

MARCADORES GENÉTICOS

*Prof. MsC Dra. María Teresa Lemus Valdés
Especialista en Genética Clínica
Profesora e Investigadora Auxiliar*

OBJETIVOS

1. Mencionar las características de los marcadores genéticos.
2. Describir la herencia de los sistemas de grupos sanguíneos ABO, Rh y Mn.
3. Mencionar las características genéticas del sistema HLA.
4. Describir la herencia de los RFLPs (Fragmentos de ADN cortados con enzimas de restricción) y los VNTR (Repeticiones en tándem de número variable).

CONTENIDOS:

- Marcadores genéticos. Concepto y ejemplos.
- Los sistemas de grupos sanguíneos ABO, Rh y Mn. Su herencia.
- Sistema HLA: Sus características genéticas.
- Longitud de fragmentos de restricción del ADN (RFLPs y VNTRs). Características y herencia.

¿A qué se denomina Marcador Genético?

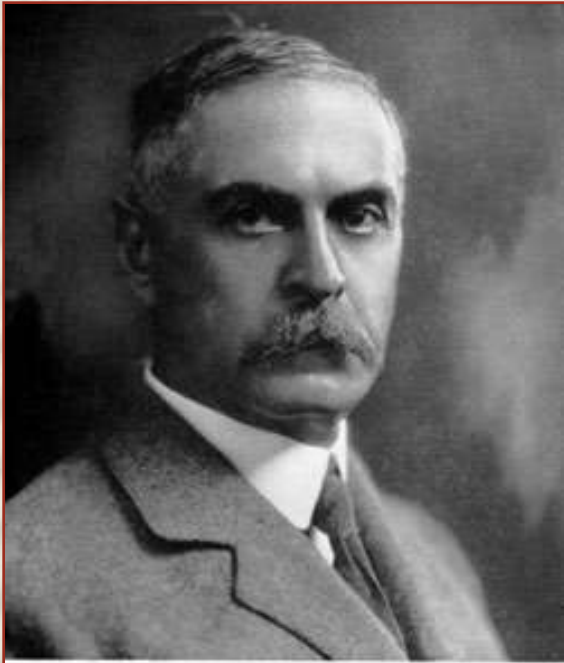
Los marcadores genéticos son rasgos resultados de mutaciones que se expresan como fenotipos de fácil identificación, que no cambian ni con la edad ni con el sexo, que presentan un patrón simple de herencia, y que son relativamente frecuentes.

TIPOS DE MARCADORES GENÉTICOS

- 1. Sistemas de grupos sanguíneos: Sistema ABO, Rh, MN, Lewis, Secretor, Lutheran, Duffy, Diego entre otros.**
- 2. Sistema de Histocompatibilidad Mayor.**
- 3. Polimorfismos proteicos: Haptoglobina.**
- 4. Polimorfismos a nivel de ADN. Ej. RFLPs, VNTRs**

Marcador Genético

- El primer marcador genético fue descubierto en 1900 cuando se detectan fenotipos del actual sistema ABO.
- En la actualidad hay descritos más de 20 loci de sistemas de grupos sanguíneos.



K. Landsteiner

Karl Landsteiner (1868-1943)

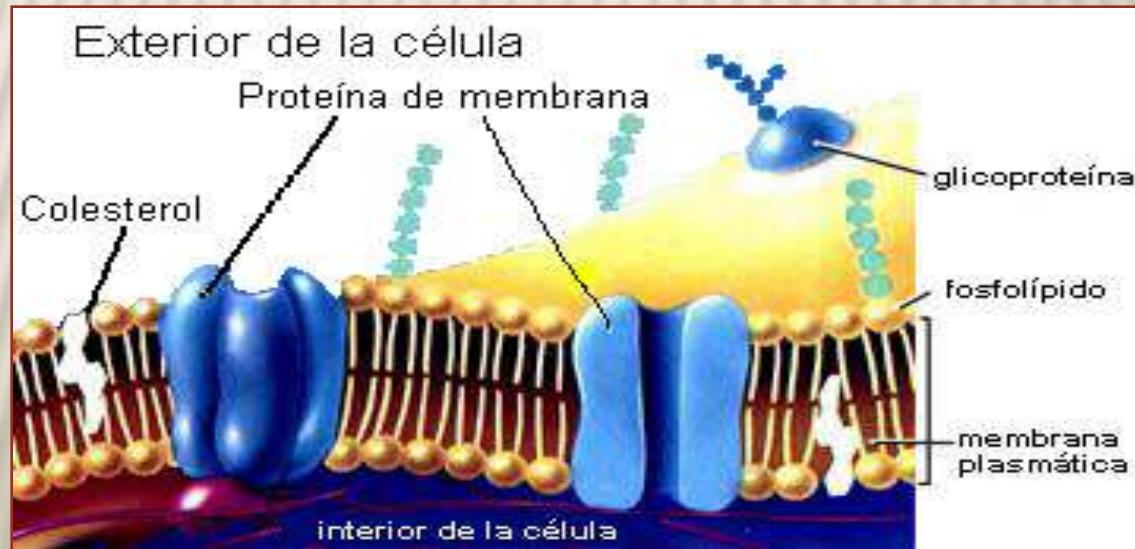
- En 1900 descubrió el grupo sanguíneo ABO
- En 1940 el factor Rh
- Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1930.

Sistemas de grupos sanguíneos

- Los sistemas de grupos sanguíneos son marcadores genéticos.
- Son pequeños polisacáridos que se encuentran en la membrana plasmática de las células formando glicolípidos.
- Desde el punto de vista inmunológico son antígenos contra los cuales el organismo produce anticuerpos.
- Son fáciles de clasificar por una simple reacción de hemoaglutinación.

Funciones de la membrana celular

- Delimitan la célula.
- Proporcionan individualidad a los organelos.
- Constituyen barreras físicas al paso de sustancias.
- Posibilitan funciones necesarias a las células.
- Confieren especificidad antigénica.



CONCEPTO DE POLIMORFISMO GENÉTICO

Se define como la presencia de múltiples alelos en un locus, en el que al menos dos alelos aparecen con una frecuencia mayor que 1%

Su importancia principal radica en su uso como marcadores genéticos, que sirven para distinguir diferentes formas hereditarias de un gen.







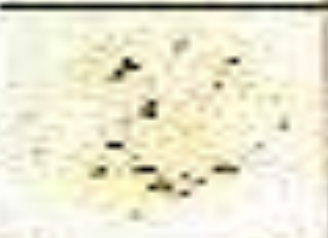





CARACTERÍSTICAS DE LOS SISTEMAS POLIMÓRFICOS PARA QUE SEAN CONSIDERADOS MARCADORES GENÉTICOS

- 1. Debe tener un patrón de herencia simple mendeliano.**
- 2. Clasificación exacta de los diferentes fenotipos y genotipos.**
- 3. Frecuencia relativamente alta de cada uno de los alelos comunes en el locus.**
- 4. La ausencia de efectos sobre la expresión del carácter de los factores ambientales, como la edad, el sexo entre otros.**









IMPORTANCIA DE LOS POLIMORFISMOS EN GENÉTICA MÉDICA

- 1. Sirve para el mapeo de genes en cromosomas individuales mediante métodos de ligamiento.**
- 2. Para el diagnóstico presintomático y prenatal de enfermedades genéticas.**
- 3. Detección de portadores heterocigóticos de muchas enfermedades genéticas.**
- 4. Pruebas de paternidad y otros estudios forenses.**
- 5. Compatibilidad cruzada donante-receptor para trasplantes de tejidos y órganos**
- 6. Evaluación de personas con alto riesgo de predisposición a enfermedades comunes.**

SISTEMA DE GRUPO SANGUÍNEO ABO

	Anti A	Anti B	Anti AB
A			
B			
AB			
O			

SISTEMA ABO: su herencia

Anti A	Anti B	Fenotipos antigenos	Genotipos	Alelos	Locus
		A	AA AO	A, dominante sobre O	9q34
		B	BB BO	B, dominante sobre O	
		AB	AB	AB <u>codominantes</u>	
		O	OO	O recesivo.	

CONCEPTO DE ALELOS MÚLTIPLES

Varios alelos codificando en el mismo sitio o locus. Heterogeneidad Genética Alélica

CONCEPTO DE CODOMINANCIA

Relación que existe entre 2 alelos en cuanto a su expresión, cuando ambos están formando parte del genotipo y se expresan simultáneamente en el fenotipo y tal y como lo hacen cuando están separados.

