

Diversidad del genoma humano: los polimorfismos

SANDRA TORRADES

Bióloga.



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. Éstos presentan múltiples aplicaciones de interés médico y social que la autora aborda en el presente trabajo.

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 irreplicable. 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.

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 estruc-

tural); entonces reciben el nombre de «polimorfismos genéticos».

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

En términos científicos, 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.

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.

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.

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 (es el caso de la mayoría de los cánceres).

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 presintomático y prenatal de enfermedades génicas, para la detección de indi-

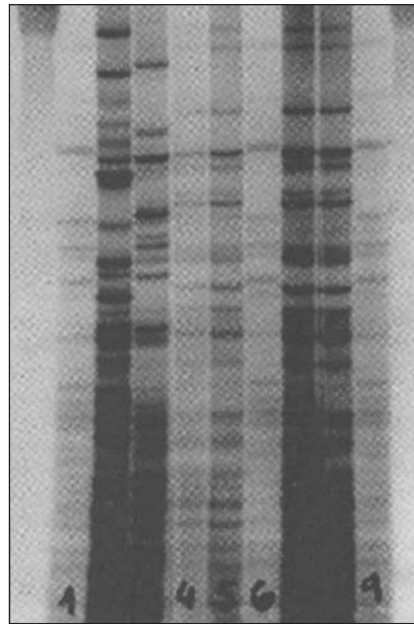


Fig. 1. Huella genética: secuencias minisatélites presentes en varios *locus* de diferentes cromosomas. Este patrón de múltiples bandas se conoce como huella genética multilocus o ADN fingerprint.

viduos portadores o para determinar la compatibilidad en trasplantes. También son de interés para definir riesgos a presentar determinadas enfermedades como Alzheimer o diabetes, y condicionar la respuesta a fármacos.

Los polimorfismos que generan variaciones fenotípicas pueden influir de forma leve en la susceptibilidad a presentar distintas enfermedades

Consecuencias funcionales

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.

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.

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.

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».

Detección de los polimorfismos

Para la detección 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, minisatélite o microsatélite, 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

Aplicaciones de los polimorfismos

Las aplicaciones de los polimorfismos son numerosas tanto en la investigación básica como en la aplicación clínica.

Los RFLP y los VNTR se utilizan para la detección de polimorfismos que no tienen efecto fenotípico, como el diagnóstico de paternidad biológica y el seguimiento de árboles genealógicos. También se utilizan en la identificación de sospechosos en procedimientos penales, por comparación con el ADN procedente de diversos restos biológicos, como la sangre, el semen, la saliva, etc. Y en la identificación *post mortem* de

individuos en casos judiciales o catástrofes.

Asimismo, se utilizan con finalidades clínicas como la identificación de biopsias, la posibilidad de trasplantes, la inestabilidad genética de tumores, etc. También se pueden utilizar médicamente para la detección de la susceptibilidad frente a procesos patológicos, especialmente en la prevención de enfermedades complejas.

Finalmente, en el caso de los polimorfismos que tienen un papel directo con la aparición de un fenotipo patológico, son de interés para realizar un diagnóstico o el estudio de los mecanismos moleculares de la enfermedad.

Los polimorfismos SNP, o de un solo nucleótido, son responsables de una gran parte de la diversidad del genoma humano. Aunque la mayoría de ellos no originan directamente enfermedades, en ocasiones se localizan muy cerca de mutaciones o polimorfismos involucrados en procesos patógenos, que los hace útiles como marcadores genéticos.

Análisis del ADN para establecer relaciones familiares

El análisis de RFLP y VNTR permite realizar el seguimiento de la herencia de determinados alelos y, de esa forma, obtener las relaciones familiares entre varias personas. Incluso se pueden realizar estudios evolutivos y antropológicos, como el seguimiento de las grandes migraciones humanas en la historia y las relaciones con los antecedentes de la especie humana.

Por otro lado, una de las grandes aplicaciones de estos estudios familiares es el estudio de relación de una determinada enfermedad genética con un polimorfismo determinado. Esta técnica se utiliza en enfermedades humanas como la fibrosis quística y la Corea de Huntington.

Huella genética

Los VNTR son secuencias repetitivas que aparecen en múltiples zonas del genoma, organizando bloques dispersos de repeticiones en tándem. Estos puntos repetitivos dispersos se pueden detectar simultáneamente en todos los *locus*

en que se encuentran mediante sonadas de ADN. Cada individuo posee una combinación única de estas secuencias repetitivas; el patrón resultante recibe el nombre de huella genética (fig. 1). Sólo los gemelos univitelinos poseen huellas indistinguibles.

La huella genética se puede utilizar en estudios para establecer relaciones de parentesco, en las pruebas de paternidad, en la identificación de recién nacidos y en casos de criminología, entre otros.

El principio básico de las huellas dactilares de ADN es muy simple. Si examinamos un número de polimorfismos suficiente, la probabilidad de que otro individuo tenga los mismos alelos en cada secuencia es extremadamente baja. El ADN dejado en la escena de un crimen, en forma de saliva, sangre, etc. puede ser tipificado por VNTR. Después se comparan los alelos de ambas muestras y, si coinciden, se implica al sospechoso.

El debate surge ante la posibilidad de que alguien más pueda tener los mismos alelos que el sospechoso incriminando, pero debido al alto grado de variabilidad en los VNTR esta posibilidad es muy pequeña, con una probabilidad de error de 10^{-9} . Debemos tener en cuenta que estas pruebas no solamente incriminan a un culpable, sino que pueden beneficiar a personas injustamente acusadas.

Se ha publicado que en aproximadamente un tercio de los casos criminales en que se ha utilizado la huella genética como método de identificación, el sospechoso ha sido puesto en libertad ya que su ADN no coincidía con el de la prueba inculpatoria.

Análisis de polimorfismos con fines diagnósticos

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. La fibrosis quística es una enfermedad que no se puede evitar pero si se detecta precozmente se pueden prevenir las infecciones o tratar la insuficiencia pancreática que agrava la enfermedad.

El futuro del análisis genómico

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.

Los *biochips* o *genochips* son el fruto de la fusión de las técnicas de biología molecular con la automatización y la informática. Esta novedosa técnica será, en el futuro, la revolución del diagnóstico molecular. Permitirá discriminar de una manera rápida y sencilla la detección de enfermedades de origen genético mediante la utilización de marcadores moleculares, entre otros. □

Bibliografía general

- Jorde LB, Carey JC, White RL. Variación genética: origen y detección. Madrid: Harcourt Brace, 1998;30-55.
- Luque J, Herráez Sánchez A. Diversidad del genoma. Madrid: Harcourt, 2001;365-88.
- Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Variación genética: polimorfismo y mutación. Barcelona: Masson, 1996; 111-35.