Biología molecular en dermatología

O. Dereure

El desarrollo de la biología molecular, que estudia la estructura y las funciones de las macromoléculas biológicas, en especial de los ácidos nucleicos, ha revolucionado la biología y sobre todo la genética; entre otras cosas, ha permitido comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades de transmisión genética y de algunas afecciones adquiridas. Al igual que las demás disciplinas médicas, la dermatología se ha beneficiado ampliamente de estas técnicas cada vez más eficaces y de fácil acceso, tanto en lo que concierne al diagnóstico como a la comprensión de trastornos muy diversos, sobre todo genodermatosis, pero también enfermedades adquiridas, tumorales, infecciosas e inflamatorias. Paralelamente, el diagnóstico prenatal en las genodermatosis más graves se está implantando de manera progresiva.

© 2005 Elsevier SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Biología molecular; Genética; Dermatología; Mutaciones; Genodermatosis

Plan

■ Introducción. Definición.	
Objetivos generales de la biología molecular	1
■ Ácidos nucleicos: estructura y métodos de estudio	2
Estructura y función de los ácidos nucleicos	2
Técnicas de análisis de los ácidos nucleicos	3
Modificaciones de secuencias y consecuencias-mutación	7
■ Biología molecular: estrategias en medicina	7
Identificación de los genes implicados en las afecciones genéticas	8
Empleo de la biología molecular como herramienta diagnóstica	8
Búsqueda sistemática de las mutaciones	9
■ Biología molecular: aplicaciones en dermatología (excluyendo tratamientos y genética molecular)	9
Fisiopatología de afecciones adquiridas	9
Diagnóstico	10
Otras aplicaciones	12

■ Introducción. Definición. Objetivos generales de la biología molecular

La biología molecular es una rama de la biología dedicada al estudio de la estructura y de las funciones de las macromoléculas biológicas, así como a las relaciones que se establecen entre ellas. De este modo, sus principales objetos de estudio son los ácidos

nucleicos (ácido desoxirribonucleico [ADN] y ácido ribonucleico [ARN]) y las proteínas. Estos tres tipos de macromoléculas están íntimamente asociados, en el seno del funcionamiento celular, a la escala molecular, ya que el ADN es el soporte de la información genética que conduce a la síntesis de proteínas a través de la producción, sutilmente regulada, de ARN mensajeros (ARNm). Éstos constituyen el intermediario obligatorio entre los dos tipos de macromoléculas, según un esquema bien conocido hoy en día y que cada vez se comprende mejor. Hace ya mucho tiempo que la biología molecular salió de los laboratorios de investigación y se convirtió en una herramienta de gran potencia en medicina, tanto por sus aplicaciones para el diagnóstico como por los progresos que permite en cuanto a la comprensión de las enfermedades genéticas transmisibles, pero también, cada vez más, de algunas afecciones adquiridas, en especial tumorales. Las aplicaciones terapéuticas tardan más en definirse, aunque son interesantes desde el punto de vista de su potencial, sobre todo por las esperanzas que suscita la terapia génica. La dermatología no es ajena a este amplio movimiento, de modo que no cesa de aumentar el número de publicaciones sobre las múltiples aplicaciones de la biología molecular en esta disciplina, movimiento que ha conducido a la identificación del origen genético preciso de un número cada vez mayor de genodermatosis humanas. Es principalmente el estudio de los ácidos nucleicos lo que por ahora tiene gran importancia en medicina, de manera que por el término biología molecular se sobreentiende el estudio casi exclusivo de estos últimos (y, ante todo, del soporte propiamente dicho de la información genética, el ADN), aunque esta concepción es un poco reductora.

Parecen definirse dos tipos principales de aplicaciones de la biología molecular en medicina y, por tanto, en dermatología, los cuales son interdependientes en algunos casos:

- la búsqueda sistemática de las alteraciones de la información genética (y por tanto del ADN) en las enfermedades genéticas y en algunas afecciones adquiridas, en especial tumorales e inflamatorias, con objeto de progresar en la comprensión de estas afecciones, sobre todo mediante la identificación de las alteraciones proteicas inducidas y de las consecuencias fisiopatológicas de las mismas, a escala molecular, después celular y por último tisular (relaciones genotipo-fenotipo). Así pues, se ha iniciado una «caza de genes» sistemática, que ha sido especialmente fructífera en dermatología y, aunque todavía queda mucho trabajo por realizar sobre el estudio de las relaciones genotipo-fenotipo, nuestros conocimientos de fisiología cutánea se han beneficiado muchísimo del análisis molecular de las genodermatosis;
- el diagnóstico de algunas afecciones, tanto adquiridas (infecciones, enfermedades neoplásicas) como genéticas (diagnóstico prenatal y posnatal), gracias al estudio de determinadas secuencias interesantes de ácidos nucleicos (sobre todo de ADN) en las muestras biológicas, secuencias y alteraciones a menudo identificadas mediante estudios fisiopatológicos «fundamentales» que permiten buscar alteraciones muy precisas.

