

Universidad del Sureste

Licenciatura en Medicina Humana

Materia:

Biología molecular clínica

Docente:

M.A.C. Alberto Alejandro Maldonado

Alumno:

Minerva Patricia Reveles Avalos

Semestre y grupo:

8 "B"

**Comitán de Domínguez, Chiapas a; 27DE MAYO
de 2023.**

Polimorfismos de un solo nucleótido

Introducción

El ADN se encuentra en el núcleo de todas las células y, debido a su gran diversidad, es el responsable de las características propias de cada individuo. Esta diversidad queda reflejada por marcadores moleculares conocidos como polimorfismos.

Polimorfismo significa literalmente “muchas formas”. Así pues, el polimorfismo genético, cromosómico o de secuencia del ADN es el responsable de la gran variabilidad existente entre los individuos de una misma 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 pero no menos importantes como las características diferenciales entre individuos de una misma especie.

Cuando los polimorfismos sólo afectan a un único nucleótido (unidades monoméricas de la secuencia del ADN), se denominan SNP (single-nucleotide polymorphism). 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 presentes 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.

Polimorfismos De Nucleótido Sencillo (Snp)

Los polimorfismos se distinguen terminológicamente de las mutaciones por su frecuencia. Las diferentes formas de los polimorfismos son más frecuentes que las mutaciones, esto es, en una frecuencia mayor al 1%. 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. Actualmente, en el “dbSNP” se han catalogado más de 9 millones de variantes en la secuencia de ADN. Asimismo, existen variaciones funcionales que pueden producir alguna enfermedad o susceptibilidad a ésta, pueden estar localizados en la región promotora del gen, influenciando la actividad transcripcional del gen, en intrones, en sitios de “splicing” o en regiones intragénicas. Otro tipo de SNP’s son los llamados “sinónimos” 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.

Polimorfismos De Secuencias Repetidas

Otro tipo de polimorfismos son los de secuencias repetidas, con una mayor aplicación en el diagnóstico genético y son conocidos como VNTR minisatélites y VNTR-microsatélites o STR. En ambos casos presentan un número variable de repeticiones en tándem. Los minisatélites son loci que corresponden a secuencias de ADN de unas pocas decenas de nucleótidos repetidas en tándem. El número de dichas repeticiones varía de cromosoma a cromosoma, de forma que en un cromosoma el número de repeticiones en tándem puede ser de 10, en otro de 15, en otro de 22, etc. La singularidad más especial de este tipo de polimorfismos está en que cada loci puede presentar muchos alelos distintos, 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. Los VNTR-minisatélites han encontrado su máxima aplicación en la determinación de la paternidad y en los protocolos de identificación genética en el ámbito judicial. Cuando se habla de huellas dactilares del ADN se está hablando de este tipo de polimorfismo. Los VNTR-microsatélites son por excelencia los polimorfismos anónimos utilizados en el diagnóstico genético.

Aplicación De Los Polimorfismos

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. En este proceso el investigador está en búsqueda de polimorfismos que son heredados junto con la enfermedad, tratando de delimitar estos polimorfismos en regiones más y más pequeñas del cromosoma. 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, y la información ser usada para identificar poblaciones únicas, potencialmente importante para la sobrevivencia de la especie.

Snps Y Estudios De Asociación A Enfermedades

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. El reto de este tipo de estudios es predecir o determinar a priori cuáles SNP's son los responsables del fenotipo de interés. Muchas de las veces se sospechan de un SNP, si éste es uno no sinónimo (nsSNP); es decir, si el cSNP cambia el aminoácido en la proteína del gen de interés. Los estudios indirectos de asociación genética difieren de las pruebas directas porque el estudio de los SNP's no es probado 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.

Análisis De Ligamiento

El análisis de ligamiento o escaneo genómico es un método en el cual se hace una búsqueda aleatoria en el genoma para tratar de encontrar los genes asociados a una enfermedad. Posteriormente cada miembro de la familia es genotipificado para marcadores de ADN que están esparcidos a lo largo del genoma; a partir de esto se determina cuáles marcadores son heredados más frecuentemente con la enfermedad. Los genes son identificados por separado y se determina su posición en el genoma; al aproximarse a la región del genoma identificado, el reto es encontrar las mutaciones responsables del fenotipo. Una ventaja de este método es que se pueden encontrar nuevos genes implicados en la patogénesis de la enfermedad y no se limita a la búsqueda de polimorfismos en genes que se sabe son causantes de ella. A la fecha, el desarrollo de estos estudios es vasto; entre ellos, encontramos los realizados en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica con un componente genético complejo, donde se cree que la enfermedad tiene una patogénesis autoinmune, aunque la etiología precisa se desconoce aún.

