

Introducción a la genética de las enfermedades monogénicas

Gaixotasun monogenikoen sarrera

G. Pérez de Nanclares, J.R. Bilbao, L. Castaño

Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

Correspondencia: Dr. L. Castaño. Unidad de Investigación en Endocrinología y Diabetes. 2ª planta de Anatomía Patológica. Plaza de Cruces s/n. 48903 Barakaldo. Bizkaia

INTRODUCCIÓN

El conocimiento del genoma humano ha abierto nuevas puertas para la investigación y el tratamiento de las enfermedades genéticas. El *genoma* engloba la totalidad del material genético de una persona, que está almacenado en forma de ácido desoxirribonucleico, formado por la concatenación de *nucleótidos* [constituídos por desoxirribosa, fosfato y un de estas cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), citosina (C), timina (T) y guanina (G)], cadena a la que llamaremos hebra de ADN. Las hebras de ADN se emparejan de forma complementaria y antiparalela mediante puentes de hidrógeno, así la citosina se empareja con la guanina por tres puentes de hidrógeno y la adenina con la timina por dos. A lo largo del genoma, hay sólo unas pocas zonas que codifican proteínas, es decir, poseen la información necesaria para formar una proteína, son los genes; y otras secuencias de ADN no codificarán nada.

La doble hebra de ADN, aparece en forma desordenada la mayor parte del tiempo, constituyendo un ovillo que recibe el

nombre de *cromatina*, mientras que en la metafase de la división celular, se organiza en *cromosomas*, estructuras visibles al microscopio óptico en las que se distinguen dos brazos (corto o "p" y largo o "q") unidos por una estructura central llamada centrómero. Cada célula del organismo contiene 23 pares de cromosomas (22 pares de autosomas y 2 cromosomas sexuales), uno procedente del padre y otro procedente de la madre.

Como acabamos de ver, un gen es un fragmento de ADN que posee la información para dar origen a una proteína. El lugar del cromosoma donde se encuentra ese gen se llama *locus*. Los genes están formados por exones e intrones: los *exones* son regiones codificantes, mientras que los *intrones* son regiones no codificantes situadas entre los exones, que serán eliminadas durante la transcripción y formación del ARN mensajero. La región entre exón e intrón se denomina zona de unión o *zona de splicing* (Fig. 1).

Como tenemos dos copias de cada cromosoma, también tendremos dos copias de cada gen, una heredada del padre y otra de

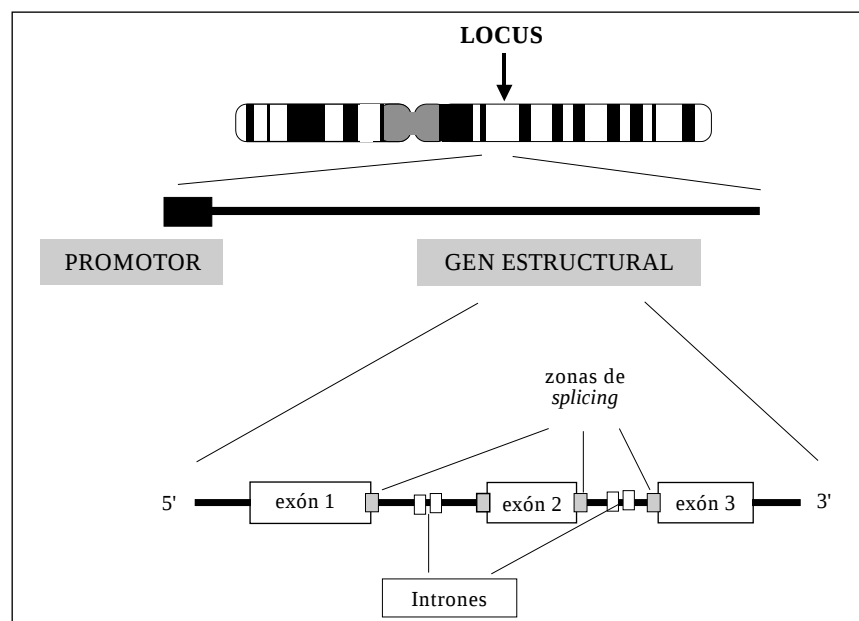


Figura 1. Estructura de un gen.

