

## **GLOSARIO DE PATOLOGÍA MOLECULAR**

### **ADNc (ADN complementario)**

ADN sintetizado por el enzima transcriptasa inversa usando el ARNm (ARN mensajero) como molde, ya sea experimentalmente o in vivo. El producto inicial es un ADN de cadena sencilla de secuencia complementaria al ARNm.

### **ADN recombinante**

ADN que resulta de la unión de dos moléculas de diferentes orígenes, como dos organismos distintos (ej. un virus y una bacteria o humano y artificial). Se hizo posible gracias al descubrimiento de los enzimas de restricción.

### **ADN repetitivo**

Es una secuencia de ADN que está presente en varias copias idénticas o muy similares. Las copias pueden encontrarse dispersas en el genoma o bien repetidas en tandem.

### **Alelo**

Una de las varias formas alternativas de un gen o una secuencia de ADN que puede existir en un lugar cromosómico determinado (*locus*). En cada *locus* autosómico un individuo posee dos alelos, uno en el cromosoma de origen materno y uno en el paterno.

### **Amplificación**

Es la presencia de copias adicionales de un gen o una región de ADN. Las copias en exceso pueden estar integradas en el cromosoma, lo que se observa en un cariotipo como zonas de tinción homogénea (HSR), sin bandas, o pueden no estar integradas, formando pequeñas condensaciones emparejadas de cromatina (*double minutes*). El ARN y las proteínas codificadas por los genes amplificados pueden aparecer o no en mayor cantidad. Las consecuencias clínicas de la amplificación de un gen dependen, por tanto, de su expresión. Las amplificaciones suelen ser alteraciones genéticas adquiridas, y normalmente afectan a protooncogenes.

### **Aneuploide**

Que tiene un número de cromosomas que difiere del número de cromosomas normal. La aneuploidía es debida a la pérdida o a la ganancia de algunos cromosomas y se da con frecuencia durante los procesos neoplásicos.

### **Anillamiento**

Asociación de dos cadenas de ácido nucleico (ADN o ARN) complementarias para formar una doble hélice.

### **Annealing**

Ver anillamiento.

### **ARN mensajero (ARNm)**

Molécula de ARN que se traduce en una o más proteínas en los ribosomas.

### **Astringencia de hibridación (rigurosidad de hibridación)**

Es el conjunto de condiciones bajo las que se produce la hibridación de una cadena de ácido nucleico a su complementaria. Las condiciones de astringencia determinan la estabilidad de una doble cadena de ácidos nucleicos. Entre estas condiciones se incluyen la temperatura, la concentración de sales, las características de la secuencia de ADN (longitud, composición de bases, porcentaje de malos emparejamientos entre las dos cadenas de ácidos nucleicos, etc.) o la concentración de agentes químicos desnaturalizantes.

### **Autosoma**

Cualquier cromosoma excepto los cromosomas sexuales, X e Y.

### **Biblioteca**

Colección de clones de ADN obtenidos a partir de un ADN donador. Las bibliotecas de ADN genómico abarcan el genoma entero, incluyendo las secuencias que no se transcriben y las secuencias intrónicas. Las bibliotecas de ADN complementario (ADNc) se construyen a partir de los ARN presentes en una muestra determinada, sobre los que se realiza transcripción inversa para obtener el ADNc. Por tanto, contienen únicamente las secuencias exónicas derivadas del ARN mensajero (ARNm).

### **Blotting (transferencia)**

Es la transferencia por contacto de una macromolécula (un ácido nucleico o una proteína) situada en un gel a una superficie de mayor afinidad (generalmente una membrana de nitrocelulosa o nylon), donde puede quedar fijada. Las moléculas fijadas en estas superficies pueden incubarse con secuencias complementarias (si son ácidos nucleicos) o con anticuerpos (si se trata de proteínas) marcados, permitiendo su detección.

### **Cebador (primer)**

Secuencia corta de nucleótidos (oligonucleótido), con frecuencia de 15 a 25 bases de longitud, complementaria al extremo de una secuencia de ácido nucleico diana. Su apareamiento con dicha secuencia permite a la polimerasa iniciar la síntesis de una cadena complementaria. El diseño de cebadores adecuados es crucial para la PCR, la RT-PCR y la secuenciación del ADN.

### **Centrómero**

Constricción primaria de un cromosoma, que separa el brazo corto del largo. Es el punto donde las fibras del huso se unen para separar los cromosomas durante la división celular.

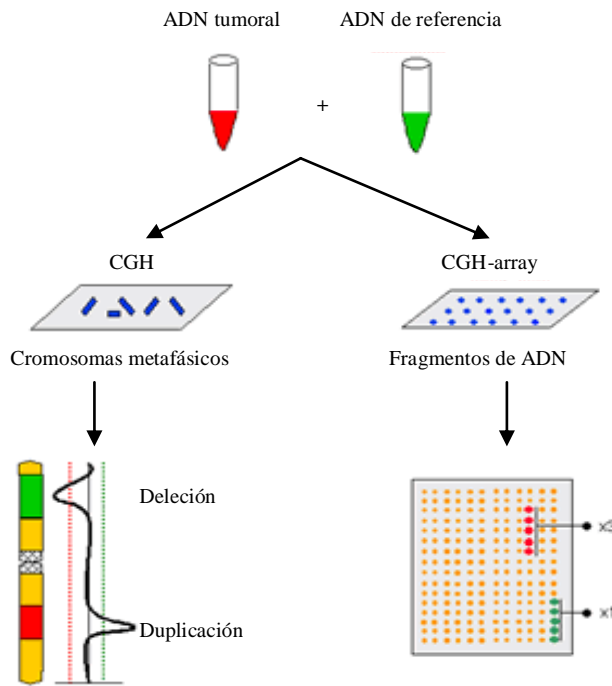
### **cDNA**

Ver ADNc

### **CGH (Comparative Genome Hybridization)**

La hibridación genómica comparada es una técnica citogenética para detectar regiones cromosómicas que están amplificadas o delecionadas en una muestra, especialmente en los tumores. En la CGH, dos muestras de ADN genómico (una tumoral y una normal) se marcan con diferentes fluorocromos y se hibridan simultáneamente sobre una extensión de cromosomas metafásicos.

