



Cómo entender la genética

Investigación genómica

Reimpreso de Información genética de MedlinePlus

Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU.

Institutos Nacionales de la Salud

Departamento de Salud y Servicios Humanos

Índice

1	¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)?	1
2	¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)?	2
3	¿Qué es la farmacogenómica?	3
4	¿Qué son la edición del genoma y CRISPR-Cas9?	4

Investigación genómica

1 ¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)?

Los polimorfismos de nucleótido único (SNP por sus siglas en inglés), también llamados polimorfismos de un solo nucleótido o polimorfismos de nucleótido simple; son el tipo de variación genética más común entre las personas. Cada SNP representa una diferencia en un solo bloque de construcción de ADN, llamado nucleótido. Por ejemplo, un SNP puede reemplazar el nucleótido citosina (C) con el nucleótido timina (T) en un tramo específico de ADN.

Los SNP ocurren normalmente a través del ADN de una persona. En promedio, ocurren una vez por cada 1,000 nucleótidos, lo que significa que hay alrededor de 4 a 5 millones de SNP en el genoma de una persona. Estas variaciones ocurren en muchas personas; para ser clasificadas como un SNP, una variante se encuentra en al menos 1 por ciento de la población. Científicos han encontrado más de 600 millones de SNP en poblaciones alrededor del mundo.

Más comúnmente, los SNP se encuentran en el ADN entre los genes. Pueden actuar como marcadores biológicos, ayudando a los científicos a localizar genes asociados con enfermedades. Cuando los SNP ocurren dentro de un gen o en una región regulatoria cerca de un gen, pueden jugar un papel más directo en la enfermedad al afectar la función del gen.

La mayoría de los SNP no tienen ningún efecto en la salud o el desarrollo. Sin embargo, algunas de estas diferencias genéticas han demostrado ser muy importantes en el estudio de la salud humana. Los SNP pueden ayudar a predecir la respuesta de una persona a ciertos medicamentos, así como la susceptibilidad a factores ambientales como toxinas y el riesgo de desarrollar enfermedades. Los SNP también pueden utilizarse para rastrear la herencia de enfermedades asociadas con variantes genéticas dentro de las familias. Se están realizando investigaciones para identificar SNP asociadas con enfermedades complejas como enfermedades cardíacas, diabetes y cáncer.

Para más información sobre SNP:

Una definición de poliformismos de nucleótido único (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico>) en audio está disponible en el glosario hablado de términos genéticos del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano.

2 ¿Qué son los polimorfismos de nucleótido único (SNP)?

Los polimorfismos de nucleótido único (SNP por sus siglas en inglés), también llamados polimorfismos de un solo nucleótido o polimorfismos de nucleótido simple; son el tipo de variación genética más común entre las personas. Cada SNP representa una diferencia en un solo bloque de construcción de ADN, llamado nucleótido. Por ejemplo, un SNP puede reemplazar el nucleótido citosina (C) con el nucleótido timina (T) en un tramo específico de ADN.

Los SNP ocurren normalmente a través del ADN de una persona. En promedio, ocurren una vez por cada 1,000 nucleótidos, lo que significa que hay alrededor de 4 a 5 millones de SNP en el genoma de una persona. Estas variaciones ocurren en muchas personas; para ser clasificadas como un SNP, una variante se encuentra en al menos 1 por ciento de la población. Científicos han encontrado más de 600 millones de SNP en poblaciones alrededor del mundo.

Más comúnmente, los SNP se encuentran en el ADN entre los genes. Pueden actuar como marcadores biológicos, ayudando a los científicos a localizar genes asociados con enfermedades. Cuando los SNP ocurren dentro de un gen o en una región regulatoria cerca de un gen, pueden jugar un papel más directo en la enfermedad al afectar la función del gen.