		Segunda letra				
		U	C	A	G	
Primera letra	U	UUU } UUC } Phe UUA } UUG } Leu	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA STOP UAG STOP	UGU } Cys UGC } UGA STOP UGG Trp	U C A G
		CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
		GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G
	C	UUU } UUC } Phe UUA } UUG } Leu	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA STOP UAG STOP	UGU } Cys UGC } UGA STOP UGG Trp	U C A G
		CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
		GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G
	G	UUU } UUC } Phe UUA } UUG } Leu	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA STOP UAG STOP	UGU } Cys UGC } UGA STOP UGG Trp	U C A G
		CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
		GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G

Figura 2. Representación esquemática del código genético.

la madre. Cada una de estas copias se llama *alelo* (otra definición de alelo se refiere a cada una de las variantes que posee un gen polimórfico, como veremos más adelante).

El orden de los nucleótidos en los genes establece la proteína que será producida, en un proceso que consta de dos etapas: la transcripción y la traducción.

La *transcripción* es el proceso de síntesis de una molécula de ARN mensajero (ARNm) a partir del molde de ADN. El ARNm llevará la información genética desde el núcleo a los ribosomas (pequeñas estructuras citoplasmáticas encargadas de la síntesis proteica). Las hebras de ADN se separan, rompiéndose los puentes de hidrógeno, (desnaturalización) y a partir de una de ellas, que actúa como molde (hebra codificante), se sintetiza una cadena complementaria de ARNm mediante la enzima ARN polimerasa. Cada grupo de tres nucleótidos de ADN o triplete se transcribe a un *codón*. Esta nueva molécula de ARNm presentará uracilo (U) en lugar de timina.

La *traducción* consiste en pasar del lenguaje genómico al lenguaje proteínico. El código que regula esta traducción se cono-

ce como *código genético*; en él, cada codón da origen a un aminoácido. Como podemos ver en la Figura 2 varios codones dan origen a un mismo aminoácido, se dice por ello que el código genético está *degenerado*. Además, existen cuatro codones muy importantes: los tres codones de parada o final de traducción (UAA, UGA, UAG) y el codón AUG o de iniciación, que codifica para metionina (qué duda cabe que no todas las proteínas maduras tienen metionina como primer aminoácido, ya que ésta puede perderse en procesos de maduración, como el paso de pre-proteína a proteína). Esta característica es muy interesante para poder identificar nuevos genes ya que el hallazgo del triplete ATG en una secuencia de ADN puede indicar el comienzo de una proteína. Según esto, un gen siempre comienza por ATG, continúa con un número determinado de tripletes codificantes y termina en un codón de parada y todo ello son las llamadas secuencias abiertas de ADN (del inglés *open reading frame*).

Todas las células de un organismo poseen el mismo material genético y sin embargo su capacidad de generar una proteína (o expresión génica) es específica de te-

jido. Existen mecanismos que determinan qué genes deben activarse y desactivarse en cada tejido y en qué momento deben hacerlo, es decir, regulan la expresión génica. Para ello, además de las secuencias abiertas de ADN, los genes contienen, en regiones anteriores al codón de iniciación determinadas regiones reguladoras o *promotores* (Fig. 1). Sobre estas regiones los *factores de transcripción* (generalmente proteínas) capaces de activar, inactivar o modular la expresión de esos genes para que ocurra en aquellos tejidos donde la proteína es necesaria, y en el momento y con la intensidad adecuados.

PATRONES DE HERENCIA

Las enfermedades hereditarias son consecuencia de alteraciones a nivel genético que se transmiten de generación en generación. En el caso de las enfermedades *monogénicas*, causadas por alteraciones en un solo gen, la mutación causante puede ser siempre la misma (p. ej., la anemia falciforme), o puede afectar a diferentes lugares del gen en cada paciente (como en la fibrosis quística). Los distintos patrones de transmisión de la enfermedad o *patrones de herencia* incluyen los clásicamente definidos como autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X (Fig. 3).

