

# Introducción a la genética y su utilidad en el diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares: conceptos básicos y el ejemplo de la hipercolesterolemia familiar

Fernando Civeira<sup>a</sup>, José C. Rodríguez-Rey<sup>b</sup> y Miguel Pocoví<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Investigación Molecular. Hospital Universitario Miguel Servet. I+CS. Departamento de Medicina. Psiquiatría y Dermatología. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

<sup>b</sup>Departamento de Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander. Cantabria. España.

<sup>c</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. I+CS. Zaragoza. España.

Nuestro objetivo es proporcionar al clínico los conocimientos básicos para la interpretación de datos referidos a enfermedades genéticas que le sirvan de ayuda a la hora de tomar decisiones clínicas. Se hace un símil del genoma humano con una enciclopedia, la «enciclopedia de la vida», analizando como se transmite la información genética, las causas, las consecuencias y las principales reglas de nomenclatura de las mutaciones. Se discute a continuación qué mutaciones y cómo pueden contribuir a la aparición de la enfermedad cardiovascular. Por último, se describe la contribución de la genética a la mejora del diagnóstico y el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar (HF), una de las entidades en que el tratamiento hipolipemiante es eficaz y coste-efectivo. Se justifica el empleo de técnicas de detección genética a gran escala como son los biochips que analizan las principales mutaciones de los genes que originan el HF.

**Palabras clave:** Mutación génica. Genética. Nomenclatura de las mutaciones. Hipercolesterolemia familiar.

## Introduction to Genetics and Its Value in Cardiovascular Disease Diagnosis: Basic Concepts and the Example of Familial Hypercholesterolemia

The main aim of this article is to provide clinicians with the basic knowledge needed to interpret data on genetic disorders that may be relevant to clinical decision-making. The human genome is likened to an encyclopedia, “The encyclopedia of life”, which is used to explain how genetic information is transmitted and to describe the causes and consequences of mutations, along with the main rules used for naming them. There follows a discussion of which mutations can contribute to the development of cardiovascular disease and how they do so. Finally, there is a description of how genetics has contributed to improvements in the diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia, one of the conditions in which lipid-lowering therapy is efficacious and cost-effective. In addition, there is an explanation of how large-scale genetic assays, such as biochips, are used for detecting the principle mutations found in the genes responsible for familial hypercholesterolemia.

**Key words:** Gene mutation. Genetics. Mutation nomenclature. Familial hypercholesterolemia.

## EL GENOMA HUMANO

El símil más utilizado para describir el genoma humano, cuya secuencia se publicó por primera vez en 2001<sup>1,2</sup>, es el de una enciclopedia<sup>3</sup>. La “enciclo-

pedia de la vida” consta de 44 volúmenes (dos copias de cada uno de los 22 cromosomas denominados autosomas) y dos volúmenes adicionales, los cromosomas sexuales (dos copias del X en las mujeres y XY en los varones) lo que hace un total de 46 tomos.

El alfabeto utilizado en el genoma humano tiene solamente 4 letras, o bases: adenina A, guanina G (purínicas), timina T y citosina C (primidínicas). El número total de letras del genoma humano (genoma diploide) es 3.000 millones y una parte de las letras se encuentran agrupadas en capítulos (los genes). Como si de un libro secreto se tratase, los capítulos no son uniformes. Las zonas que poseen

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a las ayudas de los proyectos: FIS PI06/0365, PI06/1068, RTIC C06/01 (RECAVA), CIBERER y SAF2005-07042.

Correspondencia: Dr. M. Pocoví.  
Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza.  
P. Cerbuna, 12. 50009 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: mpocovi@unizar.es

## ABREVIATURAS

apoB: apolipoproteína B.  
EC: enfermedad cardiovascular.  
HAD: hipercolesterolemias autosómicas dominantes.  
HF: hipercolesterolemia familiar.  
LDL: lipoproteínas de baja densidad.  
LDLR: gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad.  
PCSK9: gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.  
PIC: complejo de preiniciación.  
SNP: polimorfismo de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphism*).

