

DEFINICIÓN DE LA TERMINOLOGÍA MOLECULAR QUE ES NECESARIA PARA LA DISMORFOLOGÍA Y GENÉTICA CLÍNICA

María Luisa Martínez-Frías

ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

El uso correcto de la terminología es de suma importancia en Dismorfología y Genética clínica, ya que de ello depende el diagnóstico correcto, el pronóstico, la evaluación de los riesgos y el asesoramiento a la familia. Pero también, para que cada patología familiar bien definida clínicamente, pueda servir de guía en los estudios moleculares dedicados a la identificación de los genes implicados. Sin ese aporte clínico, aún hoy día, sería difícil avanzar en la identificación de los genes patológicos. Esta relación muestra, una vez más, la necesidad del enfoque multidisciplinario de la investigación, sobre todo en patologías humanas, y la necesidad de un uso correcto de los distintos términos.

En los últimos años, la Biología molecular experimental viene mostrando un avance vertiginoso, lo que, junto con la secuenciación del genoma humano [Venter y cols. 2001], está propiciando un llamativo incremento de los conocimientos sobre las bases moleculares de la genética clínica. No obstante, para muchos de los síndromes malformativos, no se ha podido determinar una clara relación fenotipo-genotipo. Un ejemplo es el de los Síndromes de Crouzon y Pfeiffer [Glaser y cols., 2000]. De hecho, es cada vez más evidente que en muchos casos la mutación de un solo gen no es suficiente para causar un determinado cuadro malformativo, sino que se necesitan también alteraciones en la secuencia de otros genes y sus productos [Slavotinek y Biesecker, 2003]. Pero, al mismo tiempo, se observa que síndromes malformativos muy diferentes clínicamente (como los síndromes de McKusick-Kaufman y Bardet-Biedl), son diferentes expresiones de un mismo gen [Slavotinek y cols. 2000]. Estos aspectos han dado lugar a que se esté pasando del estudio individual de los genes y sus efectos, al estudio de las funciones e interacciones de todos los genes del genoma, lo que se llamó "Genomics" (genómica) [McKusick y Ruddle, 1987].

Sin embargo, estos nuevos conocimientos sobre la Genética molecular, implican nuevos términos, muchos de los cuales se basan en conceptos de Biología básica y evolutivos bien conocidos por los biólogos, pero prácticamente

desconocidos por los médicos que no están trabajando en Biología molecular e, incluso, también por algunos biólogos moleculares que no los usan adecuadamente [Passarge y cols., 1999]. El uso inadecuado de la terminología da lugar a que se degrade su significado.

Los genes están constituidos por exones e intrones, y en ellos se pueden producir diferentes tipos de mutaciones y en su expresión son muy importantes sus interrelaciones, entre otros aspectos como su ubicación en el cromosoma. Esas características tienen denominaciones que pueden ser de difícil entendimiento para la mayoría de los profesionales médicos. Este desconocimiento es mucho más importante en nuestro país donde la Genética, no sólo no se estudia como asignatura en Medicina, sino que aún no está reconocida como especialidad. Sin embargo, hoy día y cuando se está produciendo un incremento en progresión geométrica en el conocimiento de los mecanismos de acción e interacción de los genes, prácticamente ninguna rama de la Medicina se puede entender sin los conocimientos derivados de la Genética clínica y molecular. De hecho, la terminología molecular está, y va a estar, cada vez más presente en cualquier trabajo científico sobre casi cualquier rama de la Medicina.

Por todo lo expuesto, considero que puede ser de gran utilidad definir algunos de los términos que hoy día puede encontrar cualquier clínico al leer diferentes trabajos relacionados con su especialidad.

Términos de uso más frecuente

- 1. Exon:** Se refiere a una región del gen que **codifica** una proteína.
- 2. Intron:** Es una región del gen que **no** codifica una proteína.
- 3. Codon:** Una secuencia de tres bases que especifica un aminoácido.