TIPOS DE ALELOS EN EL SISTEMA ABO

Alelos diferentes A, B y O
Heterogeneidad Genética Alélica

9q34

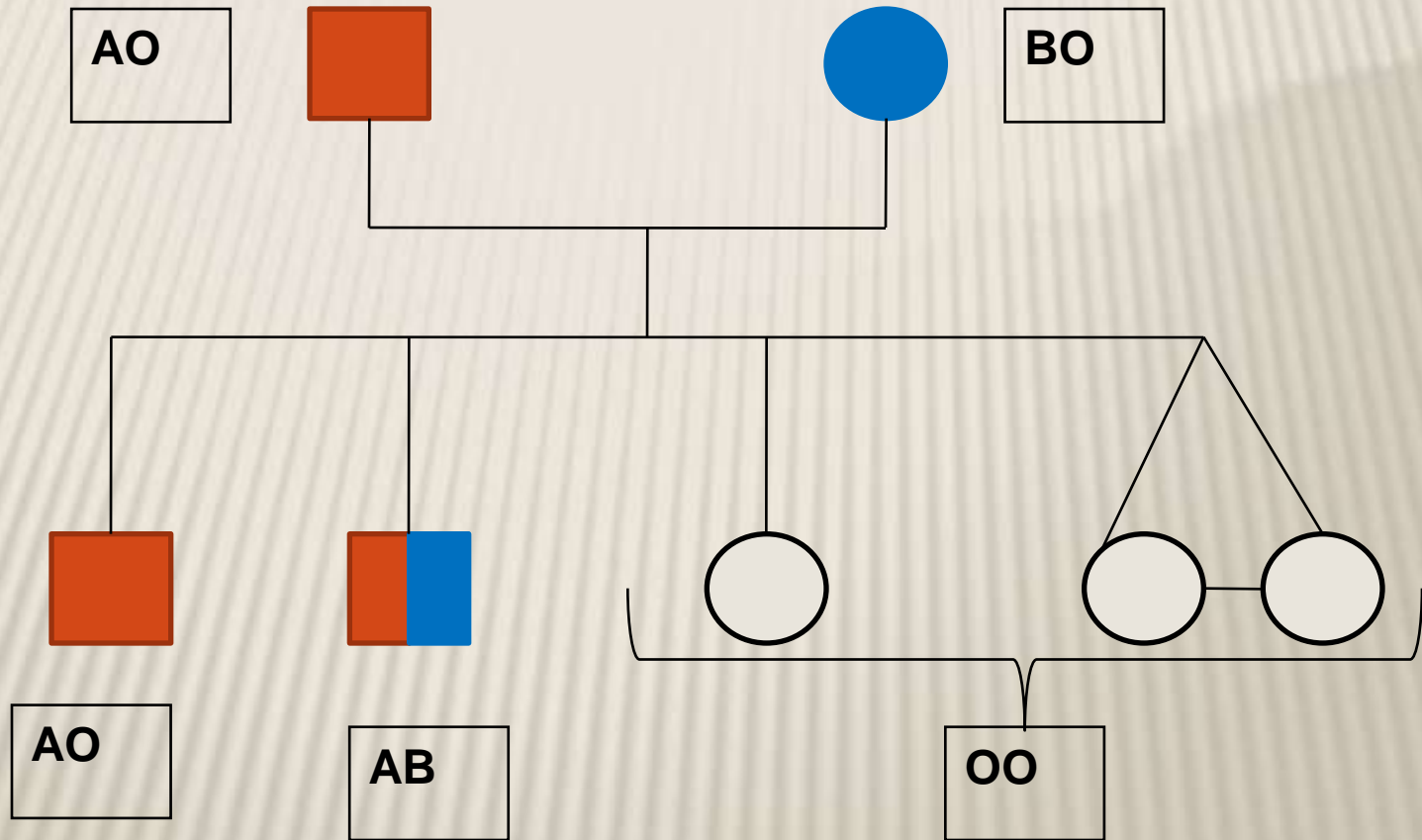
Los Alelos A y B tienen relación de Dominancia Completa sobre O

A y B: Los dos se expresan en el fenotipo, la expresión simultánea de esos 2 genes. Se expresan por igual cuando están juntos que cuando están independientes, SON CODOMINATES.

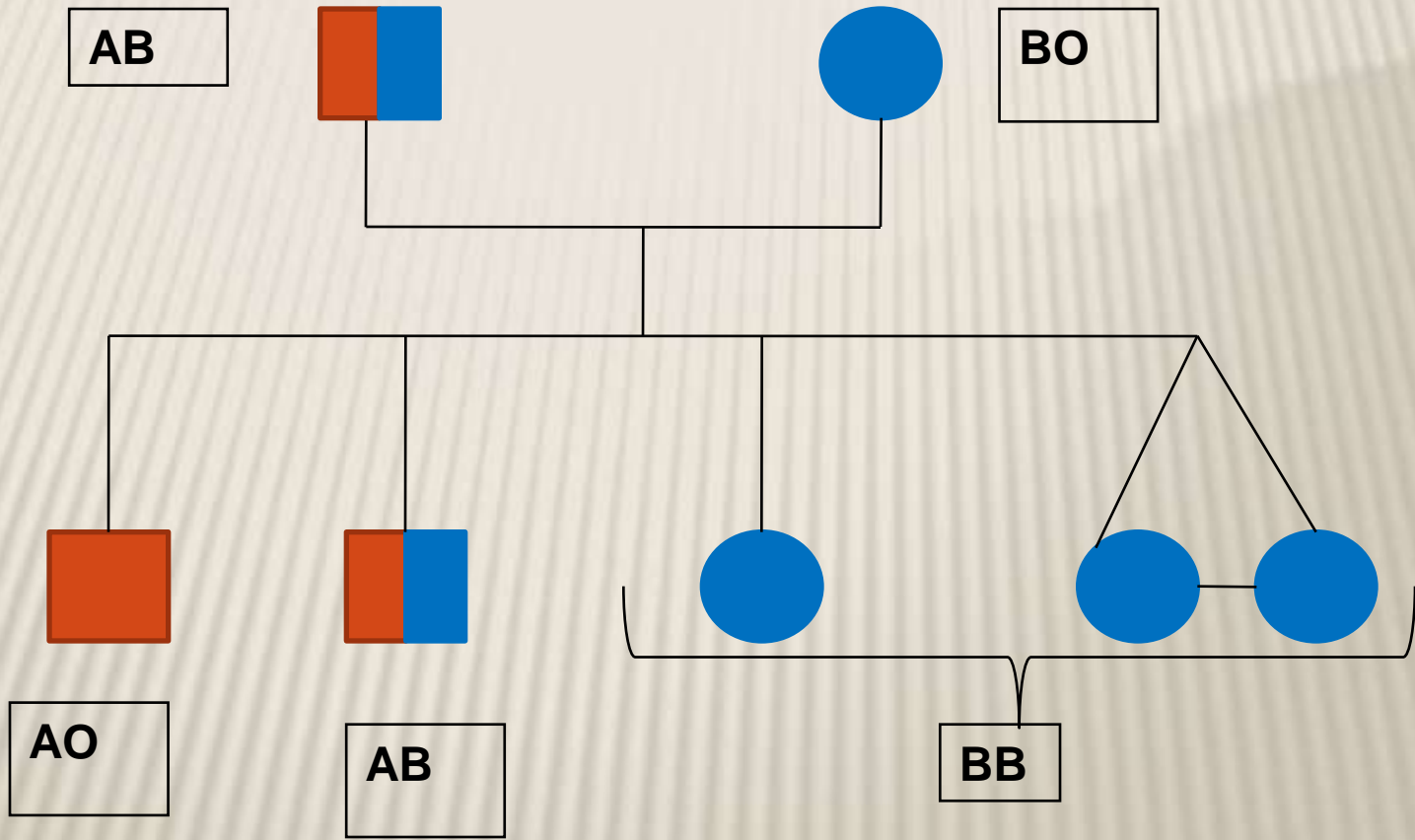
ALELISMO MÚLTIPLE EN EL SISTEMA ABO

FENOTIPOS	GENOTIPOS	COMENTARIOS
A ₁	A ₁ A ₁ ; A ₁ A ₂ ; A ₁ O	A ₁ dominante sobre A ₂ y sobre O
A ₂	A ₂ A ₂ ; A ₂ O	A ₂ dominante sobre O
A ₁ B	A ₁ B	Ambos codominantes
A ₂ B	A ₂ B	Ambos codominantes
O	O O	Se expresan solo en doble dosis
B	BB, BO	B dominante sobre O