La relación de intensidad entre las dos señales fluorescentes proporciona una medida de la relación entre el número de copias de las dos muestras de ADN genómico. En el CGH-array, los ADNs marcados se hibridan sobre una parrilla de fragmentos de ADN bien definidos, inmovilizados sobre un soporte sólido. Como resultado, la resolución obtenida se incrementa enormemente, ya que depende del número de fragmentos génicos representados y la distancia que los separa. La alta resolución de esta técnica permite la detección de desequilibrios genómicos submicroscópicos.



La técnica de la CGH usa la hibridación fluorescente competitiva para detectar regiones cromosómicas que están amplificadas o delecionadas. Una mayor intensidad del fluorocromo con que se ha marcado el DNA normal de referencia nos indicará la presencia de una deleción en la muestra objeto de estudio. De igual forma, la mayor intensidad del fluorocromo con que se ha marcado la muestra patológica nos indicará la presencia de una amplificación. Actualmente existen arrays genómicos con resoluciones de 1 MB a 150 kb.

### **CGH-array**

Ver CGH.

### **Chip de ADN**

Ver microarray.

### **Ciclo celular**

Es el conjunto de eventos que tienen lugar en una célula desde que es creada mediante división celular hasta el momento de la siguiente división celular y la formación de dos células hijas. El ciclo celular oscila entre la mitosis (fase M) y la interfase. La interfase se subdivide en las fases G<sub>1</sub>, S y G<sub>2</sub>. La duplicación del ADN tiene lugar durante la fase S (de síntesis). Durante la fase G<sub>1</sub> las células pueden entrar en una fase de reposo llamada G<sub>0</sub>.

### **CISH (Chromogenic In Situ Hybridization)**

La hibridación *in situ* cromogénica es una variante de la hibridación *in situ* en la que la sonda está marcada con moléculas de digoxigenina o biotina, permitiendo su detección mediante reacciones de peroxidasa convencionales.

El resultado de este método se puede visualizar por tanto mediante microscopio de campo claro.

### **Clonar**

En genética es el proceso de obtener varias copias de una secuencia génica. Consiste en insertar secuencias de ADN en vectores que se replican autónomamente, de manera que las secuencias insertadas se replicarán a la vez que los vectores. El conjunto de clones obtenidos a partir del ADN/ARN de una muestra se denomina biblioteca. El término se aplica también al aislamiento y la manipulación de un gen.

### **Código genético**

Es la clave de correspondencia entre la secuencia de nucleótidos del ARNm y la secuencia de aminoácidos de la proteína resultante. Cada tres nucleótidos de la cadena (triplete) forman una unidad funcional llamada codón. Las cuatro bases nitrogenadas (A: adenina; U: uracilo; C: citosina; y G: guanina) permiten por tanto  $4^3=64$  combinaciones posibles, pero solo se especifican 20 aminoácidos diferentes. Como resultado, el código genético es "degenerado": diversos aminoácidos están especificados por más de un codón. Además, existen tres codones de parada que indican la terminación de la traducción.

### **Codón**

Es el conjunto de tres bases (triplete de nucleótidos) de ARN que especifica un aminoácido determinado o una señal de STOP de la traducción.

### **Delección**

Es cualquier pérdida de material genético inferior a un cromosoma. Puede afectar al brazo de un cromosoma, a un gen o a un pequeño número de pares de bases. Las consecuencias clínicas de las delecciones varían enormemente dependiendo de la región afectada y de su extensión. Son particularmente perjudiciales cuando se encuentran en un exón y el número de bases perdidas no es múltiplo de tres, ya que en este caso se altera la pauta de lectura (*open reading frame*, ORF) del ARNm originado y la proteína resultante, si se forma, tiene una secuencia totalmente alterada.

### **Desnaturalización**

Disociación de las cadenas complementarias de ácido nucleico para originar cadenas sencillas de ADN y/o ARN. Puede realizarse por medio de calor (típicamente a 94-96°C en la PCR) o por elevación del pH. Las secuencias ricas en uniones G:C pueden requerir más tiempo o una temperatura de desnaturalización más elevada.

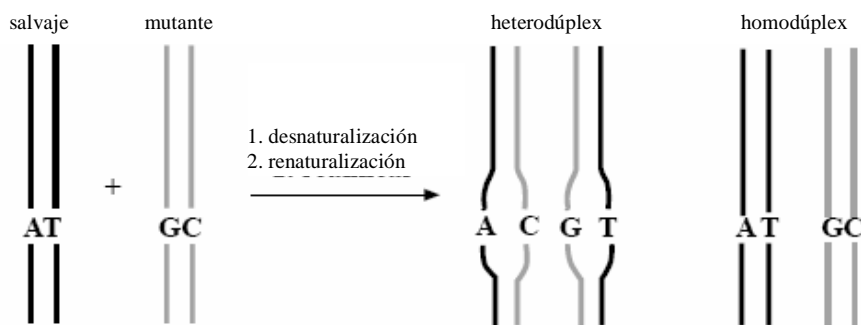
### **DGGE (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis)**

La electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante (DGGE) separa los productos de ADN generados en una reacción de PCR en función de diferencias en su secuencia que resultan en distintas características de desnaturalización del ADN. Durante la DGGE, los productos de PCR encuentran concentraciones crecientes de desnaturalizantes químicos (urea y formamida) a medida que migran a través del gel de poliacrilamida. Al llegar a una concentración desnaturalizante umbral, los dominios de la doble cadena de

ADN con uniones más débiles empiezan a desnaturalizarse, momento en el cual la velocidad de migración se reduce dramáticamente. Secuencias diferentes de ADN se desnaturalizarán a diferentes concentraciones, originando patrones de bandas distintos. En clínica, esta técnica se aplica generalmente a la detección de mutaciones.

