

Genética molecular en dermatología

O. Dereure

Gracias a la utilización intensiva de las técnicas de biología molecular por parte de los equipos de investigación especializados, se ha identificado la mayor parte de las genodermatosis desde el punto de vista genético, pero aún se deben establecer las relaciones genotipo/fenotipo en numerosos casos. Las diversas categorías de epidermólisis ampullosa, los trastornos de la queratinización, las alteraciones pigmentarias, las afecciones preneoplásicas, las displasias epidérmicas y del pelo, así como numerosas enfermedades metabólicas se han beneficiado en gran medida de estos estudios moleculares, lo que ha permitido auténticos avances en la comprensión de los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos en un gran número de casos, así como también revisar ciertas clasificaciones nosológicas antiguas. En otros casos, las consecuencias de las mutaciones demostradas siguen siendo un misterio en lo referente a las modificaciones funcionales de las proteínas correspondientes. Además, las relaciones genotipo/fenotipo sólo comienzan a precisarse en casos concretos, aunque se trata de un gran desafío para el futuro. A pesar de estos avances, que a menudo son rápidos e impresionantes, las aplicaciones terapéuticas aún están por desarrollar en gran parte, sobre todo en lo referente a la terapia génica.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Genética; Dermatología; Mutaciones; Genodermatosis

Plan

■ Introducción	1
■ Reseña de las reglas básicas de la genética	1
■ Genética molecular de las genodermatosis	2
Generalidades y técnicas de descodificación de las genodermatosis	2
Clasificación molecular	3
Diagnóstico molecular: técnicas, estrategias e interés	10
Preguntas pendientes	10
■ Terapia génica	11
■ Consulta y consejo genéticos	11

■ Introducción

La utilización de técnicas de biología molecular ha permitido una progresión exponencial de la comprensión de las bases genéticas de la gran mayoría de las genodermatosis, gracias a una colaboración muy fructífera entre los clínicos y los equipos de investigación especializados [1, 2]. Sólo algunas enfermedades cutáneas transmisibles han escapado al análisis molecular, aunque aún queda por realizar un gran trabajo para comprender mejor las relaciones fisiopatológicas existentes entre las anomalías genéticas descubiertas y el fenotipo patológico, unas relaciones que además permitirán en muchos

casos aclarar los procesos fisiológicos que intervienen en la piel normal. Las relaciones entre el perfil mutacional y el fenotipo patológico más o menos grave también están por definir en muchos casos, con todas las implicaciones pronósticas subyacentes. El desarrollo de la proteómica, que toma de forma progresiva el relevo del estudio de los ácidos nucleicos, tal vez permitirá responder a estas preguntas primordiales. El análisis que se presenta a continuación no pretende ser exhaustivo en un ámbito tan complejo y evolutivo, sino ofrecer una perspectiva (necesariamente sucinta) de los principales datos actuales sobre las bases genéticas de las distintas genodermatosis.

■ Reseña de las reglas básicas de la genética

La genética es el estudio de la transmisión de los caracteres y, en sentido más amplio, el análisis de la estructura, del funcionamiento y de la disfunción del genoma y de las relaciones genotipo/fenotipo. Por tanto, su campo de investigación es muy extenso, en la medida en la que numerosas disfunciones celulares se relacionan con alteraciones del funcionamiento del material genético, incluidas enfermedades somáticas como las neoplasias. Aunque la genética no sólo se centra en las afecciones y los caracteres transmisibles, son estos dos ámbitos los que constituyen su base

«histórica» y los que han permitido la descripción de las reglas de transmisión bastante simples que determinan la expresión de los caracteres fenotípicos normales y patológicos. Se definen caracteres denominados «dominantes» y otros «recesivos», en función de que aparecen o no en cada generación. En términos «moleculares», estos caracteres se relacionan con la presencia de proteínas codificadas por genes existentes en varias versiones más o menos divergentes (los alelos). Existen dos copias de cada gen, en forma de dos alelos, en cada célula. Cada uno de los alelos se encuentra en uno de los cromosomas de un mismo par de cromosomas homólogos y proviene del padre o de la madre de la persona. Un carácter es dominante si puede expresarse incluso cuando el alelo correspondiente se encuentra en el estado heterocigótico, mientras que es recesivo cuando aparece si y sólo si el alelo correspondiente se encuentra en el estado homocigótico en ambos cromosomas (en los demás casos, no aparece, al estar «inhibido» por el otro alelo, que por tanto es dominante). El carácter dominante de un alelo sobre otro puede explicarse por distintos mecanismos: «extinción» de la expresión del alelo recesivo por la proteína codificada por el alelo dominante cuando aquella es un factor de transcripción, mayor afinidad por el sustrato o actividad catalítica de la proteína dominante en el caso de una enzima, mayor estabilidad del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) o de la proteína causante de un simple efecto cuantitativo, región promotora activa de forma constitutiva, etc. Estos conceptos de dominancia/recesividad sirven tanto para los caracteres normales como para los patológicos y permiten definir una transmisión autosómica dominante, autosómica recesiva, así como ligada al cromosoma X (por lo general, recesiva) de un carácter fenotípico, en función de que el gen correspondiente se sitúe en un autosoma o en el cromosoma X. Por tanto, la transmisión de los caracteres de generación en generación puede determinarse según un modelo que sigue unas leyes simples basadas en las probabilidades, donde la aparición de los gametos es un fenómeno por completo aleatorio. Los principales modelos de transmisión de un carácter único (en la mayoría de las ocasiones, determinado por un gen único que puede existir en forma de distintos alelos, unos de ellos dominantes y otros recesivos) se ilustran en la **Figura 1**. También pueden existir modelos con dos o tres caracteres, pero dependen más de la existencia de un ligamiento entre los mismos (transmisión no independiente por «bloques» de caracteres, de modo que los alelos se encuentran, por ejemplo, en el mismo cromosoma en forma de un «haplotipo»), fenómeno moderado por la posibilidad de una recombinación genética entre los alelos, por ejemplo por intercambio de material genético durante la meiosis entre dos cromosomas homólogos (intercambios que son más probables si los alelos se encuentran alejados en el cromosoma).