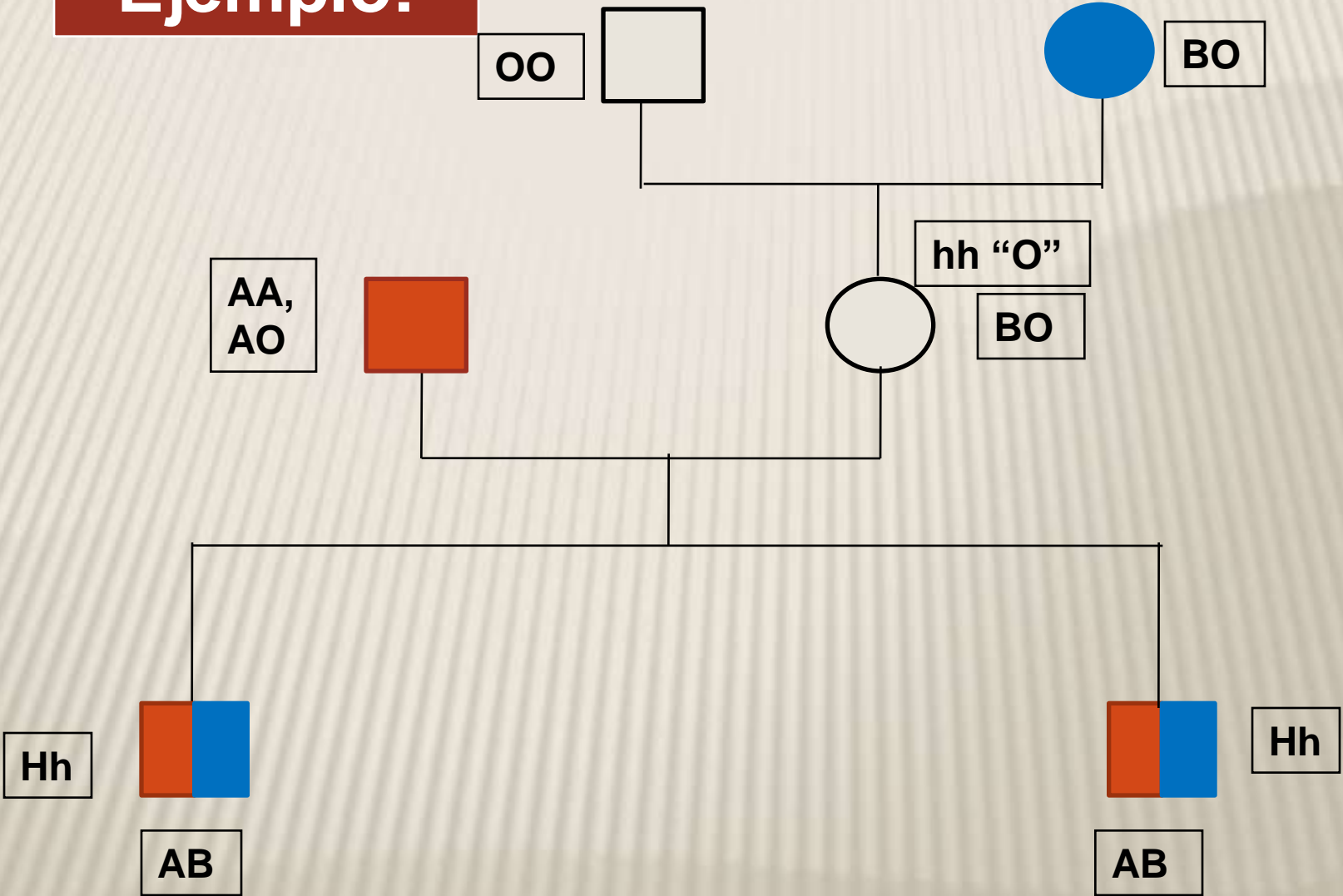
Ejemplo:



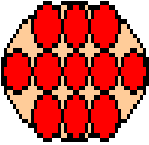
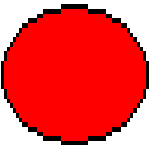
Ejemplo:



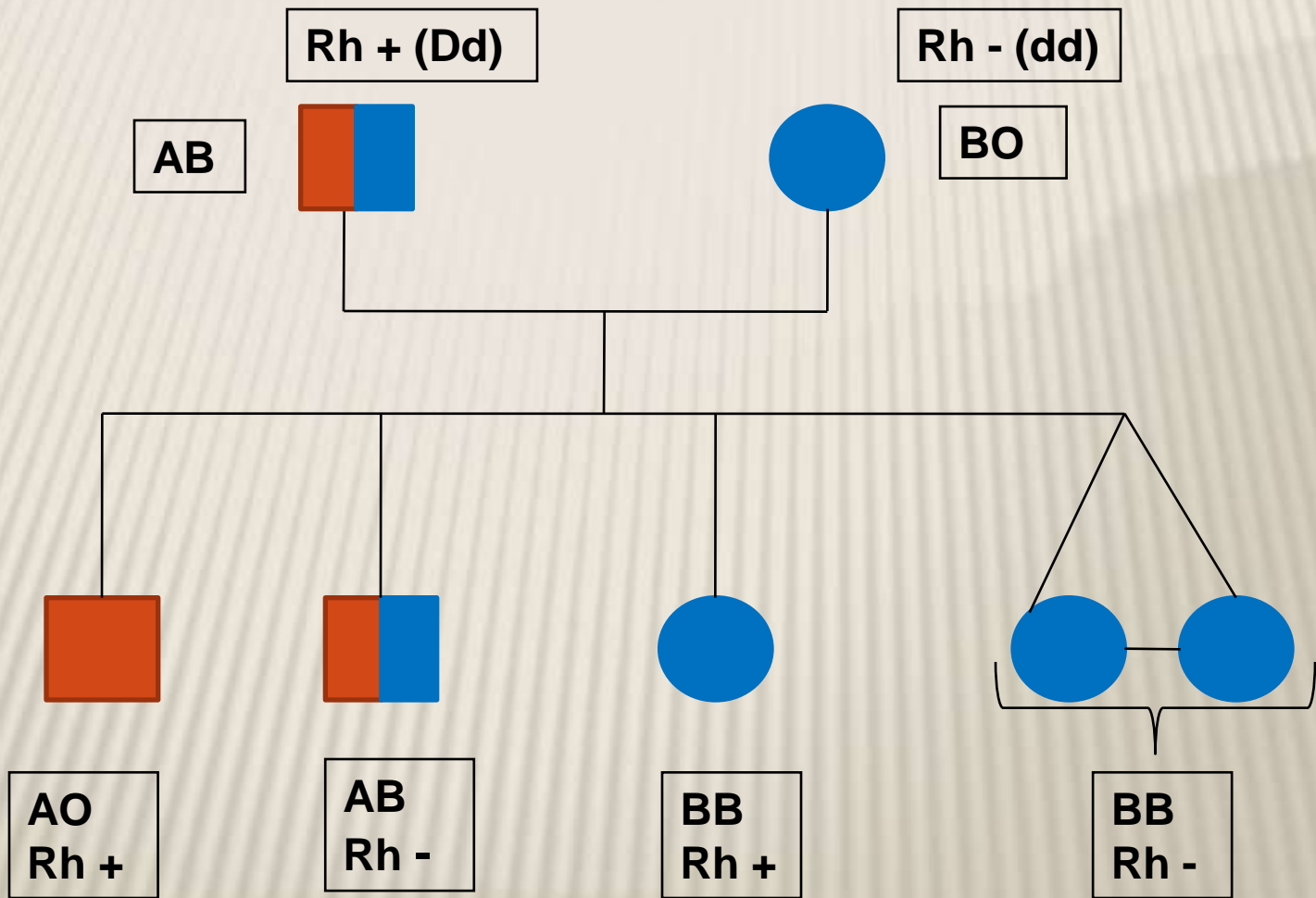
Ejemplo:



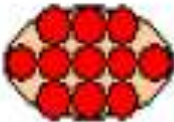

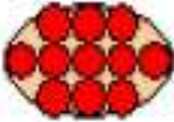
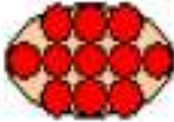

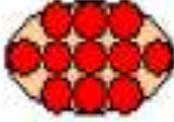
SISTEMA Rh

Anti-Rh	Fenotipos	Genotipos	Alelos	Locus
	Rh +	DD Dd	D y d	1p34-36
	Rh -	dd		

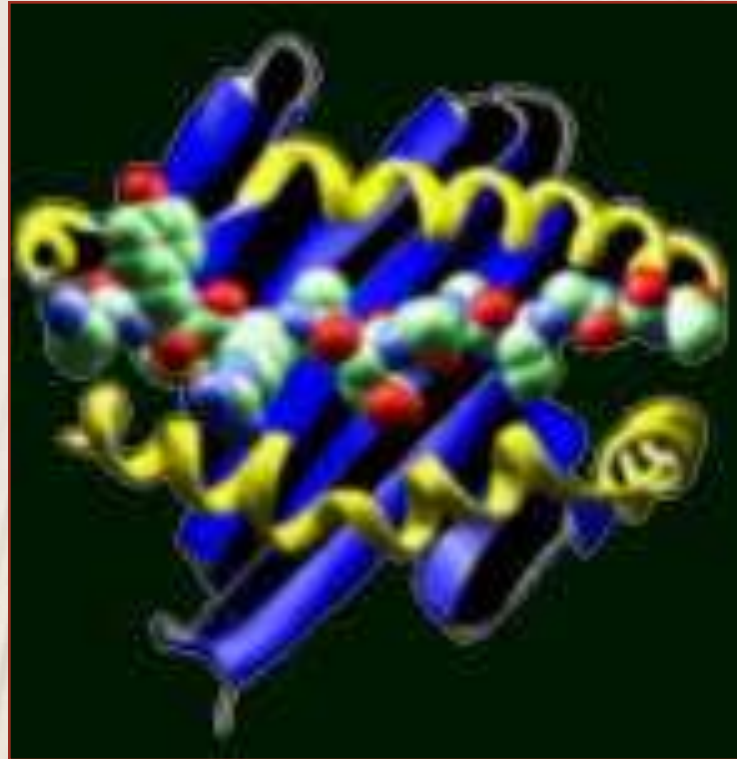
Ejemplo:



SISTEMA MN

Anti M	Anti N	Fenotipos y No.	Genotipos y No.	<u>Alelos y locus</u>
		M	MM	M y N Locus 4q28-31
		MN	MN	
		N)	NN	
		1419	1419	

Alelos M y N Codominantes



**SISTEMA DE
HISTOCOMPATIBILIDAD MAYOR**

COMPLEJO DE HISTOCOMPATIBILIDAD MAYOR (MHC)

El Complejo de Histocompatibilidad Mayor está compuesto por un grupo de loci estrechamente ligados en el cromosoma 6 p 21.3

Presenta tres clases denominadas:

Clase I, II y III

Las Clases I y II corresponden al sistema HLA, los que producen los antígenos en la membrana plasmática de los leucocitos que están involucrados en los rechazos a los trasplantes.

