ADN presente en una posición definida (locus) en un cromosoma. Consecuentemente, en una célula diploide cada locus está ocupado por dos alelos, uno de origen materno y otro de origen paterno, situados en sendos cromosomas homólogos. En cuanto a La variabilidad genética se origina ya durante el proceso de la morfogénesis, es decir, desde el cigoto, durante el desarrollo de los tejidos, transformación en órganos y también durante la vida del individuo. También hay que tener en cuenta que existen numerosos mecanismos moleculares bien conocidos que pueden originar los polimorfismos, como la recombinación homóloga, la segregación de cromosomas, las mutaciones, las duplicaciones y las transposiciones. La causa última de la existencia de los polimorfismos es la mutación del ADN. Aunque no está muy claro el uso de los términos mutación

y polimorfismo, el término mutación se suele atribuir a situaciones poco frecuentes y que están asociadas a una patología, mientras que el término polimorfismo se asocia a una variación común en una población más o menos estable y no es causa directa de ninguna patología. De modo que cualquiera de estas variaciones puede tener lugar en células germinales o reproductoras, con lo que se transmitirá a la descendencia, dando lugar, en el peor de los casos, a lo que conocemos como enfermedades congénitas. Cuando los polimorfismos afectan a las células somáticas, las células no reproductoras no se transmiten a la descendencia, es decir, no son hereditarias. Lo mismo ocurre con los polimorfismos fisiológicos que no se asocian a una patología son de interés en estudios familiares y en la identificación de individuos, así como en investigaciones criminales o biológicas de paternidad. También son de interés en la expresión diferencial de proteínas fisiológicas y para el análisis de ligamiento que conduce al mapeo genético. Los polimorfismos patológicos asociados a una patología son de interés en el mundo de la medicina para el diagnóstico pre sintomático y prenatal de enfermedades génicas, para la detección de individuos portadores o para determinar la compatibilidad en trasplantes.

Por esta razón Los polimorfismos pueden tener distinta trascendencia desde el punto de vista funcional, dependiendo de si afectan a una región codificante del genoma, a una región reguladora o a una región no codificante. También cabe destacar los polimorfismos en regiones codificantes reciben el nombre de (polimorfismos génicos). Esta clase de polimorfismos pueden tener o no un efecto sobre el fenotipo. Los polimorfismos génicos, sin efecto fenotípico, son los más comunes y son los responsables de la diversidad genética normal entre individuos (p. ej., los polimorfismos existentes en proteínas plasmáticas como las inmunoglobulinas). Pero cuando un polimorfismo génico (es decir, que afecta a una región del ADN codificante) da como resultado una alteración fenotípica, en la mayoría de los casos es perjudicial, ya que puede modificar las características bioquímicas, fisiológicas e incluso morfológicas de la célula, pudiendo originar procesos patológicos. Sólo en casos excepcionales, esta variación o mutación puede ser beneficiosa, dando lugar a una ventaja adaptativa al individuo, siendo éste el motor de la evolución de las especies. Cuando los polimorfismos con alteración del fenotipo, pero que no influyen a la susceptibilidad a enfermedades, determinan las características diferenciales entre los individuos de una misma especie, como la estatura, el color del pelo y de los ojos, el grupo sanguíneo, etc. De manera que los polimorfismos que generan variaciones fenotípicas pueden