- 4. "Stop codon":** Codón que en lugar de añadir un nuevo aminoácido a la proteína, marca el final de la misma. Hay tres "stop codons" TAA, TAG y TGA.
- 5. Tipos de Mutaciones que se pueden dar en los genes:**
- a. "Conservative mutation".** Consiste en un cambio en la secuencia del ADN o ARN por el que un aminoácido es reemplazado por otro bioquímicamente similar.
- b. "Nonconservative mutation".** Es un cambio en la secuencia del ADN o ARN que da lugar al reemplazo de un aminoácido por otro muy diferente.
- c. "Frame-Shift mutation".** Consiste en la delección o la adición de un número de bases que no es múltiplo de tres, lo que da lugar a un cambio en la lectura de todas las partes del gen que quedan por debajo de la mutación, dando lugar a "stop codons" y se produce una proteína truncada.
- d. "Gain-of-function mutation".** Es una mutación que produce una proteína con una función aumentada o nueva.
- e. "Loss-of-function".** Es una mutación que reduce la función, o producción de una proteína, o las dos cosas.
- f. "Missense mutation".** Consiste en la sustitución de sólo una base, que da lugar a un codón que determina un aminoácido alternativo.
- g. "Nonsense mutation".** Es la sustitución de sólo una base que da lugar a un "stop codon", lo que produce una proteína truncada.
- h. "Point mutation".** Sustitución de una sola base en la secuencia normal del ADN.
- i. "Regulatory mutation".** Es una mutación que se produce en una región del genoma que no codifica una proteína, pero afecta a la expresión de un gen.
- j. "Silent mutation".** Es la sustitución de sólo una base del ADN, que no produce cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína que codifica.
- 6. "Motif".** Es un patrón de la secuencia de ADN dentro de un gen que, por su similitud con secuencias en otros genes conocidos, sugiere una posible función del gen, de su proteína, o de ambos.
- 7. "Alternative splicing".** Es un mecanismo de regulación por el cual variaciones en la incorporación de los exones de un gen, o regiones que codifican, en el ARN mensajero dan lugar a la producción de más de una proteína relacionada, o isoforma.
- 8. "Repeat sequence".** Consiste en una extensión de bases del ADN genómico que dan lugar a múltiples copias idénticas o muy relacionadas.

9. "Single-nucleotide polymorphism (SNP) (Polimorfismo de un solo nucleótido). Se refiere a una variante muy común en la secuencia del genoma.

10. "Epigenetic". Se refiere a fenómenos no mutacionales, tales como la metilación y la modificación de histonas, que modifican la expresión de un gen.

11. "Syntenic" o "synteny". Hace referencia a los genes que se localizan en el mismo cromosoma.

12. "Paralogous". Se refiere a los genes que proceden de un gen antecesor común dentro de la misma especie.

13. "Orthologus". Se refiere al mismo gen en especies diferentes.

Aunque se ha secuenciado prácticamente la totalidad del genoma humano, no sólo no conocemos con exactitud el número de genes que contiene (se dan cifras de unos 29.000 a 35.000 genes), sino que el concepto establecido desde hace décadas de que "*un gen codifica una proteína*" no es tan claro. De hecho, hoy se considera que ese reducido número de genes, codifica más de 100.000 proteínas [Guttmacher y Collins, 2002]. Si a esto añadimos todos los posibles cambios producidos a través de los distintos mecanismos hoy reconocidos, y las interacciones entre los genes y con el ambiente, el paso de la genética a la genómica se comprende mejor, y se intuye el gran avance que se producirá a través del estudio de esta última. Por tanto, debemos estar preparados para, al menos, entender su terminología.

Referencias

- Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, Johnson D, Walsh S, Oldridge M, Wall SA, Wilkie AOM, Jabs EW (2000): Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *Am J Hum Genet* 66:768-777.
- Guttmacher AE, Collins F (2002): Genomic medicine- A primer. *N Engl J Med* 347:1512-1520.
- McKusick VA, Ruddle FH (1987): A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics* 1:1-2
- Passarge E, Horsthemke B, Farber RA (1999): Incorrect use of the term synteny. *Nature Genet* 23:387.
- Slavotinek A, Biesecker LG (2003): Genetic modifiers in human development and malformation syndromes, including chaperone proteins. *Hum Mol Genet*; 12:R45-R50.
- Slavotinek AM, Stone EM, Nyktytn K, Heckenlively JR, Green JS, Heon E, Musarella MA, Parfrey PS, Sheffield VC, Biesecker LG (2000): Mutations in MKKS cause Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet* 26:15-16.
- Venter JC, Adams MD, Myers EW, y cols. (2001): The sequence of the human genome. *Science* 291:1304-1351.