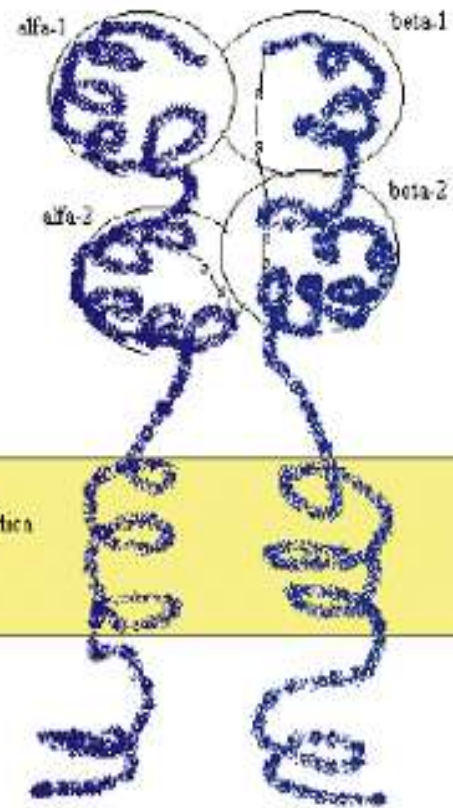
ESTRUCTURA DE LA MOLÉCULA DE CLASE I Y CLASE II