«significado» (los exones, que suponen un 1-2% del total de la enciclopedia) están separadas por zonas que carecen de él (los intrones), que constituyen alrededor del 25% del total. Entre los capítulos hay grandes áreas (un 75% del total de la enciclopedia) cuyo significado se desconoce (zonas intergénicas); estas zonas son las más numerosas.

Las zonas de los capítulos de la enciclopedia que poseen «significado» (los exones) se traducen a otro lenguaje formado por veinte palabras diferentes (aminoácidos) que dan lugar a frases (las proteínas). Las palabras de este nuevo lenguaje son el resultado de traducir combinaciones de tres letras del lenguaje original (codones). Algunas combinaciones de tres letras codifican la misma palabra, por eso decimos que el código genético es degenerado. Existen señales mediante combinaciones de letras que indican dónde empiezan (ATG) las frases (codón de iniciación [*start codon*]) y tres combinaciones de letras (TGA, TAG y TAA) que marcan dónde terminan (codón de parada [*stop codon*]).

En la actualidad la enciclopedia no tiene un índice completo, es decir, no conocemos todos los genes, sino uno parcial. Algunos capítulos todavía no están localizados y, por lo tanto, carecen de un título. Como en una enciclopedia en la que algunos capítulos carecen de título, existen zonas que con gran probabilidad son genes pero cuyas identidad y función todavía son desconocidas. Nuestro genoma, según el Human Genome Project, podría tener unos 30.000 genes que podrían dar lugar a la síntesis de hasta 100.000 proteínas diferentes.

## TRANSMISIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

Cada capítulo de nuestra «enciclopedia» se copia y se transmite de célula a célula y de generación en

generación. Durante la realización de las copias se pueden producir errores (mutaciones) en la secuencia del ADN, entre los que podemos encontrar pequeñas y grandes inserciones y deleciones. Estos errores se transmiten en las sucesivas reproducciones de la enciclopedia (transmisión a la descendencia)<sup>4</sup>. Aunque el 99,9% del genoma humano es idéntico en todos los individuos, hay cierta variabilidad como consecuencia de los procesos mencionados. Se produce aproximadamente un cambio de letra, lo que denominamos polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) cada 1.000 letras, pares de bases (pb). Por lo tanto, hay cerca de 3 millones de SNPs en todo el genoma que explicarían la mayor parte de la variabilidad interindividual.

Los SNP son, en gran medida, la causa de la variabilidad genética interindividual observada. Se pueden distinguir varios tipos de SNP: los rSNP (aleatorios [*random*]) son los que están situados en la zona silenciosa del genoma y representan el 90% del total; los gSNP (gen asociado), que podrían influir en el control de los genes, supondrían cerca de 1 millón, y los cSNP (de codón), que se encuentran en zonas codificantes y a menudo influyen en la función del gen. El SNP Consortium ha anotado 1,7 millones. Se ha podido relacionar algunos de estos cambios (se han anotado unos 80.000 en la base de datos de la Universidad de Cardiff: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>) con alguna enfermedad, pero el efecto de la mayoría es totalmente desconocido e impredecible.

## TRASCRIPTIÓN DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

El ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico posee dos tipos de secuencias, las que llevan información para la síntesis de proteínas (genes) y las que no conducen a la síntesis de una molécula activa de ácido ribonucleico (ARN) o proteína (regiones intergénicas). Éstas podrían desempeñar funciones muy variadas: funciones estructurales en el cromosoma, empaquetamiento del ADN, de organización de la cromatina dentro del núcleo, o incluso de regulación de la expresión génica.

Por su parte, los genes dan lugar a los transcritos de ARN, un proceso en el que interviene la enzima ARN polimerasa. La molécula de ARN sintetizada puede tener sus propias funciones (ARN de transferencia [ARNt], ribosómicos [ARNr] y micro-ARN), pero en muchos casos es necesaria la traducción a proteína para que sea funcional. Como ya se ha comentado, la mayoría de los genes estructurales de los organismos eucariotas están organizados en regiones codificantes interrumpidas por secuencias no codificantes llamadas intrones (fig. 1).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019617>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019617>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)