### **DHPLC (Denaturing High Performance Liquid Cromatography)**

La DHPLC es una tecnología diseñada para la detección de variaciones en la secuencia de ADN, incluyendo sustituciones de nucleótidos, deleciones e inserciones. Esta técnica combina la desnaturalización por calor de los fragmentos de ADN y la cromatografía en fase reversa para detectar variaciones de secuencia en el producto de una reacción de PCR. Si el producto de PCR contiene amplificados con pequeñas diferencias en su secuencia, durante la renaturalización de las secuencias normales (salvajes) y mutantes se genera una población mixta de cadenas dobles de ADN homodúplex (totalmente complementarias) y heterodúplex (que contienen algunas bases desaparejadas). Los patrones de elución del ADN durante la cromatografía serán diferentes debido a la retención diferencial en la columna de las moléculas homodúplex y heterodúplex, permitiendo así la detección de mutaciones con una alta sensibilidad.



Después de la desnaturalización del producto de PCR, no sólo se forman los homodúplex, sino también heterodúplex, procedentes de la combinación de cadenas de cada homodúplex.

### **Diana de restricción**

Secuencia corta y específica de la doble cadena de ADN que es reconocida y cortada por una endonucleasa determinada (enzima de restricción).

### **Dinucleótido CpG**

Es la secuencia 5' CG 3' en una molécula más larga de ADN. Los dinucleótidos CpG son diana de un sistema de metilación de los mamíferos que es importante en el control de la expresión génica. Además constituyen puntos calientes mutacionales debido a la tendencia de la citosina metilada a ser desaminada pasando a timina.

### **Diploide**

Que tiene dos copias de cada tipo de cromosoma (dos juegos de cromosomas). Es la constitución normal de las células somáticas.

## **Gen**

Es un segmento de una molécula de ADN que contiene la información necesaria para generar una proteína o, en algunos casos, una molécula de ARN.

## **Haploide**

Que tiene una única copia de cada cromosoma (23 en el hombre). Es la constitución de los gametos.

## **DNasa**

Enzima que ataca los enlaces del ADN.

## **dNTP (desoxinucleósido fosfato)**

Nucleótido. Molécula compuesta por un azúcar (desoxiribosa), una base púrica o pirimidínica y un fosfato.

## **EBER**

Fragmento de ARN del virus de Epstein-Barr detectable en el núcleo de las células infectadas. Hay de tipos 1 y 2. Se suele aplicar este término a la técnica de hibridación *in situ* que lo detecta.

## **Electroforesis**

Técnica de separación de moléculas basada en la diferente capacidad migratoria en un campo eléctrico según su peso molecular y carga eléctrica. Se suele utilizar para el estudio de ADN ( ver *Southern blot*), ARN (ver *Northern blot*) y proteínas (ver *Western blot*).

## **Enzima de restricción**

Enzima (endonucleasa) que reconoce una secuencia pequeña y específica de ADN y corta a dicho ADN en ese preciso lugar o a una distancia determinada de él.

## **Exón**

Fragmento de un gen que forma parte del ARNm final, tras la pérdida de las partes no codificantes (intrones), y que contiene información sobre la composición de la proteína.

## **FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*)**

Hibridación *in situ* en la que la visualización se realiza con fluorocromos (ver Hibridación *in situ*).

## **Heterocigoto**

Individuo con diferentes alelos en un determinado *locus* de los dos cromosomas homólogos.

## **Hibridación**

Apareamiento de dos cadenas complementarias de ADN, ARN o mixtas para dar lugar a un ácido nucleico de doble cadena.

## **Hibridación genómica comparada (ver CGH)**

**Hibridación *in situ***

Técnica de hibridación que se realiza directamente sobre tejido o células sobre un soporte sólido, habitualmente un portaobjetos. La visualización puede realizarse por medios isotópicos, enzimáticos o con fluorescencia.

**Homocigoto**

Individuo con el mismo alelo en un determinado locus de los dos cromosomas homólogos.

**HUMARA *clonality assay***

Análisis de la clonalidad de un tejido basado en el estudio del patrón de inactivación del gen del receptor androgénico humano, localizado en el cromosoma X. Sólo realizable en mujeres por ser las que han de inactivar uno de sus dos alelos, lo que se hace aleatoriamente (policlonalmente) en los diferentes tejidos y de forma clonal en las neoplasias.

**Inestabilidad de microsatélites**

Situación de tendencia a la producción de errores en la replicación de zonas del ADN donde existen microsatélites, provocando que el número de repeticiones de estos varíe en la hebra hija con respecto a la molde. Estos errores replicativos suelen ser reparados por los sistemas de reparación de errores de apareamiento (*mismatch repair genes*, MMR).

**Inserción**

Presencia de pares de bases adicionales en la secuencia de ADN.

**Interferencia (de ARN)**

Actividad inhibidora de la expresión génica mediada por moléculas pequeñas de ARN, como los microRNA, que impide la traducción o favorece la degradación del ARNm.

**Intrón**

Segmento de un gen que, tras ser transcrito al ARN, se pierde en el proceso de corte-empalme (*splicing*) que dará el ARNm maduro. No tiene representación en la proteína traducida.