Además de estos modelos de herencia sencillos, existen otros casos en los que es difícil determinar el tipo de herencia. En primer lugar, existen trastornos clínicos con penetrancia incompleta, es decir, las mutaciones no se manifiestan por igual en todos los individuos que las presentan. Así, personas portadoras de una misma mutación, a veces en una misma familia, pueden presentar diferentes grados de afectación clínica o incluso algunos de ellos ser totalmente asintomáticos. El grado de *penetrancia* o manifestación clínica puede verse in-

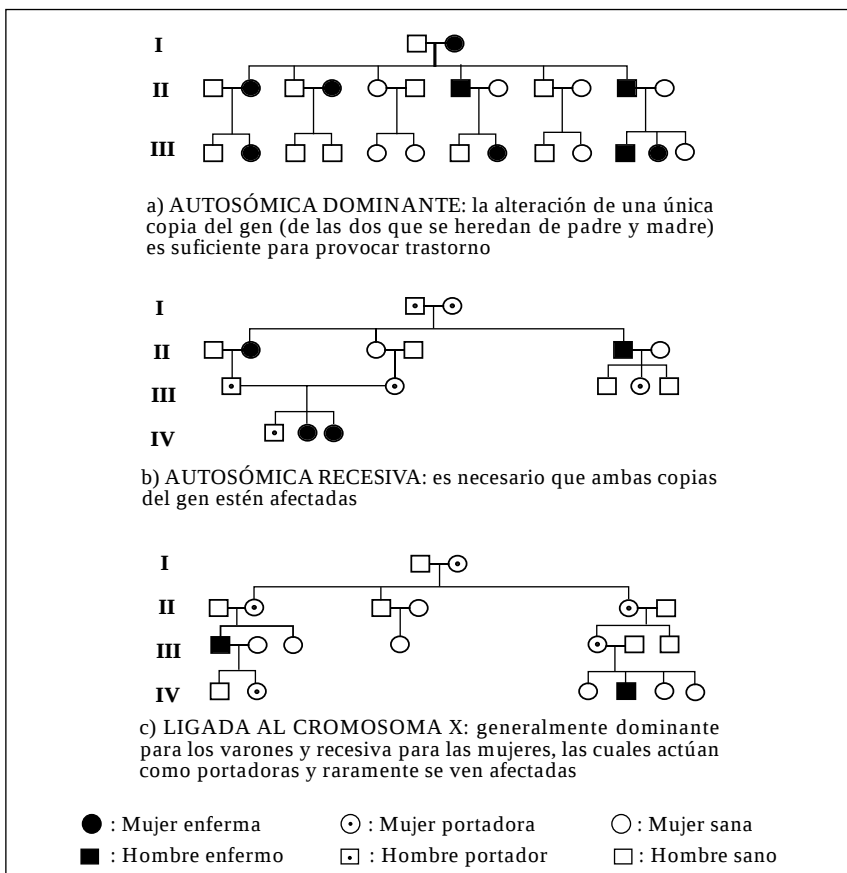


Figura 3. Patrones de herencia mendelianos.

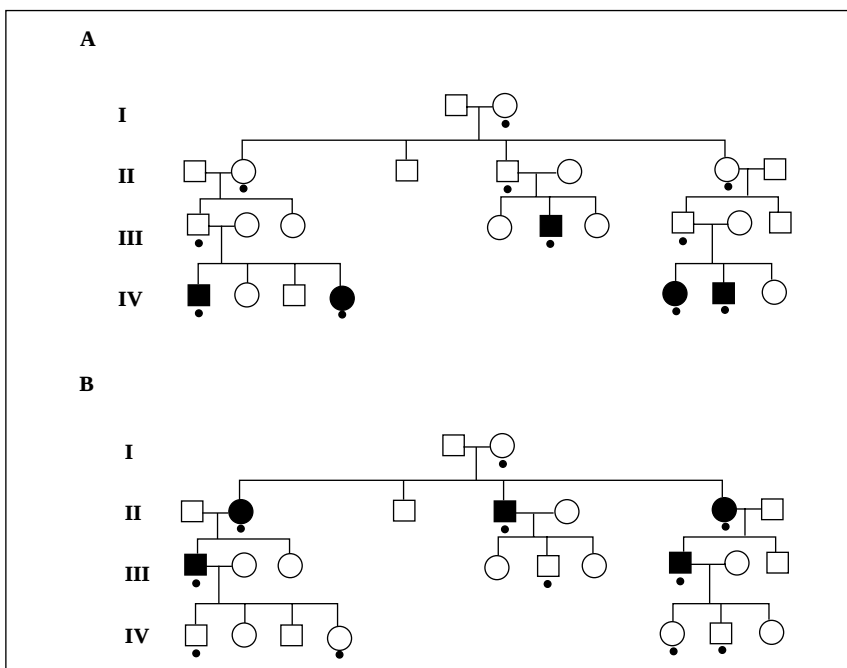


Figura 4. Ejemplo de imprinting materno (A) y paterno (B). Los puntos señalan la diferente manifestación fenotípica en individuos portadores de la alteración genética en función de si ese alelo se expresa o no.