influir de forma leve en la susceptibilidad a presentar distintas enfermedades. Existen polimorfismos con alteraciones fenotípicas que dan origen a la aparición de un proceso patológico, originando lo que conocemos como enfermedades genéticas. Por otro lado, existen, aunque en muy baja frecuencia, los polimorfismos en regiones génicas no codificantes, denominados (polimorfismos genéticos). Son los polimorfismos que existen en estas regiones del gen que no codifican para un determinado producto génico, como las regiones reguladoras y los intrones. Aunque no codifiquen para un producto génico concreto, dependiendo de la función que ejercen pueden afectar a la expresión de una determinada proteína, dando origen a una alteración funcional. La mayor parte de las mutaciones del genoma tienen lugar en las regiones más abundantes del ADN. Son regiones que no codifican ninguna proteína y no tienen ninguna función especial conocida. Consecuentemente, no dan ningún tipo de alteración fenotípica, pero son de un gran interés para la búsqueda de genes relacionados con enfermedades y para la identificación genética de individuos. Estas regiones son las responsables de la exclusividad del perfil genético de un individuo. Éstos son los polimorfismos que se utilizan para la identificación de individuos y que han dado lugar al término conocido como huella genética. Por otro lado, las detecciones de los polimorfismos existen distintas técnicas. La forma más directa es la secuenciación del ADN, pero debido a su complejidad se utilizan otras técnicas mucho más simples y rápidas, como el análisis de los RFLP (polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción) y los VNTR (polimorfismos en el número de repeticiones en tándem). Los RFLP se basan en la detección de aquellas variaciones de secuencia del ADN, que tienen como consecuencia un cambio en una diana de restricción. Una diana de restricción es aquella región conocida del genoma que se puede «cortar» con unas proteínas conocidas con el nombre de enzimas de restricción y que realizan la función de (tijeras). Los fragmentos que se obtienen, mediante estas enzimas de restricción, serán de diferente tamaño en función de los alelos que presente. Estos fragmentos de ADN representan la diversidad del genoma dentro de una población. Se han detectado un gran número de RFLP en el genoma humano, adquiriendo el carácter de marcadores genéticos, que tienen múltiples aplicaciones que veremos más adelante. Un ejemplo de estos marcadores es el polimorfismo en un solo nucleótido del gen de la betaglobina, lo que permite el diagnóstico prenatal de la anemia falciforme. Por otro lado, los VNTR son regiones de ADN repetitivo, también no codificante, son repeticiones en tándem

conocidos como ADN satélite, mini satélite o micro satélite, en función de su tamaño. Son polimorfismos en los que el número de repeticiones en tándem es variable. Estos marcadores proporcionan mucha información para el análisis de ligamiento genético, como los mapas genéticos, y para la identificación de individuos en pruebas forenses y de paternidad. los polimorfismos se pueden utilizar médicamente para la detección de la susceptibilidad frente a procesos patológicos, especialmente en la prevención de enfermedades complejas. las aplicaciones de los polimorfismos son numerosas tanto en la investigación básica como en la aplicación clínica.

Conclusiones

Gracias al análisis de estos marcadores genéticos, el conocimiento de las enfermedades genéticas cada vez es mayor. En el futuro se pretende disponer de más marcadores genéticos para detectar precozmente alteraciones en genes que pueden desarrollar una enfermedad. Se trata de buscar un perfil genético que permita identificar las enfermedades a las que podemos estar predispuestos a presentar. Esta detección precoz permitirá realizar una medicina predictiva y tomar medidas terapéuticas para disminuir e incluso eliminar el riesgo de determinadas enfermedades.

Bibliografía

De Interés, C., Antonio, M., & Caratachea, C. (s/f). *Aproximadamente el 99.9% de la secuencia del ADN de dos individuos diferentes es la misma. Una proporción significativa de las diferencias encontradas en los individuos, es decir, sus diferencias fenotípicas y/o susceptibilidades a ciertas enfermedades, radica en el 0.1% de variación; a este tipo de variaciones genéticas se les conoce como polimorfismos genéticos, los cuales representan diferen-*. Medigraphic.com. Recuperado el 27 de mayo de 2023, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2007/in073h.pdf>

Hernández-Romano, J., Martínez-Barnetche, J., & Valverde-Garduño, V. (2009). Polimorfismos reguladores y su participación en la patogenia de enfermedades complejas en la era posgenómica. *Salud publica de Mexico*, 51, s455–s462.
<https://doi.org/10.1590/s0036-36342009000900011>

Ramírez-Bello, J., Jiménez-Morales, M., & Bello, J. R. (s/f). *Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales*. Org.mx. Recuperado el 27 de mayo de 2023, de https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_238-250.pdf