**Isla CpG**

Ver dinucleótidos CpG

**Locus (*pl. loci*)**

Lugar físico de un gen en un cromosoma.

**LOH (*Loss of heterozygosity*)**

Pérdida de heterocigosidad. Ausencia de un alelo en un estudio de electroforesis en un sujeto que se sabe es heterocigótico. Suele deberse a delección del mismo.

**Marco de lectura abierta**

ver ORF

**mbr (major breakpoint region)**

Región donde se suelen producir las traslocaciones del gen BCL2 en el linfoma folicular (más del 60% de los casos).

**mcr (minor cluster region)**

Segunda región en frecuencia donde se producen los reordenamientos de BCL2 (10%).

**Metabolómica**

Rama de la Biología Molecular que estudia los productos del metabolismo, especialmente azúcares y grasas y, en general, aquellos no cubiertos por la proteómica.

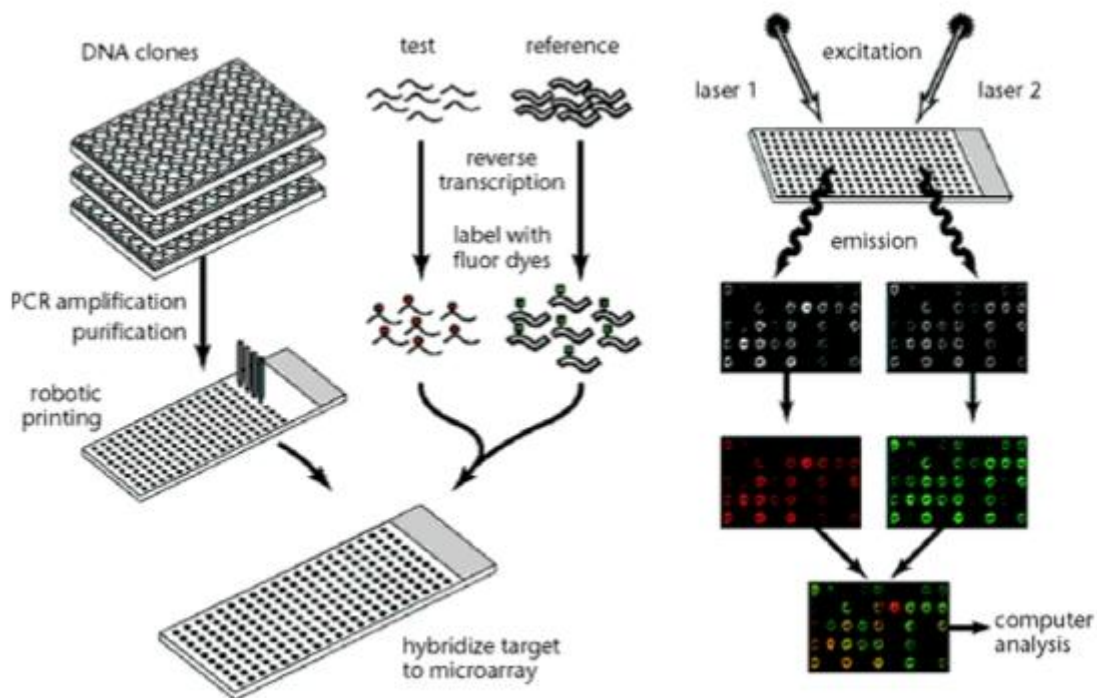
**Metilación de ADN**

Mecanismo de bloqueo de la transcripción de un gen activo, usualmente en el promotor del gen. Las metilaciones traen aparejados a su vez cambios estructurales en la cromatina, que entonces se convierte en heterocromatina y pierde la capacidad de transcribirse. Se trata de un fenómeno epigenético estable y heredable.

**Microarray**

Matriz de ADN que sirve para determinar la expresión de una serie de genes simultáneamente. Las sondas (*probes*), en este caso, son moléculas de ADNc (conocidos con el nombre de «etiquetas de secuencia expresada» o EST), o fragmentos génicos inmovilizados sobre un soporte sólido, y las dianas (*targets*) consisten en ADNc obtenidos por transcripción inversa a partir de una muestra de ARN (usualmente ARNm), procedentes de un determinado tejido y marcados por medio de algún procedimiento específico. Tras la hibridación y los lavados correspondientes, los híbridos retenidos en la matriz emiten una señal fluorescente. Sirve para determinar el perfil de expresión génica (*gene expression profiling*) de dos poblaciones celulares distintas partiendo de muestras de ARNm o de ARN total, y también se usan con otros fines, por ejemplo, en el diagnóstico de enfermedades, el estudio de polimorfismos y el desarrollo de fármacos.





Esquema de un experimento de hibridación en micromatriz de ADN

Se obtienen sondas complementarias de los genes de interés, se amplifican por PCR, se purifican y se siembran en un portaobjetos de vidrio con ayuda de un robot. El ARN total extraído de las muestras de estudio o de referencia se convierte en ADNc fluorescente mediante una reacción catalizada por la transcriptasa inversa en presencia de fluoróforos específicos (conjugados Cy3-dUTP o Cy5-dUTP). Las dianas fluorescentes se juntan y luego se hibridan en condiciones rigurosas con las sondas de la matriz. Tras los lavados respectivos, los híbridos retenidos en la matriz producen una emisión característica al ser excitados por un rayo láser, y cada emisión característica es valorada de forma independiente por medio de un microscopio confocal de barrido láser. Luego, un programa informático se encarga de normalizar e integrar los resultados en una misma imagen coloreada, resaltando los niveles de expresión superiores o inferiores al de la muestra de referencia. (Imagen procedente de: Duggan DJ, Bittner M, Chen Y, Meltzer P, Trent JM. Expression profiling using cDNA microarrays. Nat Genet 1999).