fluenciada por su interacción con otros genes, así como por factores no genéticos como la edad, sexo o el medio ambiente. En segundo lugar, estarían aquellos casos en los que una determinada enfermedad que es debida a un trastorno genético definido aparece sin que sea posible detectar alteración genética alguna. Estos casos se catalogan como *fenocopias* (fenotipos idénticos que responden a diferentes genotipos) y pueden deberse a que la enfermedad está causada por otros mecanismos, bien genéticos, bien ambientales. Además, no hemos de olvidar que una misma enfermedad puede originarse por mutaciones en otros genes, sobre todo cuando todos ellos pertenecen a la misma ruta metabólica (p. ej., un déficit hormonal puede deberse a trastornos en diferentes pasos enzimáticos previos a la síntesis de la propia hormona).

Por último, se han descubierto otros mecanismos de herencia diferentes de los “clásicos” descritos anteriormente y que pueden tener importancia en la transmisión y desarrollo de enfermedades genéticas. Entre estos fenómenos se encuentra la *herencia mitocondrial* (recuérdese que las mitocondrias portan su propio material genético) en la que la enfermedad sólo puede ser transmitida por la madre, ya que solo se heredan las mitocondrias de la línea materna. Otro tipo diferente de herencia está basado en el concepto de *imprinting* o inactivación alélica (Fig. 4) que es un proceso fisiológico que ocurre en determinados genes y que consiste en la inactivación selectiva de uno de los alelos heredados, de forma que solo uno de los dos alelos es totalmente funcional. Se habla de *imprinting materno* cuando el alelo inactivo se hereda de la línea materna y de *imprinting paterno* cuando se trata del alelo paterno. La diferente actividad que pueden presentar cada uno de los alelos puede influir en la expresión fenotípica de una mutación. Así por ejemplo, en el síndrome de Prader-Willi existe *imprinting* ma-

terno, es decir, cuando una madre portadora de una mutación en uno de sus alelos la transmite a su descendencia, ésta no enfermará, porque el alelo materno no se expresa. No obstante, los hijos varones de esa mujer portadora podrán transmitir, tanto la mutación como la enfermedad a su descendencia. Cuando la mutación está en el padre, los hijos que hereden la mutación presentarán la enfermedad.

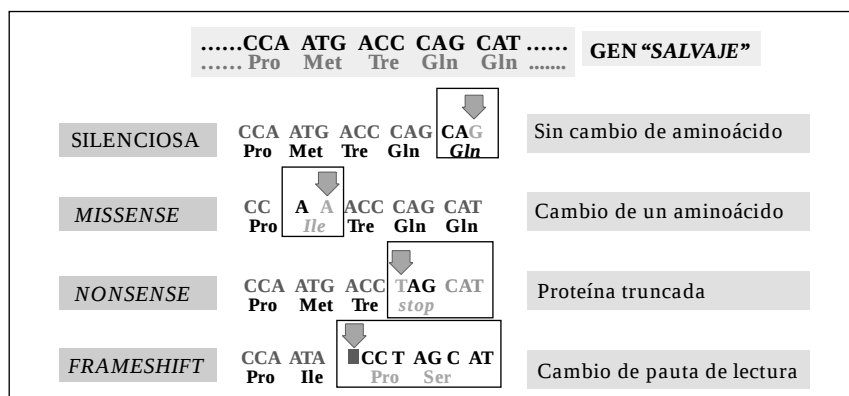


Figura 5. Consecuencias de las mutaciones puntuales.

POLIMORFISMOS Y MUTACIONES

El ADN no es una molécula estable y puede sufrir alteraciones por agentes externos (compuestos mutagénicos, radiaciones, etc.) o internos (errores en los sistemas enzimáticos de la transcripción, segregaciones cromosómicas anómalas en la mitosis y meiosis, etc.) que pueden producir cambios en los genes. Estas alteraciones pueden afectar o a un único nucleótido (*mutaciones puntuales*) o a miles de bases. Las mutaciones pequeñas se estudian por técnicas de Biología Molecular, mientras que las de mayor tamaño son generalmente detectables mediante análisis citogenéticos. Las mutaciones pueden ser: sustituciones, deleciones o inserciones de bases. Dentro de este último grupo merecen mención especial las caracterizadas por un aumento del número de tripletes repetidos o *expansión alélica* (como en el caso de la distrofia miotónica de Steinert o el síndrome del X frágil), en los que mutaciones dinámicas parecen ser responsables de fenómenos de *anticipación*, es decir, el número de tripletes aumenta de generación en generación con lo que se produce una aparición a edad más temprana de la sintomatología en la descendencia.