Un tercer tipo de aplicación está representado teóricamente por los progresos terapéuticos que esta acumulación de conocimientos fundamentales y fisiopatológicos permite, ya sea directa (terapia génica) o indirecta (corrección de las alteraciones de funcionamiento por otros medios). No obstante, este enfoque queda restringido por ahora a las aplicaciones *in vitro* y a algunas tímidas tentativas *in vivo*, en especial porque se enfrenta a cuestiones éticas de una agudeza inusitada. Sólo el futuro permitirá saber si esta vertiente terapéutica logrará coronar un edificio que ya es impresionante.

“ Importante

La biología molecular permite realizar un análisis muy preciso de las macromoléculas biológicas y sobre todo de los ácidos nucleicos, mediante técnicas variadas que cada vez son más fiables. Sus aplicaciones en medicina han sobrepasado con mucho el ámbito de los laboratorios de investigación y en la actualidad forman parte de la práctica cotidiana. Como consecuencia de ello, los médicos, y en especial los dermatólogos, deben conocer la estructura y las funciones de los ácidos nucleicos, las técnicas de base y la interpretación de los resultados, debido a las múltiples indicaciones de estos métodos tanto para el diagnóstico como en investigación fundamental e incluso en terapéutica.

■ Ácidos nucleicos: estructura y métodos de estudio

El arsenal técnico que permite analizar los ácidos nucleicos es muy rico. Los diferentes métodos explotan la estructura de estos ácidos, sobre todo el dogma de la complementariedad de las bases.

Estructura y función de los ácidos nucleicos

Ácido desoxirribonucleico

El ADN es un polímero formado por el encadenamiento, a menudo de gran longitud, de nucleótidos, monómeros formados por ácido fosfórico, desoxirribosa y una «base nitrogenada». En función del tipo de base nitrogenada (pirimidínica: citosina o timina; purínica: adenina o guanina), existen cuatro tipos de nucleótidos; el orden de encadenamiento de los mismos a lo largo de la molécula de ADN define la secuencia o estructura primaria de la molécula. En realidad, ésta suele estar constituida (excepto en algunos virus) por dos cadenas de polinucleótidos antiparalelas organizadas en doble hélice (Watson y Crick 1953), de modo que las bases nitrogenadas de ambas cadenas se enfrentan en la parte interna de la doble hélice y se juntan mediante uniones débiles que se rompen con facilidad, sobre todo con el calor en las condiciones experimentales (desnaturalización). Esta unión está regida por una complementariedad muy estricta entre las bases, en especial por motivos estéricos y químicos: adenina/timina y guanina/citosina; sólo una complementariedad exacta entre dos cadenas permite una unión bastante fuerte entre ambas. Esta propiedad se aprovecha ampliamente en el análisis del ADN. En las células, el ADN está organizado en moléculas muy largas enrolladas y sobre enrolladas en múltiples grados, bajo la forma de estructuras compactas de grado diverso denominadas cromosomas o cromatina, y está asociado a muchas proteínas estructurales (sobre todo histonas) y funcionales (implicadas en la replicación o duplicación del ADN durante la mitosis, en la transcripción que conduce a la síntesis de ARN mensajeros [ARNm], o en la vigilancia de su estructura), con presencia sobre todo de complejos de reparación que identifican y corrigen las modificaciones de secuencia indebidas.

Ácido ribonucleico

El ARN posee una estructura cercana, de polímero de polinucleótidos, donde la ribosa sustituye a la desoxirribosa y el uracilo a la timina. Sin embargo, las moléculas de ARN suelen ser de una sola cadena, mucho más cortas que las moléculas de ADN, y enrolladas sobre sí mismas gracias a la unión entre bases de la misma cadena en forma de estructuras secundarias. Las reglas de unión entre moléculas de ARN siguen los mismos principios que las uniones ADN-ADN en lo que respecta a la complementariedad de las bases. También son posibles las ADN-ARN, especialmente durante el fenómeno de transcripción. El tamaño de un fragmento de ácido nucleico se expresa en número de bases o de pares de bases, que a menudo son del orden del millar (kb) o del millón (Mb).

Almacenamiento y transferencia de la información genética

El ADN es el vehículo de la información genética, ya que la secuencia de las bases en una cadena, la cadena «codificadora», constituye un código que después, en último término, la célula traduce en un encadenamiento preciso de aminoácidos que forman una proteína según un «código genético» universal en todos los seres vivos. Este código utiliza una combinatoria basada en grupos de tres bases consecutivas a lo largo de la secuencia codificadora de ADN (tripletes o codones). El paso del lenguaje genético al lenguaje proteico «efector» está garantizado por una etapa intermedia de síntesis de una copia en espejo de la secuencia codificadora bajo la forma de una cadena de ARNm que abandona el ADN tras esta etapa de transcripción o paso de un lenguaje genético ADN a un lenguaje genético ARN. A continuación, el ARNm se traduce en proteína según la regla un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9225404>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9225404>

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