### **Microrna (miRNA)**

Pequeñas moléculas de ARN monocatenario (de 21 a 25 nucleótidos) que se aparean con el extremo 3' de ARN mensajero homólogos e impiden la traducción de éstos en proteínas. Desempeñan un papel regulador de la traducción.

### **Microsatélite (ADN microsatélite)**

ADN sin función conocida del genoma eucariota, formado por repeticiones en serie de unidades compuestas de unos pocos nucleótidos (1-6), que pueden llegar a tener una longitud total de hasta cien pares de bases. Se encuentran dispersas por todo el genoma eucariota. Estas unidades nucleotídicas breves se identificaron por primera vez dentro del ADN satélite, y por su pequeño tamaño recibieron el nombre de «microsatélites».

### **Minisatélite (ADN minisatélite)**

ADN formado por la repetición en tandem de secuencias cortas de nucleótidos (6-24) en bloques de longitud intermedia (generalmente de 0.1-20 kb). El ADN minisatélite generalmente no se transcribe y su significado en el genoma no está claro. Las secuencias de ADN minisatélite hipervariables son muy

polimórficas y por esta razón son utilizadas en estudios de *fingerprinting* del ADN.

## **mRNA**

Ver ARN mensajero (ARNm).

## **Mutación**

### **1 Mutación génica (*Gene mutation*):**

a) Cualquier cambio que modifica la secuencia de bases de un gen. Este cambio no redundará necesariamente en una modificación del producto o de la función del producto que el gen codifica, como es el caso de las mutaciones génicas silenciosas;

b) La transformación de un alelo en otro (A1 a A2).

**2 Mutación cromosómica (*Chromosome mutation*):** modificación estructural de uno o varios cromosomas.

**3 Mutación genómica (*Genome mutation*):** modificación del número de cromosomas en el genoma de un organismo.

## **Mutación puntual**

Cambio de una base por otra en un triplete de nucleótidos (codón) que deriva en la codificación de un aminoácido distinto (*missense mutation*) o en la creación de un codón de terminación prematura de la síntesis de una proteína (*nonsense codon*). La proteína correspondiente contendrá, pues, una composición de aminoácidos diferente del original y ello afectará a su función según el sitio en que se produjo la mutación y la naturaleza del reemplazo de aminoácidos.

## **Mutación del marco de lectura (*Frameshift mutation*)**

Adición o sustracción de un nucleótido en una hebra de ADN que redundará en un cambio del marco de lectura. Por consiguiente, el ARNm transcrito a partir del alelo mutado (con un nucleótido de más o de menos) será leído sin problemas hasta el punto de inserción o sustracción del nucleótido, pero a partir de allí, como el marco de lectura es diferente, los codones cobrarán otro significado, se incorporarán otros aminoácidos en la proteína o aparecerán codones de terminación prematura de la síntesis de esa proteína.

## **Northern blot**

Membrana de filtro que contiene moléculas de ARN transferidas e hibridadas por el método *Northern* (*Northern blotting*). Es esencialmente idéntica al método de *Southern blot*, salvo que las moléculas de ácido nucleico de la muestra, en este caso de ARN (total, mensajero, vírico, etc.), se separan por electroforesis en condiciones desnaturizantes (en presencia de formaldehído), se transfieren a la membrana de filtro y se hibridan con una sonda de ADN marcada.

### **Oligonucleótido**

Polímero de nucleótidos unidos por enlaces 5'-3' fosfodiéster de muy breve longitud. Por lo general no supera los 50 nucleótidos.

### **Oncogén**

Gen que codifica una proteína capaz de transformar las células normales en células cancerosas o de inducir cáncer en animales. De los muchos oncogénes conocidos, todos, salvo escasas excepciones, derivan de genes celulares normales (proto-oncogenes), cuyos productos participan en las vías de control de la proliferación. Los oncogenes virales son en realidad genes celulares que en algún momento fueron secuestrados por el virus, y mutaron, dando como resultado un oncogén. Por lo tanto, a los respectivos genes no mutados que se encuentran en las células normales, se les llama proto-oncogenes, y a los mutados, oncogenes.

### **ORF (Open ReadinG Frame)**

El marco de lectura compuesto del conjunto de tripletes o codones correspondientes a los aminoácidos de un polipéptido se denomina «marco de lectura abierto» u ORF (e incluye el codón de iniciación y el de terminación). Dado que el código genético se compone de tripletes de nucleótidos (codones) contiguos no solapados, en principio existen tres maneras posibles de traducir una secuencia de nucleótidos en proteína, según cuál sea el nucleótido de partida. Cada una de ellas constituye un marco de lectura.

### **Par de bases (Base pair)**

Par de bases complementarias que constituye la secuencia de un ácido nucleico de la doble hélice de ADN. Las bases pueden ser púricas o pirimidínicas.

### **PCR (Polymerase Chain Reaction)**

Reacción en cadena de la polimerasa. Método para sintetizar grandes cantidades de un segmento de ADN específico de una muestra (y en teoría a partir de una sola molécula de ADN). La PCR multiplica («amplifica») exponencialmente una secuencia específica de ADN bicatenario. Comprende varios ciclos divididos en tres etapas (desnaturalización, anillamiento y extensión del cebador). De esta forma se produce un aumento exponencial del número de copias de la secuencia específica igual a  $2^n$ , donde  $n$  es el número de ciclos.