MOLECULA CLASE I

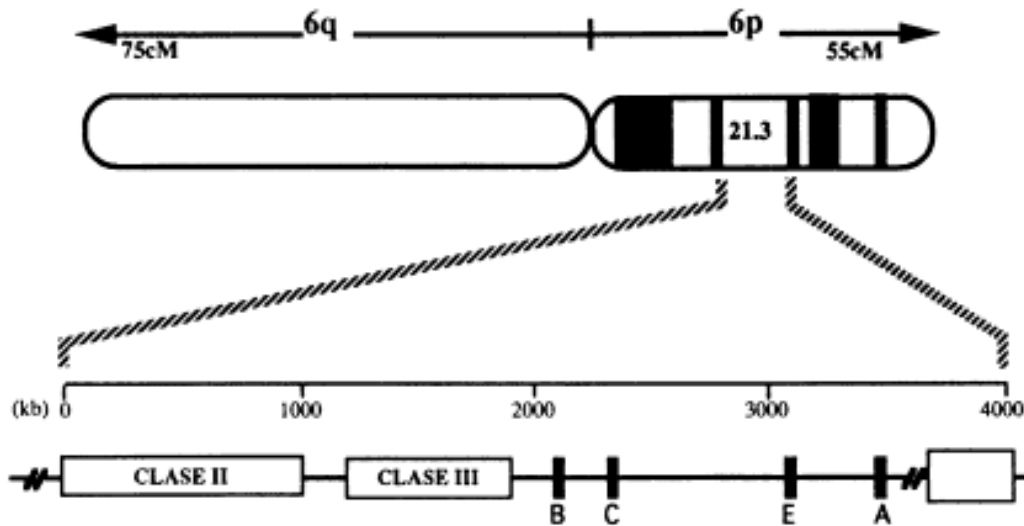


Mb citoplasmática

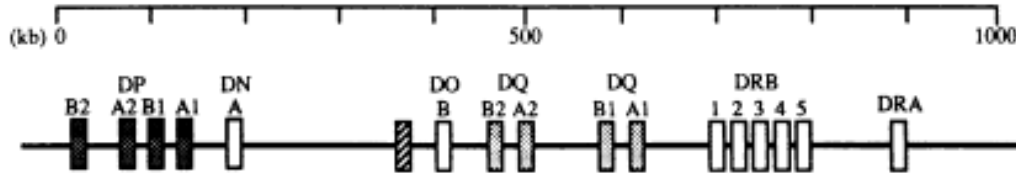
MOLÉCULA CLASE II



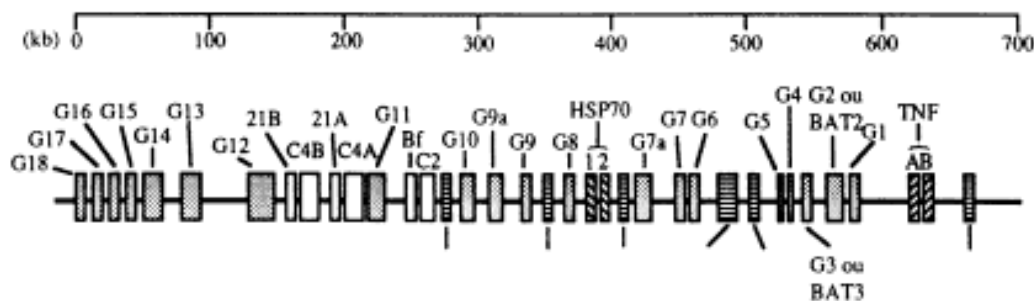
Mb
citoplasmática



GENES DE CLASE II

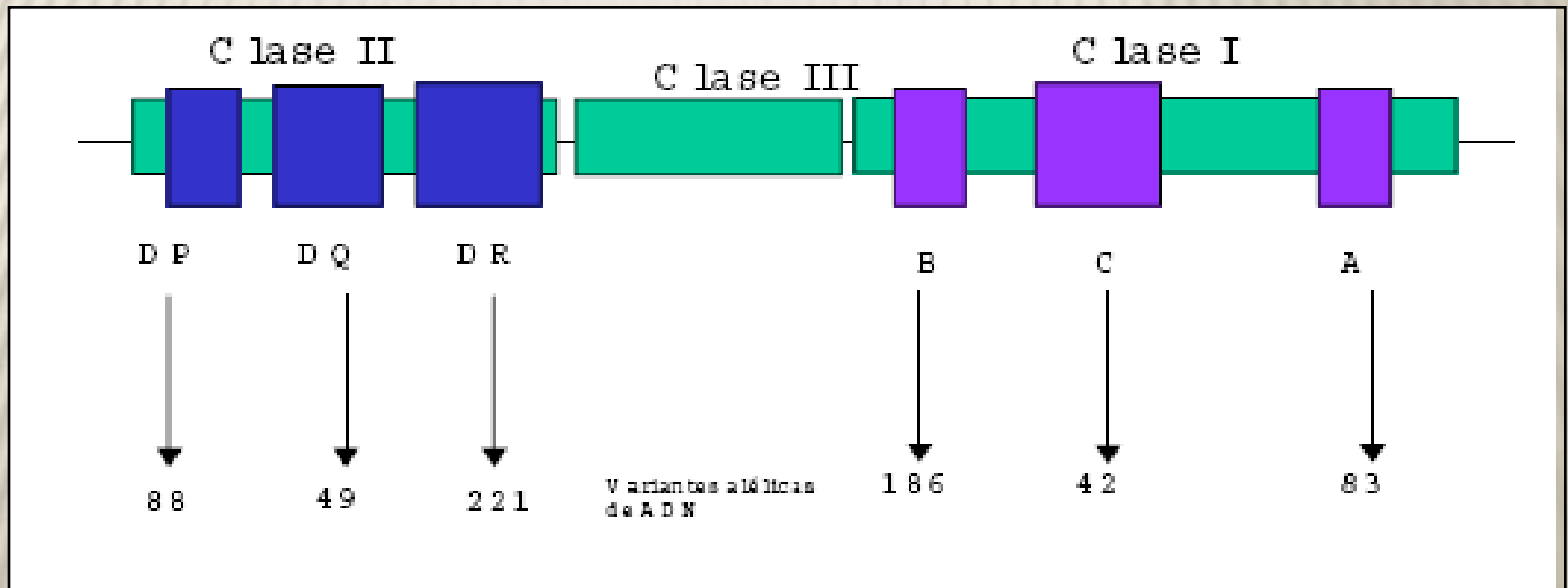


GENES DE CLASE III



**EL SISTEMA HLA
COMPRENDE MÁS
DE 200 GENES**

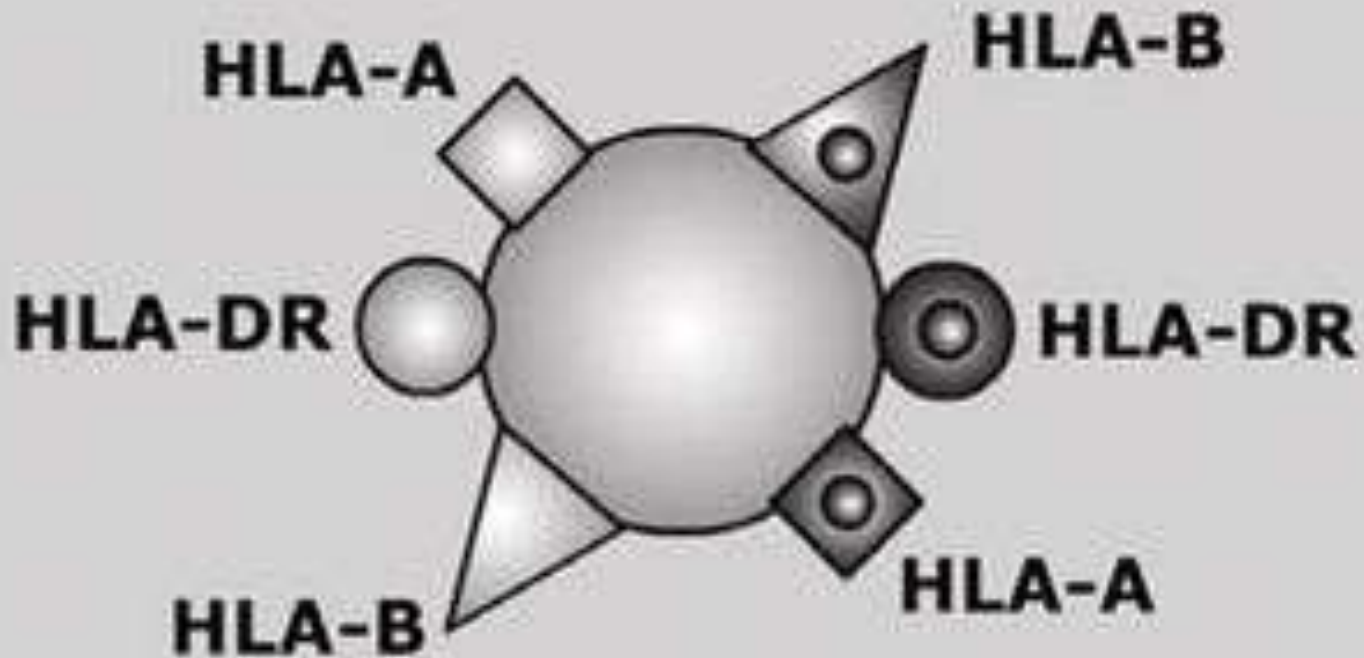
UBICACIÓN DE LOS GENES DE LA CLASE I II Y III DEL HLA, Y SU POLIMORFISMO.



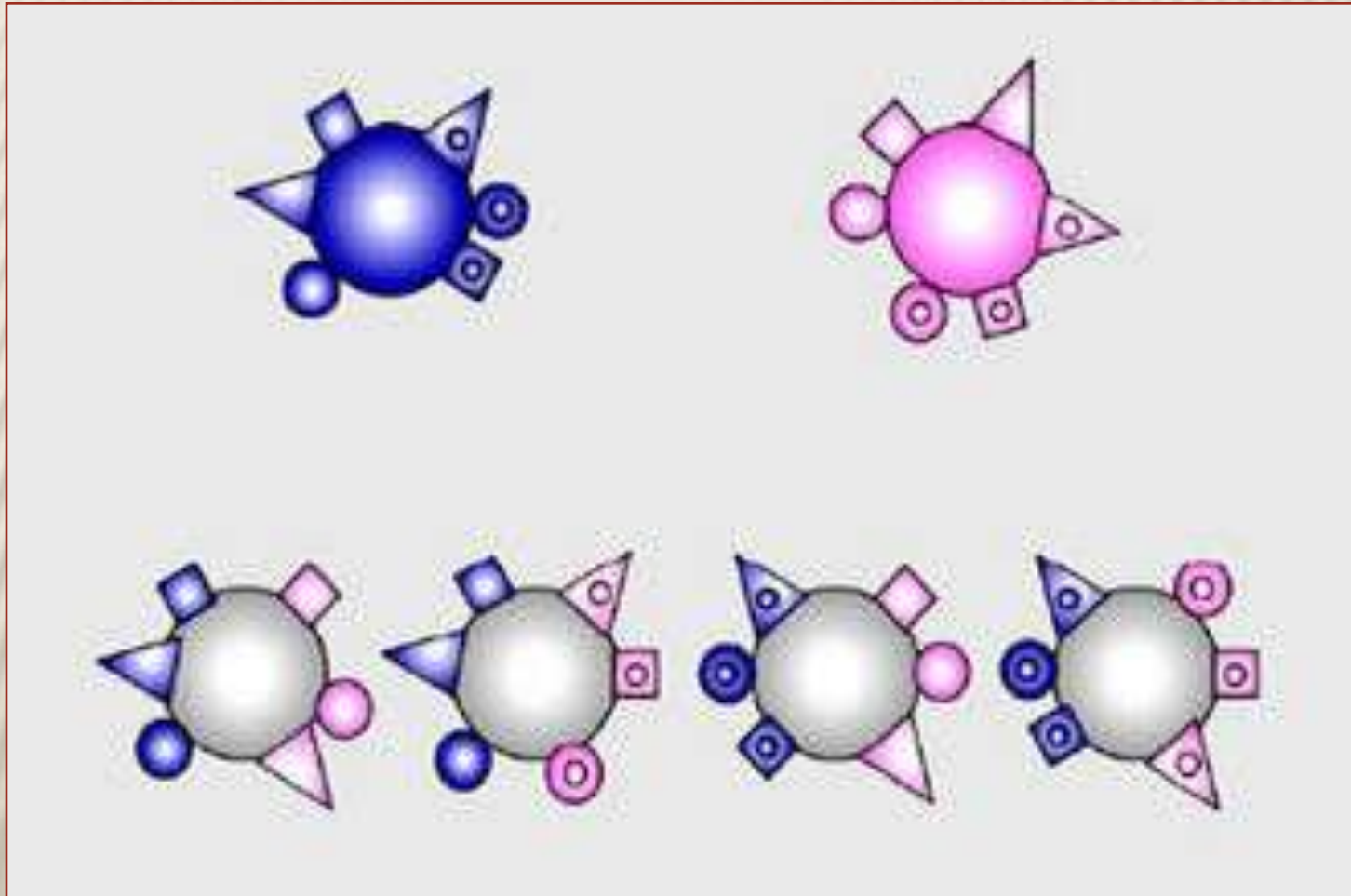
CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DEL SISTEMA HLA

- 1. Se caracteriza por su gran polimorfismo.**
- 2. Se heredan en bloque formando un haplotipo.**
- 3. Son codominantes.**