Por otra parte, algunas enfermedades transmisibles de modo genético se relacionan con anomalías de un gen preciso y único: se denominan monogénicas y las reglas de transmisión siguen el modelo de un carácter con un modo de transmisión variable, en función de que el alelo patológico sea dominante o no. Por desgracia, este caso simple no siempre es aplicable, y la transmisión de algunos fenotipos patológicos no sigue aparentemente estas leyes denominadas «mendelianas» simples, con porcentajes de personas afectadas que son (muy) diferentes de las cifras esperadas en el cuadro de una herencia monogénica. En tal caso, la transmisión es, o bien monogénica, pero afectada por una penetrancia o una expresividad variable del alelo patológico (como en la neurofibromatosis de tipo 1), o bien denominada «poligénica» según la hipótesis por la que el fenotipo patológico se relaciona con la interacción de varias proteínas anómalas o al menos variantes y, por tanto,

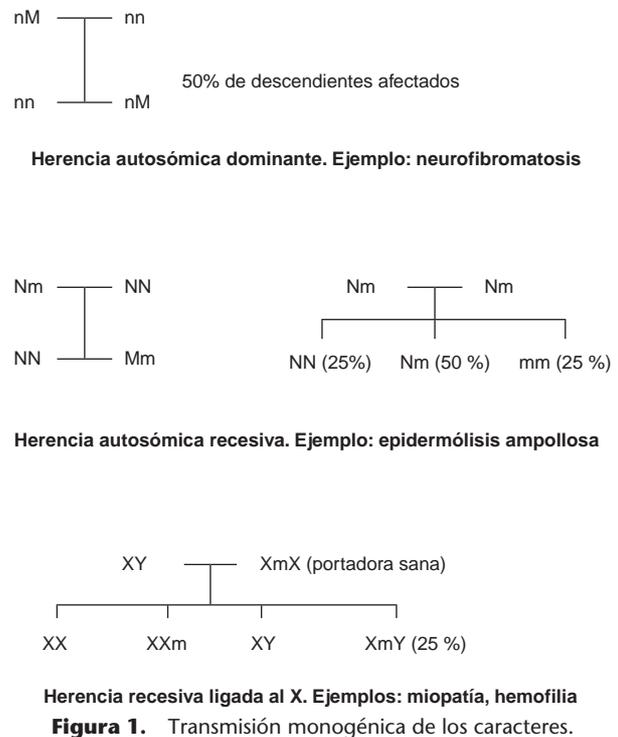


Figura 1. Transmisión monogénica de los caracteres.

de varios genes (como en la psoriasis), o bien, por último, de naturaleza mitocondrial. La determinación del modo de transmisión del locus o loci asociado(s) a la transmisión de una enfermedad y, finalmente, del gen responsable según las estrategias expuestas en el artículo «Biologie moléculaire» representa, sin duda, un compromiso fundamental en términos de genética médica, tanto para la comprensión de la enfermedad (y, por tanto, de su tratamiento específico) como para el consejo genético.

■ Genética molecular de las genodermatosis ^[1, 2]

Generalidades y técnicas de descodificación de las genodermatosis

Las genodermatosis se encuentran entre las primeras enfermedades genéticas donde se han aplicado programas sistemáticos de investigación desde que se pusieron a punto las herramientas de biología molecular que permiten la identificación de los locus responsables (y después, de los genes). De forma esquemática, pueden seguirse dos estrategias para llegar a esta identificación molecular: una posibilidad es que se conozca la proteína responsable (ausente o en cantidad anómala, como ocurre con el colágeno VII en las epidermólisis ampollas distróficas), en especial gracias a las técnicas de inmunohistoquímica, de forma que se puede localizar el gen correspondiente y después secuenciarse mediante procedimientos, por ejemplo de tipo FISH (acrónimo inglés de hibridación in situ fluorescente), o de cribado de bancos de ADN complementario (ADNc) y después genómico mediante sondas moleculares construidas a partir de la secuencia de aminoácidos (cf el artículo «Biología molecular en dermatología»). La otra posibilidad es que no se conozca la proteína, en cuyo caso habrá que estudiar las familias «informativas» con varios miembros afectados para buscar de entrada una cotransmisión del fenotipo patológico y uno o varios «marcadores» polimorfos presentes en el genoma humano, para identificar un locus transmitido con la enfermedad, del

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3197021>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3197021>

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