### **PCR-SSCP (Polymerase Chain Reaction-Single Strand Conformation Polymorphism)**

Sistema para detectar mediante electroforesis la existencia de cambios en la secuencia de bases (cambios de una base por otra o mutaciones) en el producto de PCR, basados en la configuración tridimensional del ADN monocatenario (molécula de ADN formada por una sola hebra de desoxirribonucleótidos). Se establece una comparación entre el ADN monocatenario "normal" y el "problema" (Ej: tumoral) de tal manera que aunque la longitud de ambos ADNs sea la misma, el cambio de una base por otra le confiere al ADN monocatenario "problema" una configuración y una capacidad de migración en el gel de electroforesis distintas. El procedimiento sirve para

identificar posibles mutaciones aunque no especifica la naturaleza de las mismas.

### **PCR a tiempo real**

La PCR a tiempo real combina un termociclador, un espectrofotómetro y un monitor. El termociclador efectúa la PCR en muestras que contienen fluorocromo fluorescente proporcional a la cantidad de ADN, cantidad que dobla de ciclo en ciclo. La emisión fluorescente inducida es enviada al espectrofotómetro que la analiza a diferentes longitudes de onda. Sirve para detectar la amplificación durante las tempranas fases de la reacción, cuando es proporcional a la cantidad de ADN molde y por tanto se considera cuantitativa. Inicialmente se desarrolló para cuantificar ARNm tras convertirlo en ADNc por transcripción inversa.

### **Polimerasa de ADN**

Nombre común con el que se designan las enzimas que forman polímeros de nucleótidos.

### **Polimorfismos**

Variaciones genéticas presentes en una muestra de ADN. Este conjunto de variaciones da lugar al genotipo (la constitución genética) de un organismo. Se pueden determinar polimorfismos de la longitud de fragmentos de restricción o RFLP, polimorfismos en la longitud de microsatélites o minisatélites y polimorfismos de un solo nucleótido o SNP.

### **Poliploidía**

Se define a la poliploidía como la variación o cambio en el número cromosómico. Tales cambios pueden ser de dos tipos: aquellos que involucran dotaciones completas de cromosomas (euploidía) y aquellos cambios que solo implican a uno o más cromosomas aislados dentro de una dotación cromosómica (aneuploidía).

### **Polisomía**

Es la presencia de más de dos copias de un cromosoma específico en un núcleo celular.

### **Primer**

Ver cebador.

### **Promotor**

Secuencia de ADN bicatenario reconocida por la ARN-polimerasa y otros factores de transcripción, necesaria para el inicio de la transcripción del gen contiguo.

### **Proteína de fusión**

Proteína creada por la unión de dos genes, habitualmente por una translocación. También conocida como proteína quimérica.

## **Proteómica**

Forma abreviada de referirse coloquialmente a diversas esferas emergentes de la biología molecular dedicadas al estudio de todas las proteínas sintetizadas y de sus posibles modificaciones postraduccionales, con ayuda de herramientas automatizadas de análisis a gran escala. Ej: las matrices proteicas que analizan la distribución ordenada de miles de moléculas de proteína, o de péptidos sintetizados in situ, sobre un soporte sólido.

## **Proto-oncogén**

Los proto-oncogenes son genes normales responsables de la codificación de proteínas nucleares, citoplasmáticas y de membrana, que intervienen en la homeostasis celular, es decir, en el mantenimiento del equilibrio de las funciones celulares, por lo que su nivel de expresión está estrictamente regulado. Entre las proteínas codificadas por protooncogenes hay factores de crecimiento, proteínas de transducción de señal, factores de transcripción y proteínas de control del ciclo celular. Muchos protooncogenes están muy expresados durante ciertas etapas del ciclo celular y muy relacionados con determinadas fases del desarrollo embrionario.

## **Reacción en cadena de la polimerasa: ver PCR**

Amplificación enzimática de una secuencia determinada de ADN mediante procesos repetitivos de desnaturalización del ADN por calor, unión de la cadena de ADN al primer (cebador) y extensión por medio de la ADN polimerasa. La técnica de PCR se puede usar para detectar cualquier tipo de mutación. Se puede realizar a partir de tejido fresco, o bien incluido en parafina. La principal ventaja de la PCR es su extrema sensibilidad, lo que le permite detectar una secuencia de ADN que esté en una mínima cantidad en un fluido o tejido, pero esa es también su talón de Aquiles, pues puede originar una contaminación de productos de amplificación.

## **Renaturalización**

Es la asociación de dos moléculas de ácido nucleico. Es sinónimo de hibridación. La temperatura ideal para el inicio de la hibridación es de 50-55°C, aunque para algunos cebadores la renaturalización no se alcanza hasta los 70-72°C. La extensión óptima de la renaturalización a partir del cebador se alcanza a los 72°C en periodos de tiempo de alrededor de 1 minuto.

## **RFLP (polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción)**

En biología molecular, el término polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción o RFLP (del inglés *Restriction Fragment Length Polymorphism*) se refiere a secuencias específicas de nucleótidos en el ADN que son reconocidas y cortadas por las enzimas de restricción (también llamadas endonucleasas de restricción) y que varían entre individuos. Las secuencias de restricción presentan usualmente patrones de distancia, longitud y disposición diferentes en el ADN de diferentes individuos de una población, por lo que se dice que la población es polimórfica para estos fragmentos de restricción. La técnica RFLP se usa como marcador para identificar grupos particulares de personas con riesgo de contraer ciertas enfermedades genéticas, en medicina forense, en pruebas de paternidad y en otros campos, ya que puede mostrar la relación genética entre individuos. Cuando un RFLP normalmente se asocia

con una enfermedad de origen genético, la presencia o ausencia de éste puede usarse a modo de consejo sobre el riesgo de desarrollar o transmitir la enfermedad. La suposición es que el gen en el que los investigadores están realmente interesados está localizado tan cerca del RFLP que su presencia puede servir como indicador de la alteración en el gen. A veces, un RFLP en particular puede estar asociado con el alelo sano. Por esto es esencial examinar no sólo al paciente, sino a todos los miembros de la familia que sea posible.