La mayoría de los SNP no tienen ningún efecto en la salud o el desarrollo. Sin embargo, algunas de estas diferencias genéticas han demostrado ser muy importantes en el estudio de la salud humana. Los SNP pueden ayudar a predecir la respuesta de una persona a ciertos medicamentos, así como la susceptibilidad a factores ambientales como toxinas y el riesgo de desarrollar enfermedades. Los SNP también pueden utilizarse para rastrear la herencia de enfermedades asociadas con variantes genéticas dentro de las familias. Se están realizando investigaciones para identificar SNP asociadas con enfermedades complejas como enfermedades cardíacas, diabetes y cáncer.

Para más información sobre SNP:

Una definición de polimorfismos de nucleótido único (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Polimorfismos-de-nucleotido-%C3%BAnico>) en audio está disponible en el glosario hablado de términos genéticos del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano.

3 ¿Qué es la farmacogenómica?

La farmacogenómica es el estudio de cómo los genes afectan la respuesta de una persona a medicamentos. Este campo combina la farmacología (estudio de los medicamentos) y la genómica (el estudio de los genes y sus funciones) para desarrollar medicamentos seguros que pueden prescribirse basados en la composición genética de cada persona.

Muchos medicamentos que están disponibles actualmente son “talla única”, pero no funcionan de la misma manera para todos. Puede ser difícil predecir quién se beneficiará de un medicamento, quién no responderá y quién experimentará efectos secundarios negativos (llamados reacciones adversas). Las reacciones adversas a medicamentos son una causa significativa de hospitalizaciones y muertes en los Estados Unidos.

Los investigadores están aprendiendo cómo las variantes en los genes afectan la respuesta del cuerpo a los medicamentos. Estas diferencias genéticas serán utilizadas para predecir si un medicamento será efectivo para una persona en particular y qué dosis ayudará a prevenir reacciones adversas a medicamentos. Los trastornos que afectan la respuesta de una persona a ciertos medicamentos incluyen resistencia a clopidogrel, sensibilidad a warfarin, resistencia a warfarin, hipertermia maligna, síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica y deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa.

El campo de la farmacogenómica está en desarrollo y se están estudiando nuevos enfoques en estudios clínicos. En un futuro la farmacogenómica se utilizará para desarrollar medicamentos a la medida para tratar una gran variedad de problemas de salud, incluyendo enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer, cáncer y asma.

Para más información acerca de farmacogenética:

MedlinePlus brinda detalles adicionales acerca de pruebas farmacogenéticas (<https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/pruebas-farmacogeneticas/>).

El Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano brinda una lista de preguntas frecuentes acerca de farmacogenómica (<https://www.genome.gov/es/FAQ/Preguntas-frecuentes-sobre-la-farmacogenomica>).

4 ¿Qué son la edición del genoma y CRISPR-Cas9?

La edición del genoma (también llamado edición de genes o edición genética) es un grupo de tecnologías que brindan a los científicos la habilidad de cambiar el ADN de un organismo. Estas tecnologías permiten agregar, quitar o alterar material genético en ciertos lugares del genoma. Se han desarrollado varios enfoques de edición del genoma. Uno bien conocido se llama CRISPR-Cas9 (abreviatura de "repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas asociada a la proteína 9"). El sistema CRISPR-Cas9 ha generado mucho entusiasmo en la comunidad científica porque es más rápido, más barato, más preciso y más eficiente que otros métodos de edición del genoma.

El CRISPR-Cas9 se adaptó de un sistema de edición del genoma natural que las bacterias utilizan como defensa inmunitaria. Cuando se infectan con un virus, las bacterias capturan pequeños fragmentos de ADN de virus invasores y los insertan en su propio ADN en un patrón particular para crear segmentos conocidos como arreglos CRISPR. Los arreglos CRISPR permiten que las bacterias "recuerden" los virus (o virus relacionados estrechamente). Si los virus atacan de nuevo, las bacterias producen segmentos de ARN a partir de los arreglos CRISPR para reconocer y adjuntar regiones específicas del ADN de los virus. Luego, las bacterias usan Cas9 o una enzima similar para cortar el ADN, lo que desactiva el virus.

