

ENDOCRINOLOGÍA CLÍNICA

Eugenio Arteaga U., René Baudrand B., José Miguel Domínguez R-T.,
Pablo Florenzano V. y Alejandra Martínez G. (editores)

TERCERA EDICIÓN

EDICIONES UC

DR. NICOLÁS QUEZADA

Profesor asistente
Departamento de Cirugía Digestiva
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

DR. JUAN CARLOS QUINTANA

Profesor clínico asociado
Departamento de Medicina Nuclear
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

ILAN REMBA

Médico-cirujano
Universidad Anáhuac, México
Research Fellow
Massachusetts General Hospital, USA

DR. ATTILIO RIGOTTI

Profesor titular
Departamento de Nutrición y Diabetes
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

DR. PATRICIO SALMAN

Endocrinólogo y diabetólogo
Profesor asociado
Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción, Chile

DR. JORGE SAPUNAR

Endocrinólogo
Profesor asociado
Facultad de Medicina UFRO
Unidad Investigación Epidemiológica
Departamento de Investigación del Cáncer
FALP, Chile

DRA. VALENTINA SERRANO

Profesor clínico asociado
Departamento de Nutrición y Diabetes
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

DRA. ANTONIETA SOLAR

Profesor asistente
Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

DRA. SANDRA SOLARI

Profesor clínico asociado
Departamento de Laboratorios Clínicos
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

DR. CARLOS STEHR

Endocrinólogo
Profesor asociado
Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción, Chile

DR. HERNÁN TALA

Endocrinólogo
Unidad de Endocrinología
Departamento Medicina Interna
Facultad de Medicina Clínica Alemana
Universidad del Desarrollo, Chile

DRA. ALEJANDRA TAPIA, PHD

Académico investigador
Facultad de Ingeniería
Universidad Finis Terrae, Chile

DR. THOMAS USLAR

Instructor adjunto
Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

DRA. PAMELA TREJO

Endocrinóloga
Clínica Alemana de Santiago, Chile

DR. ANAND VAIDYA

Profesor asociado
Departamento de Endocrinología, Diabetes e
Hipertensión
Facultad de Medicina
Universidad de Harvard, USA

DR. FELIPE VALENZUELA

Endocrinólogo
Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

DRA. ANDREA VECCHIOLA, PHD

Profesor investigador asistente
Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

DRA. SOLEDAD VELASCO

Endocrinóloga
Clínica Alemana de Santiago, Chile

DRA. ANGIE VERGARA

Instructor adjunto
División de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

CAPÍTULO 3

Conceptos básicos de genética y epigenética

CRISTIAN CARVAJAL, ALEJANDRA TAPIA Y CARLOS FARDELLA

El desarrollo del ser humano depende de factores genéticos y ambientales que regulan el metabolismo y la fisiología. La composición genética de una persona (genoma) se establece desde la concepción. Cada organismo posee un genoma que contiene la información biológica necesaria para construir y mantener un ejemplar vivo de ese organismo. La mayoría de los genomas, incluido el genoma humano y los de todas las demás formas de vida celular, están compuestos de ADN (ácido desoxirribonucleico); sin embargo, algunos virus tienen genomas de ARN (ácido ribonucleico). Tanto el ADN como el ARN son moléculas poliméricas formadas por cadenas de subunidades monoméricas llamadas nucleótidos.

El fenotipo de un individuo está determinado por su genotipo y su interacción con factores ambientales, los cuales pueden modificar la información genética a través de variantes genéticas, polimorfismos o modificaciones epigenéticas.

1. EL GENOMA HUMANO

El genoma nuclear humano se encuentra en el núcleo de cada célula y está dividido en 23 pares de cromosomas. De los 23 pares, 22 son cromosomas autosómicos y un par determinante del sexo (XX en mujeres, y XY en varones). Cada cromosoma contiene cientos de miles de genes, los cuales tienen las instrucciones para sintetizar proteínas.

El genoma nuclear contiene 3200 Mb, 2950 Mb corresponden a eucromatina (90 %) y unas 250 Mb a heterocromatina (10 %), la primera reconocida como una estructura de ADN activo, concentrando el 1-1,5 % genes codificadores de proteínas encontrado en el genoma humano, que

representan cerca de 21.000 genes codificantes (Figura 3.1).

Un gen es la unidad humana básica de la herencia, y porta la información genética necesaria para la síntesis de una proteína mediado por ARN codificante. Un gen está formado por una secuencia promotora, que regula su expresión, y una secuencia codificante que se transcribe, y que a su vez está compuesta por: exones (secuencias codificantes) e intrones (secuencias de ADN no traducidas situadas entre dos exones), secuencias UTR (del inglés *untranslated region* o regiones flanqueantes 5' y 3' no traducidas).

La secuencia del material genético se compone de cuatro bases nitrogenadas distintas, que son: adenina (A), guanina (G), timina (T), y citosina (C) en el ADN y, timina cambia por uracilo en el ARN. Debido a esto, el número de codones o tripletes posibles son 64, de los cuales 61 codifican aminoácidos (conteniendo el codón de inicio, AUG) y los tres restantes son sitios de término (UAA, UAG y UGA). La secuencia de codones determina la secuencia de aminoácidos en una proteína en concreto, que tendrá una estructura y una función específica.

La formación de una proteína comienza con la transcripción de un gen a un transcrito primario, ARN monohebra, que es procesado mediante *splicing* o empalme (extracción de los intrones o de secuencias no codificantes), generando un ARN mensajero (ARNm), el cual es transportado al citosol, previa adición de elementos protectores en los extremos 5' y 3', una capucha G-Cap y una cola poli-A, respectivamente. El ARNm, que ahora posee estructura secundaria (plegamiento particular de la molécula de RNA),