Según sus consecuencias funcionales las alteraciones del ADN pueden ser consideradas polimorfismos o mutaciones. Se denomina *polimorfismo* a una variante

alélica o cambio de secuencia que no implica patología o pérdida de función. Ejemplo clásico es el sistema sanguíneo ABO, con tres variantes A, B y O pudiendo haber individuos con cualquiera de las posibilidades. Cada una de las variantes posibles se denomina *alelo*. Otra acepción del término polimorfismo está relacionada con la frecuencia de una variante génica, es decir, se consideraría polimorfismo cuando aparece su prevalencia es superior al 1%. Finalmente, desde el punto de vista clínico, el término *mutación* se aplica a aquellos cambios en la secuencia de ADN que son responsables de una patología y polimorfismo a los cambios que no provocan enfermedad.

En función del lugar donde se produce esa mutación, podemos clasificarlas en mutaciones somáticas o mutaciones germinales. Si está presente en algunas células del organismo, afectando a determinado órgano o sistema se denomina *mutación somática* y no se transmite a la descendencia. Sin embargo, si la mutación se produce en las células germinales, se transmite y formará parte de todo el genoma de la descendencia, hablamos de *mutaciones germinales*.

En función de sus consecuencias a nivel de la secuencia de la proteína, las mutaciones pueden clasificarse en silenciosas, *missense*, *nonsense* y de cambio en la pauta de lectura (Fig. 5). Así,

- **Mutaciones silenciosas:** el cambio de nucleótido genera un codón que codifica para el mismo aminoácido que el codón inicial: CAT → CAG, Gln → Gln. Conviene recordar que el código genético es degenerado (varios codones codifican para el mismo aminoácido).

- **Mutaciones missense:** el cambio de nucleótido genera cambio de aminoácido: ATG → ATA, Met → Ile.

- **Mutaciones nonsense:** el cambio de un nucleótido conlleva la sustitución de un aminoácido por un codón de terminación: CAG → TAG, Gln → Stop. No olvidemos que existen tres codones responsables de finalizar la transcripción.

Las mutaciones silenciosas no alteran nunca la secuencia aminoacídica de la proteína. Por su parte, la severidad de las mutaciones *missense* depende del caso concreto a que nos refiramos: las características del aminoácido sustituido, su posición en la proteína (si la mutación se produce en o muy cerca del sitio activo, originará una pérdida de función, mientras que mutaciones en partes menos importantes tienen un efecto menos deletéreo, generando mutantes parcialmente inactivados).

Las mutaciones *nonsense* generan codones de parada prematuros, por lo que en general tienen un gran efecto en la función proteica. Generalmente, y salvo que se produzcan muy cerca del extremo 3' de la pau-

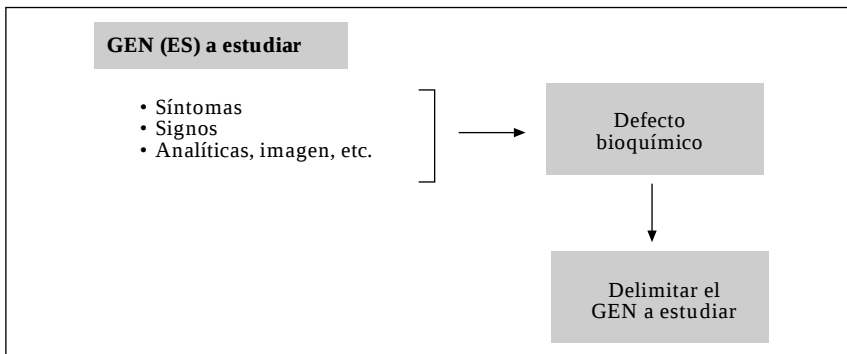


Figura 6. Planificación del estudio genético. Para que éste tenga éxito es necesario la colaboración del médico clínico.