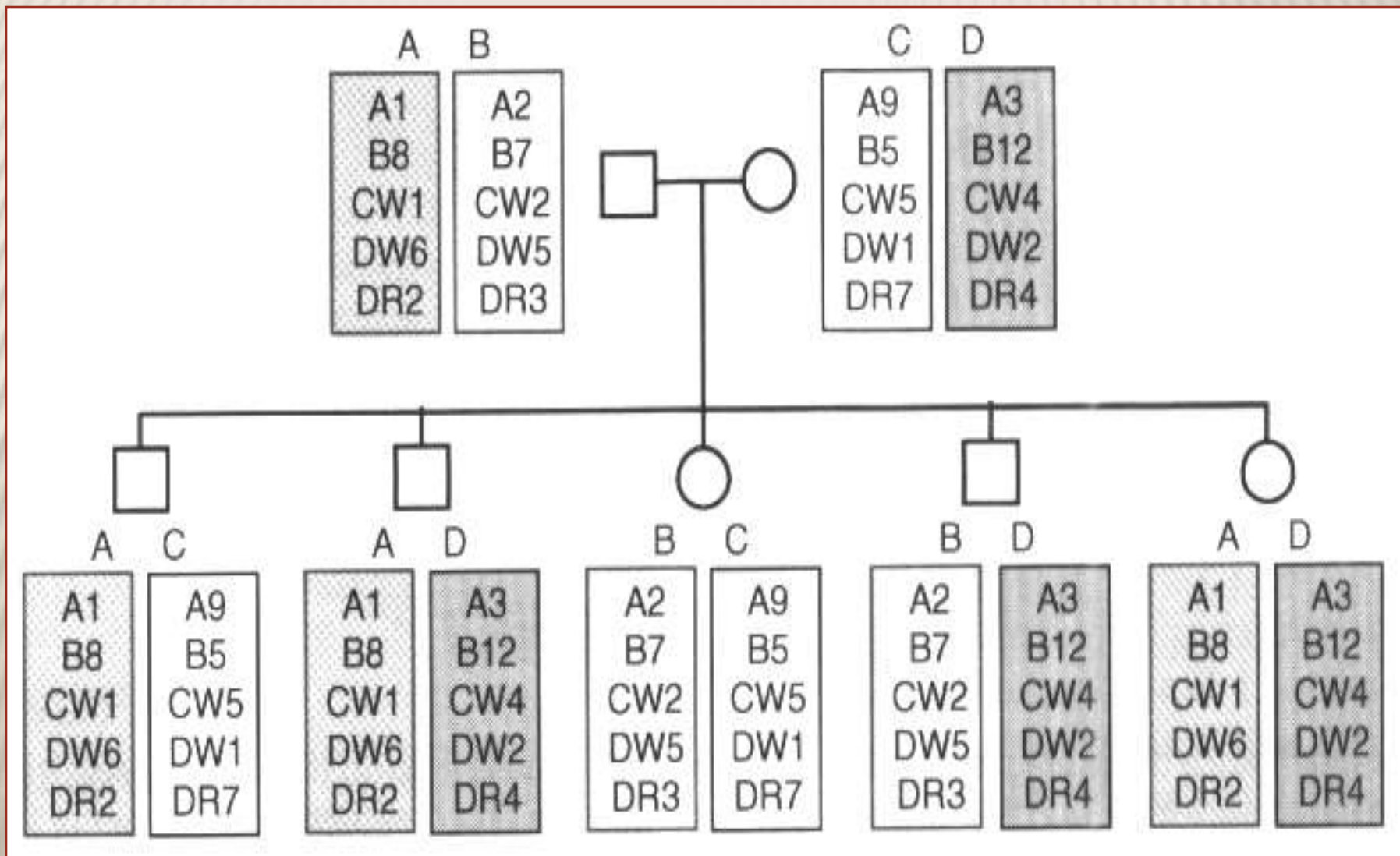
HAPLOTIPOS DEL SISTEMA HLA



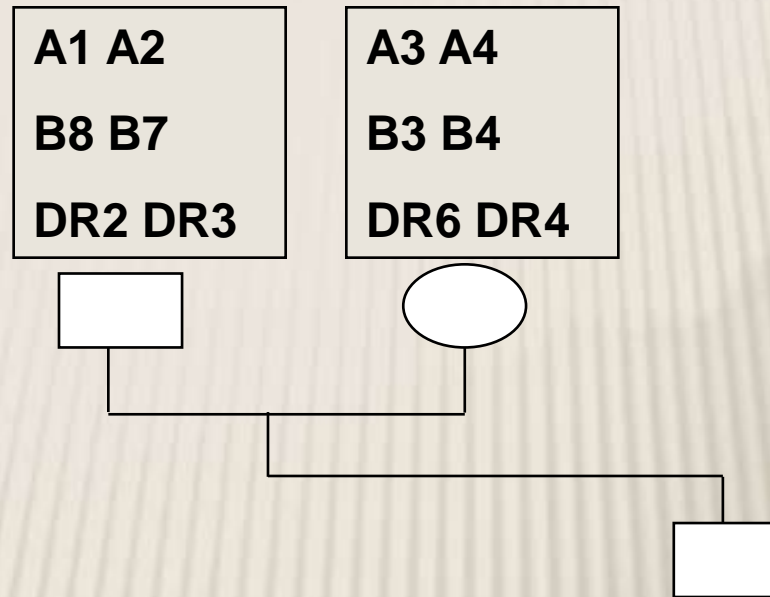
HERENCIA DE LOS HAPLOTIPOS DEL SISTEMA HLA



HERENCIA DEL SISTEMA HLA



A CONTINUACIÓN SE REPRESENTA UN HAPLOTIPO PARA EL SISTEMA HLA EN UNA PAREJA



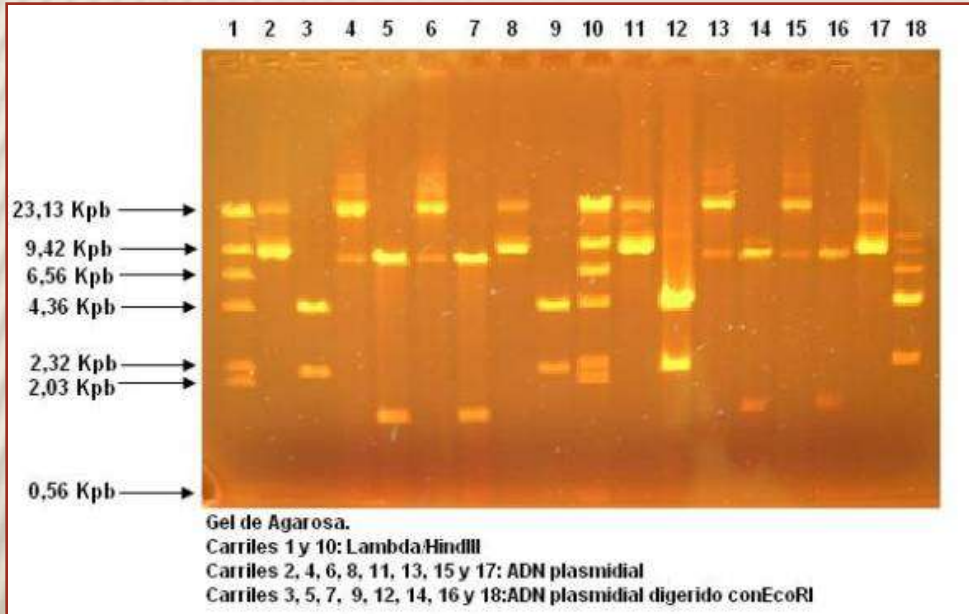
SU HIJO PADECE DE UNA SEVERA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y SERÁ SOMETIDO A UN TRANSPLANTE DE RIÑÓN. Y SE DECIDE COMO DONANTE UN INDIVIDUO CON EL GENOTIPO SIGUIENTE

A2 A4

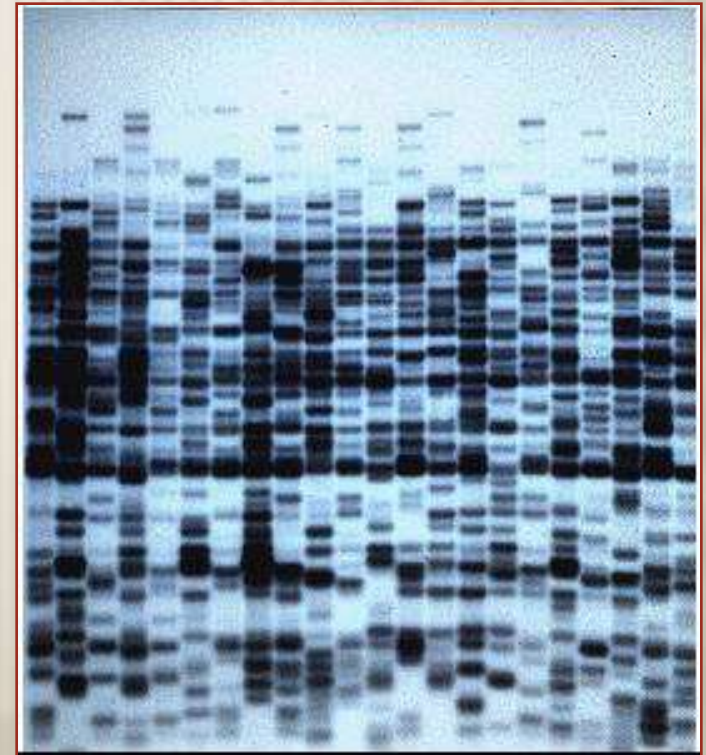
B5 B8

DR5 DR6

ESTUDIO DIRECTO: MARCADORES MOLECULARES



FRLPs



VNTRs

PROPIEDADES DE LOS MARCADORES MOLECULARES

- Un marcador genético es un segmento de ADN con una ubicación física identificable en un cromosoma y cuya herencia se puede rastrear en una familia.
- Los marcadores se usan a menudo como una forma indirecta de rastrear el patrón hereditario de un gen que no ha sido identificado todavía y cuya ubicación aproximada se desconoce.
- Los marcadores se usan para el mapeo genético como el primer paso para encontrar la posición e identidad de un gen.

EL LIGAMIENTO EN LOS MARCADORES:

- **Es la asociación de genes o marcadores que se encuentran en un cromosoma.**
- **Los genes y los marcadores ligados tienden a heredarse juntos.**
- **El ligamiento es un primer paso al aislar un gen y permite localizar el gen en un área específica del cromosoma.**

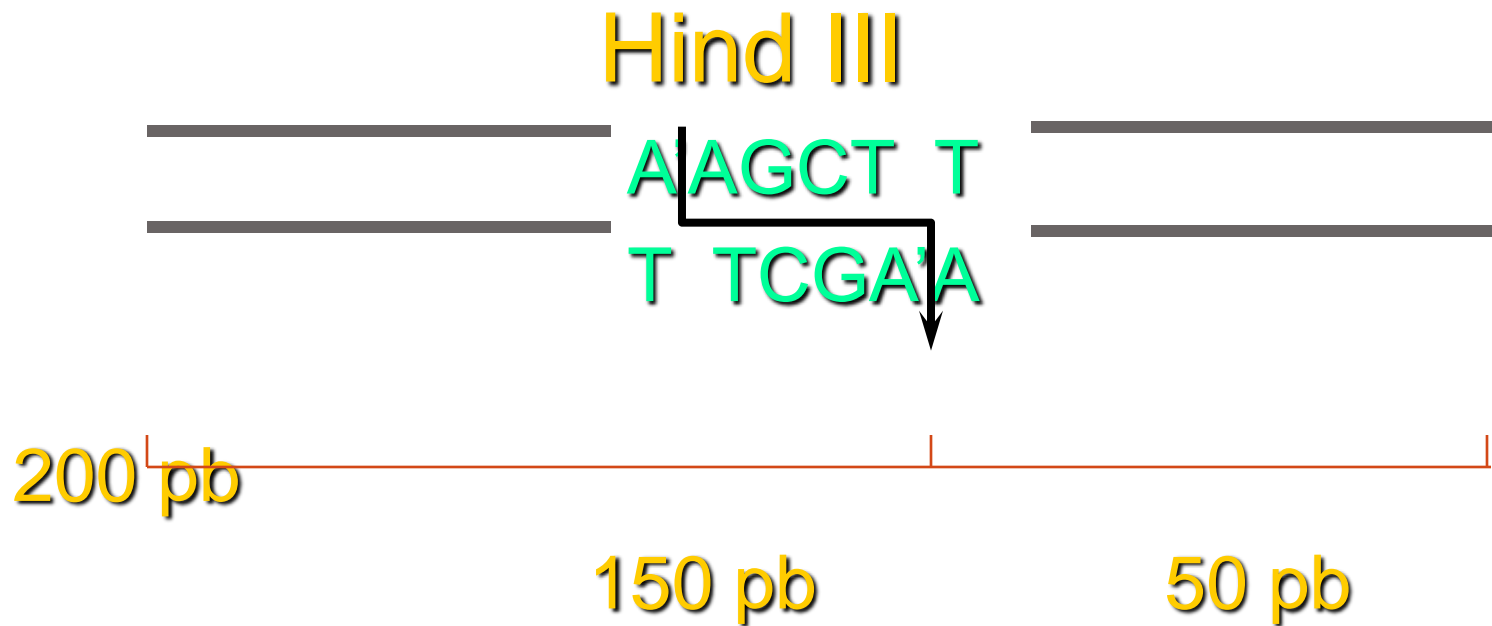
POLIMORFISMOS EN LOS MARCADORES:

- Un polimorfismo es un sitio a lo largo de la secuencia del ADN donde distintas personas pueden tener secuencias diferentes.
- Puede tratarse de la sustitución de una simple base o de una secuencia repetida.
- Es un sitio en el ADN donde hay una variación común entre individuos.
- Tienen que presentarse en una frecuencia de al menos uno por ciento para llenar el requisito de esta definición.

Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción del ADN (RFLPs)

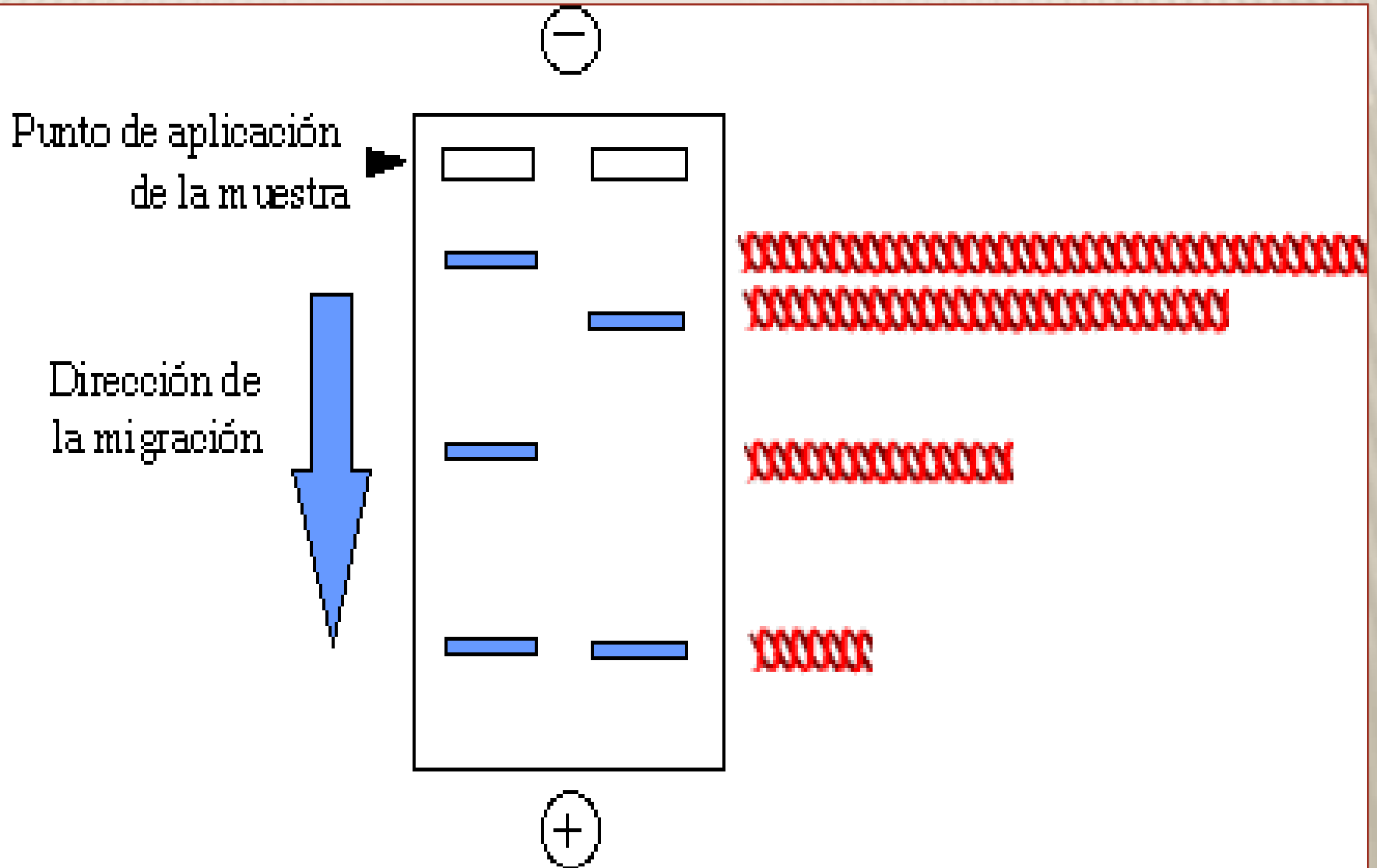
- Es una variación en la secuencia del ADN que afecta el sitio de restricción de una enzima, provocando que aparezca o desaparezca un sitio de corte en el ADN en esa posición.
- Son generalmente marcadores dialélicos.
- Tienen un patrón simple de herencia codominante.

PCR-RFLP



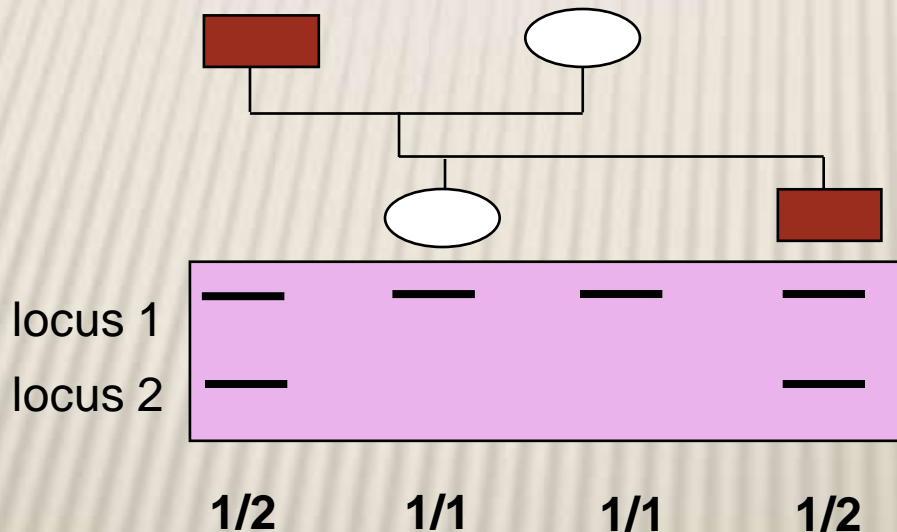
Detectable en un gel de agarosa 2% + Bromuro de ET

ELECTROFORESIS



Fragmentos de Restricción del ADN (RFLPs)

El análisis de las RFLPs permite llegar a conclusiones sobre la herencia de 2 alelos determinados y esto es observado directamente en el patrón electroforético, conociéndose así la localización física en el cromosoma