### **Reordenamiento**

Reordenamiento génico es simplemente cualquier cambio de orden en la secuencia de ADN. Puede ser fisiológico (como los reordenamientos de los segmentos génicos de los receptores de las células B) o patológico (cualquier mutación).

### **RNasa**

Enzima que degrada el ARN. La contaminación con RNasas, que están por todas partes, es uno de los quebraderos de cabeza de las personas que trabajan con ARN en el laboratorio.

### **RT-PCR (Reverse Transcriptase-PCR)**

Variante de la PCR que tiene un paso previo que consiste en la transcripción inversa del ARN a ADN complementario. Es una de las técnicas de elección para detectar transcritos quiméricos.

### **siRNA**

El ***small interfering RNA*** (siRNA), en español **ARN pequeño de interferencia**, es también conocido como *ARN corto de interferencia* o *ARN de silenciamiento*. Este tipo de ARN pertenece a una clase de ARNs de doble cadena de 20 a 25 nucleótidos de largo que juegan una gran variedad de roles en la biología. Más notablemente, están involucrados en la ruta de la interferencia de ARN (también conocido como RNAi por sus siglas en inglés *RNA interference*) donde el siRNA interfiere con la expresión de un gen específico. Actualmente son una herramienta muy utilizada por el investigador que desea bloquear la expresión de un gen por un tiempo limitado. Su ejecución es notablemente más sencilla que la de un animal transgénico y puede ser empleado también en cultivos celulares.

### **SISH (Silver in situ hybridization): ver Hibridación in situ**

Es una variante de la hibridación *in situ* en la que la sonda está unida a un enzima que es capaz de hacer depositar un metal (por ejemplo plata) en solución en el tejido o célula diana. Esto proporciona una tinción negra, punteada, de alta resolución. El resultado de este método se puede visualizar mediante microscopio de campo claro.

### **SNP**

Un SNP o polimorfismo de un solo nucleótido (Single Nucleotide Polymorphism, pronunciado *esnip*) es una variación en la secuencia de ADN que afecta a un solo nucleótido del genoma. Una de estas variaciones debe darse al menos en un 1% de la población para ser considerada como un SNP. Los SNP forman

hasta el 90% de todas las variaciones genómicas humanas, y aparecen cada 100 a 300 bases en promedio, a todo lo largo del genoma. Estas variaciones en la secuencia del ADN pueden afectar a la respuesta de los individuos a fármacos, o a la susceptibilidad a contraer ciertas enfermedades. Debido a que los SNP no cambian mucho de una generación a otra, es sencillo seguir su evolución en estudios de poblaciones. El método habitual para la detección de SNPs es el del polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción (SNP-RFLP). Como se explica con más detalle en la entrada correspondiente, un alelo contiene un punto de reconocimiento para una enzima de restricción mientras que otro no. La digestión de los dos alelos genera por tanto fragmentos de diferente longitud.

### **SNP-array**

Los SNP arrays son un tipo particular de matrices que son usadas para identificar variaciones individuales y a través de poblaciones. Los oligonucleótidos pequeños son capaces de identificar polimorfismos de un sólo nucleótido (en inglés SNPs, *single nucleotide polymorphisms*) que podrían ser los responsables de variaciones genéticas dentro de una población, la fuente de susceptibilidad a distintas enfermedades genéticas e incluso a ciertos tipos de cáncer. En general, la aplicación de estas técnicas de genotipado es forense, ya que son rápidas en descubrir o medir la predisposición de enfermedades o incluso permitir el uso de ciertos medicamentos para tratar ciertas enfermedades según sea el ADN del enfermo o donante. Los chips de ADN de SNPs son también utilizados para la identificación de mutaciones somáticas en cáncer, sobre todo la pérdida de heterocigosidad y la amplificación o la delección de regiones de ADN en el genoma individual de pacientes afectados (la detección de aberraciones cromosómicas).

### **Sonda**

Es una molécula de ácido nucleico que ayuda a encontrar una secuencia de ADN o ARN de interés, y de la que es complementaria. La sonda debe ir marcada (mediante radioactividad, fluorescencia o cromógeno). Allá donde haya hibridación de la sonda con el ácido nucleico problema, detectaremos el marcaje con la tecnología adecuada (película radiográfica, microscopio de fluorescencia o microscopio de campo claro, respectivamente).

### **Southern blot**

El método tipo *Southern* o *Southern blot* fue desarrollado por E. M. Southern para la detección de genes específicos en el ADN celular. El ADN es digerido con una enzima de restricción y los fragmentos son separados por tamaños mediante una electroforesis en un gel. A continuación los fragmentos de ADN de doble cadena son desnaturalizados. Posteriormente, el ADN inserto en el gel es transferido a un filtro de nitrocelulosa, con lo que en el filtro queda representada una réplica de la disposición de los fragmentos de ADN presentes en el gel. A continuación el filtro se incuba durante un tiempo con la sonda marcada (radiactivamente o con un fluorocromo); durante la incubación la sonda se va hibridando a las moléculas de ADN de cadena sencilla de secuencia complementaria (o muy parecida). La sonda unida al fragmento de ADN complementario se puede visualizar en el filtro de una forma sencilla mediante una exposición a una película de rayos X para el caso de sondas

radiactivas o con una película sensible a la luz, para el caso de sondas con fluorocromo.

### **Splicing**

Es el proceso de corte y empalme que se desarrolla sobre el transcrito temprano de ARN, retirando los intrones y ensamblando posteriormente los exones para llegar a conformar el ADN maduro.