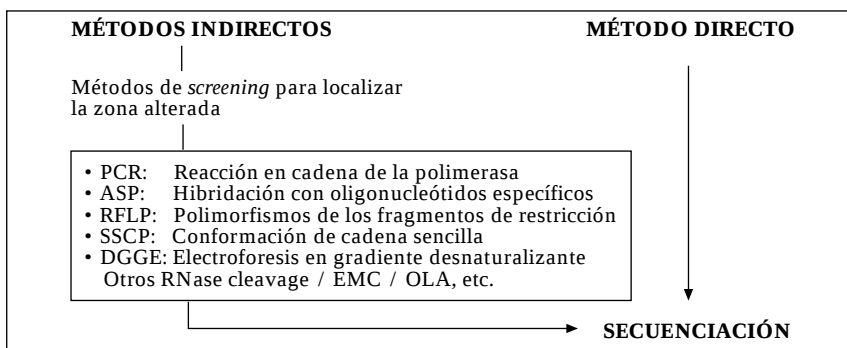


Figura 7. Esquema de los posibles abordajes moleculares para el estudio de enfermedades monogénicas.

ta abierta de lectura, este tipo de alteraciones producen proteínas completamente inactivas.

Al igual que las mutaciones *nonsense*, las deleciones o inserciones de bases tienen consecuencias en la secuencia peptídica que implican una región más amplia que donde se produce la alteración.

Un cuarto tipo de mutación serían las *mutaciones de cambio en la pauta de lectura* (*frameshift*, en inglés). Dado que el “aparato” encargado de producir el ARNm lee la secuencia de ADN de tres en tres nucleótidos, la introducción o eliminación de una única base causará un cambio en la pauta de lectura desde su inserción o deleción hasta el final de la proteína, originando una proteína mutada con una secuencia peptídica completamente diferente a la original.

Además de las mutaciones que afectan a la región codificante del gen, también

pueden ocurrir sustituciones, inserciones y deleciones en las regiones intrónicas adyacentes a los exones, o zonas de *splicing*, que participan en el correcto procesamiento de la molécula de ARNm inmadura. Mutaciones en los puntos de corte-empalme de exones (*splicing mutation*), pueden suponer que la molécula de ARNm madura carezca de alguno de sus exones, o presente secuencias intrónicas que debían ser eliminadas, con lo que el producto proteico se verá alterado. Finalmente, las mutaciones pueden afectar a las regiones reguladoras (promotores, silenciadores, etc.), con lo que puede ocurrir que un gen, a pesar de tener su secuencia codificante intacta, no se exprese correctamente por no poder ser transcrito a ARNm, o bien no lo sea en los niveles adecuados por su falta de respuesta a los elementos que regulan su expresión.

PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO

A pesar de su valor para la determinación del riesgo a padecer una enfermedad, el conocimiento del patrón de herencia no aporta información acerca de la identidad o localización del gen portador de la mutación responsable del trastorno. El objetivo fundamental de la Genética Molecular en la actualidad es el diagnóstico de las enfermedades genéticas mediante la detección de las mutaciones presentes en los genes, con el fin de actuar en el consejo genético a familias portadoras de las mismas, o establecer un tratamiento precoz adecuado en los casos en que éste sea posible. A la hora de diseñar el estudio genético de una enfermedad, han de plantearse dos cuestiones: ¿cuál es el gen? y ¿cómo realizar el estudio? Para la primera pregunta, un correcto diagnóstico clínico y bioquímico es fundamental; es impensable que una persona del Laboratorio de Biología Molecular conozca los genes implicados en todas las enfermedades, por lo que es el clínico el que debe, apoyándose en su experiencia, dirigir el estudio hacia el gen o genes en los que sea más probable que se encuentre la mutación en función de las manifestaciones clínicas y analíticas (imagen, bioquímica, etc.) que presente el paciente (Fig. 6).

La identificación del gen responsable de la enfermedad es fundamental para poder diseñar una prueba de diagnóstico genético fiable. Se trata de una tarea muy compleja y la estrategia a emplear estará condicionada por la información previa de la que se disponga: el gen es conocido o desconocido, las mutaciones responsables de la enfermedad son únicas y localizadas en un exón concreto o se distribuyen por todo el gen, etc.