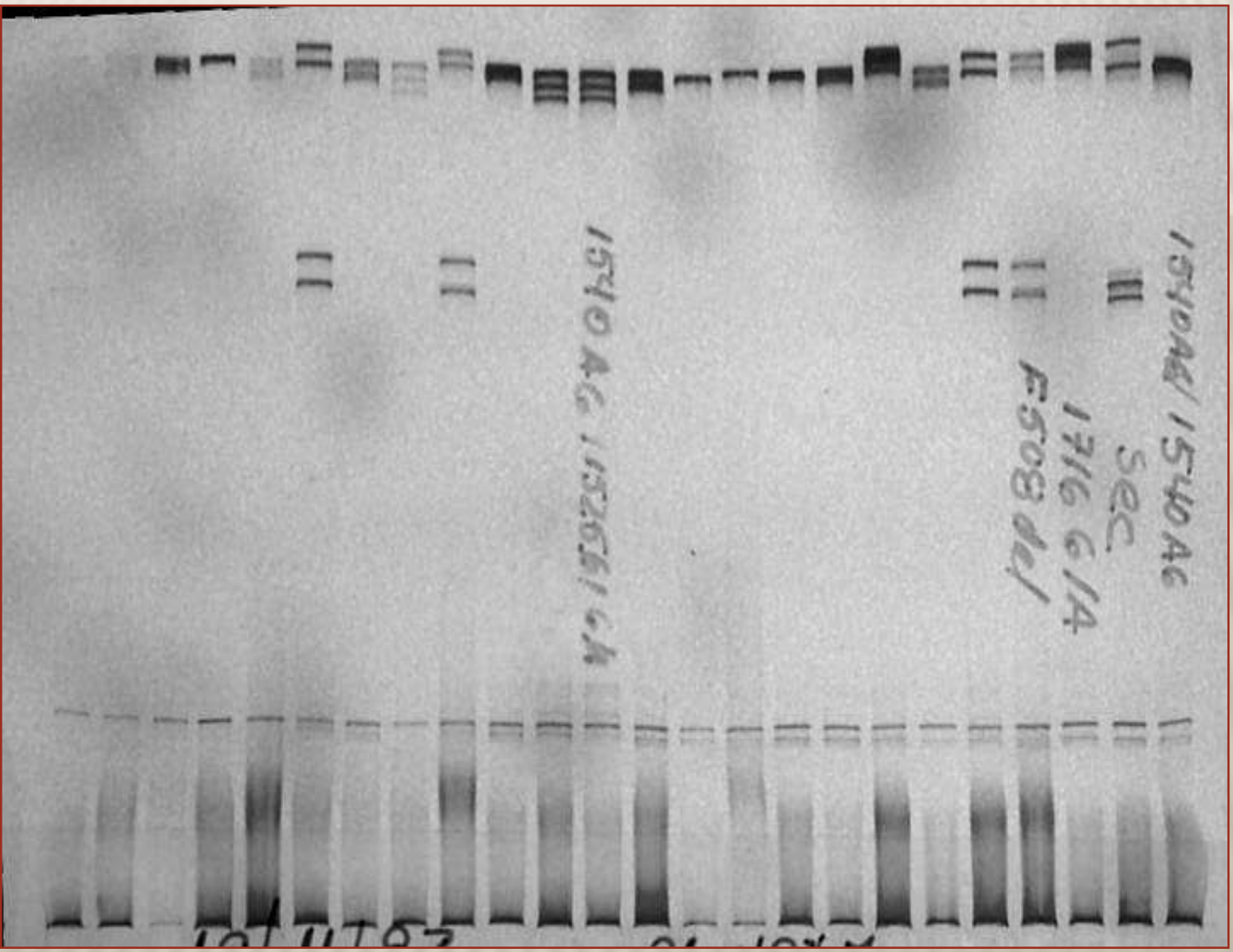
Si el alelo 2 se segrega en esta familia unido al gen de la enfermedad
¿Qué podríamos sugerir?

MICROSATÉLITES COMO MARCADORES GENÉTICOS:

- Son repeticiones de secuencias cortas de mononucleótidos, dinucleótidos o trinucleótidos.
- Un tipo que es especialmente frecuente son los dinucleótidos y la mayoría de ellos son repeticiones de la secuencia CACACACA.
- Se encuentra cada cien mil pares de bases.
- Constituyen excelentes marcadores genéticos para rastrear la herencia en las familias.

REPETICIONES EN TÁNDEM DE NÚMERO VARIABLE (VNTR):

- Caracterizados por un número variable de repeticiones en tándem.
- El número de copias de un determinado segmento de ADN definen el carácter polimórfico de estas regiones.
- Están localizados fundamentalmente en las regiones próximas a los telómeros.



1540AA/1540AC

III Sec

1716 G1A

F508 del

II

1540AC/152661CH

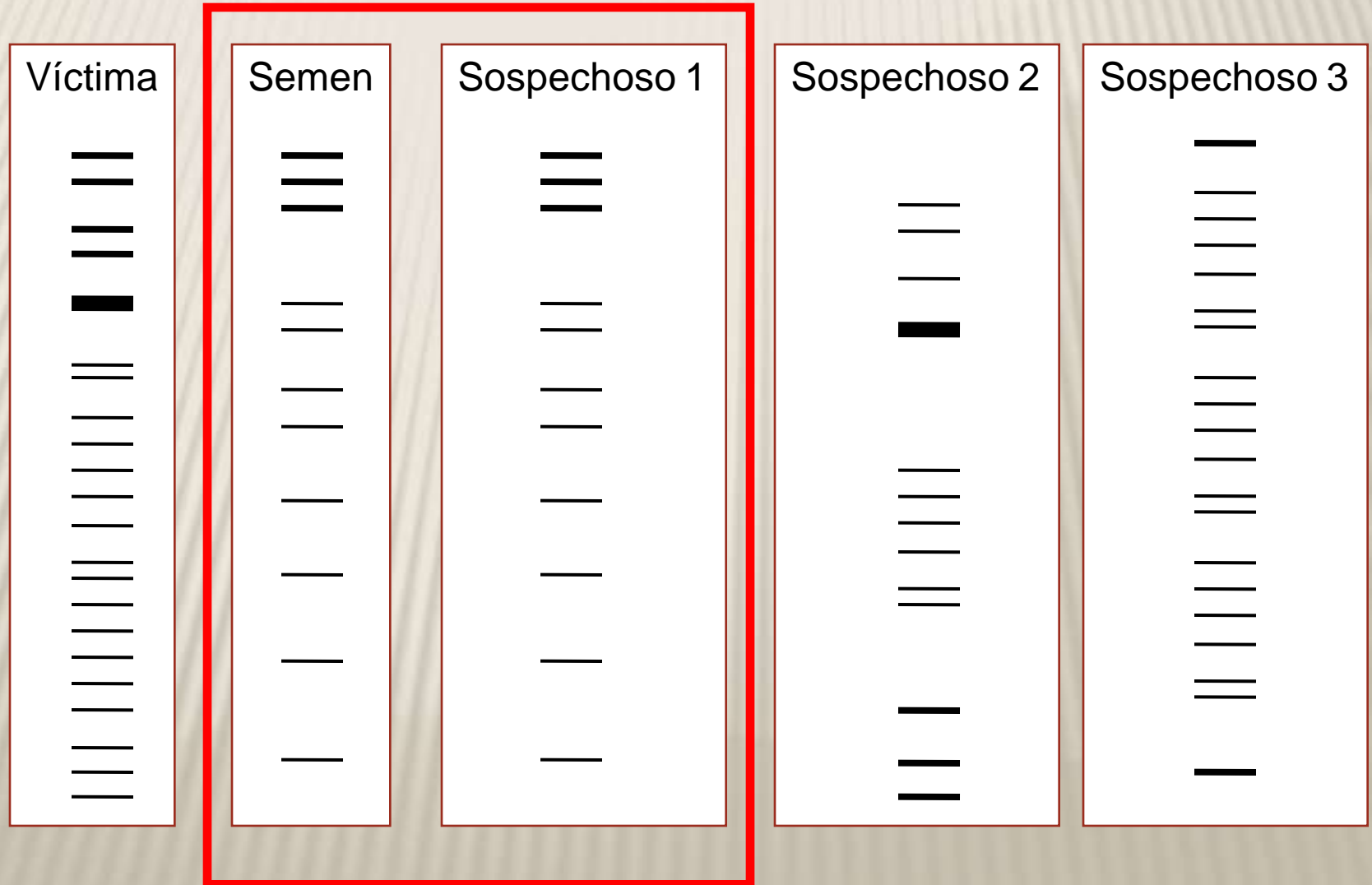
II

II

1014103

01-1014

APLICACIONES DEL ESTUDIO DE MARCADORES EN LA MEDICINA FORENSE:



APLICACIONES DE LOS ESTUDIOS MOLECULARES

- En el diagnóstico de enfermedades hereditarias (precoz, prenatal y de portadores).
- Detección de marcadores o factores de riesgo o predisposición a enfermedades multifactoriales.
- Detección de alteraciones genéticas asociadas a procesos malignos.
- Estudios de individualidad genética
- Estudios de medicina Forense
- Histocompatibilidad donante-receptor en trasplantes.
- Factores genéticos que definen respuesta a medicamentos (*farmacogenética*).
- Terapia génica.
- Distintas aplicaciones en el campo de la Microbiología.
- Genética del comportamiento.
- Diagnóstico preimplantatorio (fertilización *in vitro*).



RESUMEN DE LOS MARCADORES GENÉTICOS ESTUDIADOS:



1. **Sistemas de Grupos Sanguíneos**: Son alrededor de 20 loci diferentes, pero los genotipos no siempre pueden inferirse de los fenotipos por la relación de dominancia entre los alelos (si no a través del estudio en la familia o de los genotipos familiares)
2. **Sistema HLA**: Altamente informativo. Para uso de estudios de ligamiento está limitado al cromosoma 6 p 21.3.
3. **ADN FRLPs**: Generalmente sólo son 2 alelos marcadores. Tiene fácil localización física, pero la desventaja es que muchas veces la familia no es informativa.
4. **ADN VNTRs**: Muchos alelos, altamente informativos. Este sistema es mucho más informativo.

CONCLUSIONES:

Los Marcadores Genéticos, tiene múltiples utilidades, en Biología, Genética y en la práctica médica y forense, en especial los derivados de las nuevas tecnologías del ADN recombinante.

BIBLIOGRAFÍA:

Libro de Texto:

**Introducción a la Genética Médica.
Capítulo 14: Marcadores Genéticos
Pág. 254-270**