### **Splicing alternativo**

El *splicing* alternativo (*alternative splicing* en inglés) permite obtener a partir de un transcrito primario de ARNm o pre-ARNm distintas moléculas de ARNm maduras. El *splicing* alternativo invalida la vieja teoría “un gen una proteína”. Así, por ejemplo, este sistema permite obtener varias proteínas a partir de una única secuencia de ADN. El resultado es la aparición de uno o varios exones adicionales, o una proteína con un dominio amino terminal (o carboxilo terminal) alternativo.

### **Supresor tumoral**

Es un gen celular normal, que tiene como función la de regular el crecimiento y frenar la proliferación celular. La pérdida de su función contribuye a la aparición o a la progresión de ciertos tumores. En estos casos la transformación maligna puede darse cuando la célula es homocigota para el alelo mutado, es decir, cuando ambos alelos pierden su función normal ya sea por mutación o por metilación de su promotor.

### **Telómero**

Los telómeros son los extremos de los cromosomas. Son regiones de ADN no codificante, altamente repetitivas, cuya función principal es la estabilidad estructural de los cromosomas en las células eucariotas, la división celular y el tiempo de vida de las estirpes celulares. Además están involucradas en enfermedades tan importantes como el cáncer. Las teorías del envejecimiento y de la carcinogénesis se basan en que los telómeros son como los relojes o temporizadores de la célula, ya que marcan el número de divisiones celulares, hasta que la célula muere. La telomerasa es una enzima formada por un complejo proteína-ácido ribonucleico con actividad polimerasa que se produce en células germinales embrionarias, y que permite el alargamiento de los telómeros. La telomerasa es reprimida en las células somáticas maduras después del nacimiento, que producen un acortamiento del telómero después de cada división celular. Cuando la longitud del telómero alcanza cierto límite, se interrumpen las mitosis quedando las células en el estadio G<sub>0</sub> de su ciclo celular. El desgaste del telómero en el transcurso de ciclos celulares, impide su función protectora del cromosoma, con lo que éste se vuelve inestable, se fusiona o se pierde. Las células que presentan estos defectos, no sólo son incapaces de duplicarse, sino que dejan de ser viables y se activan los procesos de apoptosis o muerte celular programada. Muchas células cancerosas reactivan la actividad de telomerasa, favoreciendo la proliferación de un clon maligno. Se están estudiando fármacos que inhiben la telomerasa y así detener el crecimiento de las células malignas, por lo que podría ser una nueva diana terapéutica del cáncer.



### **Temperatura de fusión (T<sub>m</sub>)**

Es la temperatura en la que la mitad de las moléculas de ADN están en forma de doble cadena, y la otra mitad está desnaturalizada (cadena sencilla). Es un parámetro básico en el diseño de cebadores y sondas de hibridación.

### ***Tissue array* (matriz tisular)**

Bloque de parafina en el que se contienen hasta 1000 de cilindros de tejido, representativos del mismo, dispuestos en forma matricial, lo que permite su análisis simultáneo por métodos histológicos, inmunohistoquímicos o moleculares. El concepto fue introducido por Hector Battifora en 1986. En 1998 Kononen y colaboradores presentaron el sistema actual de confección de las matrices tisulares.

### **Traducción**

Se lleva a cabo en el citoplasma, y consiste en la síntesis de proteínas en los ribosomas a partir del ARN mensajero. Requiere moléculas de ARN de transferencia y ribosomas.

### ***Transcripción* (y *transcripción inversa*)**

La transcripción es la síntesis de una copia de ARN complementaria a partir de una de las cadenas sencillas de ADN. Tiene lugar en el núcleo de la célula. Está catalizada por una enzima denominada ARN polimerasa. La **transcripción inversa** es el proceso por el cual se sintetiza una molécula de ADN utilizando como molde una molécula de ARN. Está catalizada por un enzima denominado transcriptasa inversa.

### **Tránsito quimérico**

Es el ARN que resulta de la fusión de dos genes (o fragmentos de genes) como consecuencia de una translocación recíproca. Se pueden detectar mediante RT-PCR. Algunos tránscrios quiméricos, dada su especificidad, son marcadores moleculares útiles para el diagnóstico de diversos tipos tumorales con translocaciones.

### **Transcriptasa inversa**

Es una enzima que sintetiza ADN empleando como molde no otra molécula de ADN, como en la replicación, sino a una molécula de ARN. Se utiliza en la PCR desde ARN (RT-PCR) para conseguir un molde de ADN (en este caso ADN complementario) sobre el que realizar una PCR.

### **Translocación**

Es el intercambio de material genético entre dos cromosomas no homólogos (para entendernos, con distinto número). Lo habitual es que en este proceso no se pierda material genético sino que simplemente cambie de lugar; en este caso hablamos de translocaciones balanceadas. Éstas últimas son una de las alteraciones genéticas más frecuentes en la especie humana, con una prevalencia de 1/500 individuos. En patología humana, las translocaciones son muy habituales en las leucemias, habituales en los linfomas, bastante frecuentes en los sarcomas, y empezamos a encontrarlas en los carcinomas, por ejemplo el de próstata.

**Western blot o inmunoblot**

Es la transferencia por contacto de una proteína situada en un gel de electroforesis a una superficie de mayor afinidad, como por ejemplo una membrana de nitrocelulosa. Posteriormente las membranas pueden incubarse con anticuerpos específicos, lo que permite su detección.

Nota: Los autores reconocen y agradecen el trabajo de los miembros del departamento de Anatomía Patológica de la Clínica Universitaria de Navarra que hace diez años concibieron y ejecutaron el primer glosario de Patología Molecular en castellano, publicado en la Revista Patología.