Estudios De Asociación Genética

En éstos se buscan polimorfismos individuales de genes implicados en la patogénesis de la enfermedad y, así, determinar si existe algún tipo de relación con ella, para lo que primero se deben identificar genes candidatos que se crea o se sepa son importantes en la patogénesis de una condición. Este tipo de genes pueden ser candidatos debido a un extenso estudio de la enfermedad y/o comparando los niveles de expresión génica en tejidos normales y enfermos; el siguiente paso es identificar los diferentes polimorfismos sobre el gen que pudieran estar afectando su función, y finalmente examinar si los polimorfismos elegidos ocurren más frecuentemente en individuos que tienen la enfermedad con respecto a una población control, o si este tipo de variación predice el desarrollo de la enfermedad en un estudio de cohorte.

Identificación De Polimorfismos

Para identificar factores genéticos asociados con determinado fenotipo, se busca perfeccionar las herramientas de estudio. A continuación, se mencionan algunos métodos:

La secuenciación del ADN es la prueba de oro para la detección de nuevos polimorfismos, pero resulta muy costosa, por lo que se han desarrollado diferentes métodos para realizar este tipo de escaneo.

D/TGGE: Analiza el polimorfismo a través de la estabilidad, a distintas condiciones desnaturizantes o a diferentes temperaturas del DNA amplificado. Su principal problema reside en las dificultades técnicas para mantener estables las condiciones experimentales.

SSCP: Técnica basada en el análisis del polimorfismo a través de las diferencias conformacionales de fragmentos de DNA de cadena sencilla. Las distintas conformaciones son detectables como un cambio de movilidad en geles de poliacrilamida no desnaturizante.

DHPLC: La técnica es una variante del análisis heteroduplex. En lugar de usar un gel y separar los fragmentos de ADN por electroforesis, se utilizan una resina modificada y el HPLC. Cuando se separan los fragmentos de ADN a altas temperaturas, se realinean los fragmentos y se pueden distinguir las cadenas heteroduplex de las homoduplex.

Secuenciación por hibridación: Cuando se conoce la secuencia de un fragmento de ADN, es posible colocar un juego de oligonucleótidos cortos representando el fragmento completo de ADN o "chip" de ADN. Debido a que se conoce la secuencia de los oligonucleótidos en cada posición, se puede inferir la secuencia de ADN de una prueba de ADN marcada con fluorescencia, analizando el patrón de hibridación

Hibridación: En ésta se diseñan dos pruebas alelo-específicas para hibridar a una secuencia blanco, solamente cuando éstas sean totalmente complementarias. Cuando las sondas alelo-específicas son inmovilizadas sobre un soporte, se capturan las muestras de ADN y se visualizan los eventos de hibridación detectando una marca fluorescente.

Extensión de oligonucleótidos: Prueba muy sólida y flexible de discriminación alélica. Hay tres categorías de variaciones del método, basadas en que la ADN polimerasa puede incorporar nucleósidos específicos complementarios a la secuencia del templado: a) secuenciación, b) prueba de PCR alelo-específica y c) prueba de “primer extensión” alelo-específica.

PCR en tiempo real: Método basado en la aplicación de la técnica de PCR y en la creación de dos sondas alelo-específicas, las cuales emiten una señal fluorescente al unirse al templado.

Conclusiones

El análisis de polimorfismos puede ser utilizado para detectar la predisposición de presentar una enfermedad, e incluso detectarla antes de su desarrollo. Esto es de gran interés en el diagnóstico prenatal de enfermedades congénitas. Así pues, la enfermedad de origen genético es la ilustración más obvia de una variación genética que afecta a la salud. La identificación precoz de este tipo de enfermedades puede permitir el inicio de un tratamiento preventivo y más eficaz para atenuar las manifestaciones clínicas de la enfermedad en cuestión.

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 predicativa y tomar medidas terapéuticas para disminuir e incluso eliminar el riesgo de determinadas enfermedades.

Bibliografía

1.-Marco Antonio Checa Caratachea, Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. Revista del instituto nacional de enfermedades respiratorias Ismael Cosío Villegas. Julio-septiembre 2007, Segunda Época, Vol. 20 No 3

2.-Julián Ramírez-Bello y Mayra Jiménez-Morales. Implicaciones funcionales de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes codificantes de proteínas y no codificantes en enfermedades multifactoriales. Unidad de Investigación en Enfermedades y Metabólicas, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México. Gac Med Mex. 2017;153:238-50

3.-Jesús Hernández-Romano, PhD. Jesús Martínez-Barnette, MD, PhD. Verónica Valverde-Garduño, PhD. Polimorfismos reguladores y su participación en la patogenia de enfermedades complejas en la era posgenómica. salud pública de méxico / vol. 51, suplemento 3 de 2009