Los investigadores adaptaron esta defensa inmunitaria para editar el ADN. Ellos crean una pequeña pieza de ARN con una secuencia "guía" corta que se adhiere (se une) a una secuencia objetivo específica de ADN de una célula, parecido a los segmentos de ARN que las bacterias producen a partir del arreglo CRISPR. Este ARN guía también se une a la enzima Cas9. Cuando se introduce en las células, el ARN guía reconoce la secuencia de ADN deseada y la enzima Cas9 corta el ADN en la ubicación objetivo, reflejando el proceso en las bacterias. Aunque Cas9 es la enzima que se usa con más frecuencia, también se pueden usar otras enzimas, como la Cpf1. Una vez que se corta el ADN, los investigadores utilizan la propia maquinaria de reparación de ADN de la célula para agregar o borrar piezas de material genético, o para realizar cambios en el ADN reemplazando un segmento existente con una secuencia personalizada de ADN.

La edición del genoma es de gran interés en la prevención y tratamiento de enfermedades humanas. Actualmente, la edición del genoma se usa en células y modelos animales en laboratorios de investigación para comprender enfermedades. Los científicos aún están trabajando para determinar si este enfoque es seguro y efectivo para utilizar en las personas. Se está explorando en investigación y estudios clínicos en una gran variedad de enfermedades, incluyendo trastornos de un solo gen como fibrosis quística, hemofilia y enfermedad de células falciformes. También es prometedora para tratamientos y prevención de enfermedades más complejas como cáncer, enfermedad cardíaca, enfermedades mentales e infección de virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Cuando la edición del genoma utilizando tecnologías como CRISPR-Cas9 se usa para alterar los genomas humanos, surgen preocupaciones éticas. La mayoría de los cambios introducidos con la edición del genoma se limitan a las células somáticas, que

son células distintas de los óvulos y los espermatozoides (células germinales). Estos cambios afectan solo ciertos tejidos y no se transmiten de una generación a la siguiente. Sin embargo, los cambios realizados en los genes del óvulo o de los espermatozoides o en los genes de un embrión podrían transmitirse a las generaciones futuras. La edición del genoma de las células germinales y del embrión plantea una serie de desafíos éticos, incluyendo si se permitiría utilizar esta tecnología para mejorar los rasgos humanos normales (como la altura o la inteligencia). Debido a las preocupaciones sobre la ética y la seguridad, la edición del genoma de células germinales y del embrión es actualmente ilegal en los Estados Unidos y muchos otros países.

Artículos de revistas científicas para información adicional (en inglés)

Ormond KE(1), Mortlock DP(2), Scholes DT(3), Bombard Y(4), Brody LC(5), Faucett WA(6), Garrison NA(7), Hercher L(8), Isasi R(9), Middleton A(10), Musunuru K(11), Shriner D(12), Virani A(13), Young CE(3). Human Germline Genome Editing. *Am J Hum Genet.* 2017 Aug 3;101(2):167-176. PubMed: 28777929. Free full-text available from PubMed Central: PMC5544380.

Gupta RM, Musunuru K. Expanding the genetic editing tool kit: ZFNs, TALENs, and CRISPR-Cas9. *J Clin Invest.* 2014 Oct;124(10):4154-61. doi: 10.1172/JCI72992. Epub 2014 Oct 1. Review. PubMed: 25271723. Free full-text available from PubMed Central: PMC4191047.

Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell.* 2014 Jun 5;157(6):1262-78. doi:10.1016/j.cell.2014.05.010. Review. PubMed: 24906146. Free full-text available from PubMed Central: PMC4343198.

Komor AC, Badran AH, Liu DR. CRISPR-Based Technologies for the Manipulation of Eukaryotic Genomes. *Cell.* 2017 Apr 20;169(3):559. doi:10.1016/j.cell.2017.04.005. PubMed: 28431253.