



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina

**Materia:
BIOLOGIA MOLECULAR CLINICA**

Polimorfismos de un solo nucleótido

Q.F.B. ALBERTO ALEJANDRO MALDONADO LÓPEZ

Arturo Pedro Emanuel Alvarado Martínez

**Lugar y fecha
Comitán de Domínguez Chiapas a 27/05/2023.**

Polimorfismos de un solo nucleótido

Uno de los grandes logros fue aprender a determinar la secuencia de bases de un fragmento de ADN. Más adelante aportaron las bases tecnológicas que revolucionaron esta disciplina, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Apoyados en estas y otras técnicas, científicos estadounidenses iniciaron en 1990 el Proyecto del Genoma Humano, cuyo objetivo era descifrar su secuencia completa.

En el año 2001 y con la ayuda de Alemania, Canadá, Francia, Reino Unido y Japón, se publicó el primer borrador de la secuencia del genoma humano en 2003, se presentó un nuevo borrador que contenía el 99% de la secuencia del genoma. Por este proyecto se conoce que el genoma humano contiene entre 30,000 y 35,000 genes, lejos de los 100,000 postulados en un principio, también que sólo alrededor del 5% participa en la codificación de información, mientras que la función del resto es hasta ahora desconocida. Por otra parte, se reveló la existencia de aproximadamente 10 millones de polimorfismos de nucleótido sencillo (PNS o SNP).

La variabilidad fenotípica de cada individuo, así como la susceptibilidad o la resistencia individual a distintas enfermedades esta implicada principalmente en los SNP y en menor grado a inserciones, deleciones, secuencias repetidas y/o rearrreglos cromosómicos, debido a que el genoma humano no es una estructura pasiva. Estos cambios en el ADN son llamados mutaciones, los cuales pueden ser originados por errores en los mecanismos de replicación y reparación del DNA, así como por factores ambientales.

Hay mutaciones que dan lugar a lo que se conoce como polimorfismos, los cuales proveen variación alélica entre individuos y diversidad de la misma especie. Un polimorfismo es considerado como tal cuando la frecuencia de uno de sus alelos en la población es superior al 1%. Hay varios tipos de polimorfismos (inserciones, deleciones, cambios en el número de secuencias repetidas), pero los más frecuentes son los SNP's.

La gran mayoría de los SNP's tienen dos alelos los cuales están representados por una sustitución de base por otra. En las poblaciones, este tipo de alelos se clasifican en alelo principal o "silvestre" y alelo raro o mutante, clasificación basada en la frecuencia observada en las poblaciones.

Debido a que los humanos son

diploides, un individuo puede tener uno de tres genotipos: homocigoto para el alelo más frecuente, heterocigoto, u homocigoto para el alelo menos frecuente. Se describe que los SNP's se presentan uno cada 200 pares de bases en el genoma humano.

Los SNP's pueden estar presentes en regiones codificantes y provocar un cambio en un aminoácido; a este tipo de SNP's les conoce como "no sinónimos". Puesto que este tipo de SNP's afecta directamente la función de la proteína, muchos investigadores han centrado su atención en estudios de asociación genética en este tipo de variaciones. Otro tipo de SNP's son los llamados "sinónimos" (o silenciosos) los cuales no alteran la conformación del gen; sin embargo, se ha descrito que algunos de estos polimorfismos pueden tener consecuencias funcionales por algún tipo de mecanismo aún desconocido.

Otro tipo de polimorfismos son los de secuencias repetidas, con una mayor aplicación en el diagnóstico genético y son conocidos como VNTRminisatélites y VNTR-microsatélites o STR (del inglés, short tandem repeats). En ambos casos presentan un número variable de repeticiones en tándem (VNTR del inglés, variable number of tandem repeats). La singularidad más especial de este tipo de polimorfismos está en que cada loci puede presentar muchos alelos distintos (tantos como repeticiones), sin embargo, presentan el inconveniente de que no están distribuidos por todo el genoma y sólo pueden ser utilizados en el diagnóstico de un número muy reducido de enfermedades.

El estudio de los polimorfismos tiene muchas aplicaciones en medicina, investigaciones biológicas y procesos jurídicos. En algunos casos las enfermedades genéticas pueden ser causadas por polimorfismos. De esta forma, los investigadores pueden usar los polimorfismos como marcadores de ciertas enfermedades, por ejemplo, si el presentar ciertos polimorfismos puede ser causal de riesgo para el desarrollo o progresión de alguna enfermedad. Los polimorfismos localizados cerca de un "gen candidato" pueden ser usados para hallar el gen por sí mismo a través de un mapeo genético.

Los polimorfismos genéticos pueden ser usados como marcadores para ayudar a esclarecer ciertos patrones y/o procesos biológicos; además, pueden establecer parentescos. También se puede determinar la cantidad de entrecruzamiento entre diferentes grupos de la misma especie (flujogenético), y la información ser usada para identificar poblaciones únicas, potencialmente importante para la sobrevivencia de la especie.

Los estudios de asociación permiten identificar genes relacionados con distintas enfermedades, a partir de esto han surgido pruebas directas e indirectas para el estudio de genes candidatos. En un estudio de prueba directa, el supuesto SNP responsable de una enfermedad es genotipificado directamente. Los estudios indirectos de asociación genética difieren de las pruebas directas porque el estudio de los SNP's no son probados directamente, pues este tipo de estudios se basa en un análisis de ligamiento genético el cual utiliza "marcadores neutrales", y no hace predicciones sobre la localización del gen responsable de la enfermedad en estudio. Los estudios de asociación indirecta son más frecuentes en estudios de casos-control.

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 28 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 28 de mayo de 2023, de http://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_238-250.pdf