Existen dos tipos de abordaje molecular para estudiar enfermedades monogénicas: el estudio directo o el indirecto. El estudio directo o *secuenciación* nos permite

identificar la mutación concreta que es responsable de la patología de un individuo. Este tipo de técnica se emplea en genes conocidos con pocos exones, pequeños, y para pocas muestras. En los casos en los que el gen sea conocido, pero hay muchas muestras, o muchos exones se suelen emplear métodos de *screening* como SSCP, *Southern Blot*, etc. Cuando el gen no se conoce, pero sí su posición cromosómica, suelen utilizarse estudios de marcadores. Un *marcador* es una secuencia de ADN cercana al gen de nuestro interés, que es polimórfica en la población, pudiendo tener desde dos formas diferentes (como el grupo sanguíneo Rhesus) o varias (como el sistema HLA).

La Figura 7 muestra los posibles abordajes moleculares para el estudio de enfermedades monogénicas de gen conocido. En este caso el estudio de las enfermedades pasa por la aplicación de los métodos de *screening* o de la secuenciación del gen en función de qué conocemos del gen, es decir, las mutaciones implicadas son conocidas o desconocidas, el gen tiene muchos o pocos exones, de qué tamaño, cuál es el número de muestras que debemos estudiar, etc.

MATERIAL NECESARIO PARA EL ESTUDIO GENÉTICO

Es importante, cuando sea posible, el estudio de la familia completa, ya que esto facilita mucho la confirmación del patrón de herencia. El análisis del caso índice nos ayuda a identificar la mutación; estudiar a los padres, hermanos e hijos nos permite detectar otros portadores así como realizar consejo genético a la familia.

Por lo general, los estudios genéticos se llevan a cabo en el ADN genómico, ya que el análisis de esta molécula nos permite encontrar alteraciones estructurales en los genes. El ADN genómico es el mismo en todas las células nucleadas del organismo, con

lo que una extracción de sangre normal (anticoagulada con EDTA o heparina) es la fuente de material genético más habitual. La cantidad necesaria varía en función de los estudios, por lo que antes del envío es importante contactar con el laboratorio de referencia, pero en general unos 10-20 ml serían suficientes. Si el envío va a hacerse el mismo día se hará a temperatura ambiente, pero si por algún motivo ha de retrasarse, se recomienda congelarla en tubos de plástico y enviarla congelada.

Otros estudios más complejos se refieren a la funcionalidad del gen, al nivel de expresión génica. Estos estudios se realizan en ARNm, que debe aislarse del tejido concreto en el que se está expresando ese gen. Para ello se congelará inmediatamente en nitrógeno líquido la muestra de tejido y se enviará congelada. Es muy importante recordar que el ARNm es muy lábil a los cambios de temperatura y debe mantenerse el tejido congelado hasta su envío.

GLOSARIO

A continuación expondremos distintos términos generales de la Biología y Genética molecular, con el ánimo de introducir al especialista clínico en este campo fundamental en la Medicina actual. El objetivo de estos breves apuntes es que el lector conozca los conceptos básicos y las técnicas fundamentales de la Genética Molecular, para que le sirvan de referencia cuando profundice en el conocimiento de los avances moleculares de las enfermedades objeto de su estudio:

Ácido desoxirribonucleico (ADN). Molécula portadora de la información genética, está formada por dos cadenas antiparalelas de nucleótidos compuestos por desoxirribosa, fosfato y una base nitrogenada (Adenina, Guanina, Citosina o Timina).

ADN polimerasa. Enzima que une los nucleótidos de ADN durante el proceso de replicación.

Ácido ribonucleico (ARN). Polímero de nucleótidos formados por ribosa, fosfato y una base nitrogenada. A diferencia del ADN, es monocatenario, y presenta la base Uracilo en lugar de Timina. Los tres tipos de ARN: mensajero, ribosómico y de transferencia participan en la síntesis de proteínas en base al código genético.

ARN mensajero (ARNm). Molécula de ARN que lleva la información genética desde el núcleo al ribosoma. Se transcribe a partir del ADN, y es el molde para la síntesis de proteínas en el ribosoma.

ARN polimerasa. Enzima que une los nucleótidos de ARN durante el proceso de transcripción.

Codón. Conjunto de tres nucleótidos de ARN transcritos de un triplete de ADN, y que se traducen generalmente a un aminoácido.

Codón de iniciación. Triplete de ARN compuesto de los nucleótidos A-U-G, que inician la síntesis de proteínas. Se traduce en metionina. En la fase de maduración de la proteína puede perderse esa metionina, motivo éste por el que muchas proteínas una vez maduras no comienzan con el aminoácido metionina.

Codón de terminación. Tripletes U-A-A, U-A-G, U-G-A. Cuando se presentan en una secuencia de ADN significa que ese es el lugar de finalización de la secuencia de la proteína. Actúan pues como señal de "STOP".

Desnaturalización. Proceso de separación de dos cadenas complementarias de ADN, como paso previo para la replicación. Este proceso se realiza espontáneamente en el ciclo celular. En el laboratorio se puede reproducir sometiendo el ADN a calor o a álcali.

Expresión génica. Proceso de síntesis de proteínas, por funcionamiento de un gen.

Exón. Regiones de ADN que se transcriben a ARN mensajero y consecuentemente codifican para un péptido. Se sitúan entre los intrones.

Genes. Fragmentos de ADN que contienen la información para la síntesis de proteínas, y que se encuentran dispersos en el genoma. Está formado por una "secuencia abierta del gen", que codifica para el propio gen, y una región reguladora de su expresión, representada entre otros por el promotor.

Genoma. Totalidad del ADN de una célula. Se organiza en genes.

Intrón. Regiones de ADN que no se transcriben a ARN mensajero, y consecuentemente no se traducen a proteínas. Se sitúan entre los exones. Su función no está clara aunque podría ser reguladora.

Nucleótidos. Moléculas formadas por un fosfato, un azúcar pentosa (ribosa para los del ARN, y desoxirribosa para los del ADN), y una base nitrogenada (Adenina, Guanina, Citosina o Timina para el ADN, y Adenina, Guanina, Citosina, o Uracilo para el ARN).

Promotor. Fragmento de ADN que se sitúa en la zona reguladora de cada gen, y cuya función es regular la síntesis o expresión proteica.

Replicación. Proceso de duplicación de ADN.

Secuencia abierta de ADN. Fragmento de ADN comprendido entre un codón de iniciación y otro de terminación, y que potencialmente puede representar el área codificante para una proteína. Del inglés *open reading frame*.

Traducción. Proceso de síntesis de los aminoácidos de una proteína a partir del ARN mensajero.

Transcripción. Proceso de síntesis de ARN mensajero a partir de ADN.

Triplete de ADN. Conjunto de tres nucleótidos, que forman la unidad del código genético, al transcribirse a un codón, y éste a su vez traducirse generalmente a un aminoácido.

Zona de Splicing o de Unión. Secuencia de nucleótidos situada entre un intrón y su exón inmediato, por la que se rompe la cadena de ARN durante la separación intrón-exón que ocurre en el proceso de maduración del ARNm.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Watson J, Gilman M, Witkowski J, Zoller M. Recombinant DNA. Ed. Freeman & Co, 2nd ed. New York, 1992.
2. León J, García JM. Manual de Genética Molecular, Ed. Síntesis, Madrid, 1ª Ed. 1990.
3. Castaño L, Bilbao JR. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (1): conceptos básicos. *Anales Españoles de Pediatría* 1996; **45** (3): 315-20.

4. Castaño L, Bilbao JR, Urrutia I. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (2): purificación de ácidos nucleicos. *Anales Españoles de Pediatría* 1996; **45** (5): 541-6.
5. Castaño L, Bilbao JR, Calvo B. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (3): enzimas de restricción. Reacción en cadena de la polimerasa. Métodos de estudio de mutaciones en ADN amplificado por PCR. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **46** (1): 87-92.
6. Castaño L, Bilbao JR. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (4): estudio de mutaciones en ADN amplificado por PCR. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **46** (3): 305-10.
7. Castaño L, Bilbao JR, Urrutia I. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (5): Casos clínicos. Alteraciones genéticas en disgenesia gonadal XY y distrofia miotónica. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **46** (5): 513-8.
8. Castaño L, Bilbao JR, Calvo B. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (6): Casos clínicos: Bases genéticas de la diabetes insípida central. Análisis de genes polimórficos: sistema HLA. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **47** (2): 201-6.
9. Castaño L, Bilbao JR. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (7): Conceptos genéticos en enfermedades hereditarias. Bancos genéticos. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **47** (4): 437-42.
10. Castaño L, Bilbao JR, Pérez de Nanclares G. Introducción a la biología molecular y aplicación a la pediatría (8): Otros métodos para la detección de mutaciones. Caso clínico: hemocromatosis familiar. Animales transgénicos. *Anales Españoles de Pediatría* 1997; **47** (6): 653-8.