



# Odontología genómica. La medicina oral del siglo XXI

Dr. Agustín Zerón\*

*“Por la gran variabilidad que hay entre los individuos, la medicina puede ser también una ciencia y no sólo un arte”*  
Williams Osler, 1892

\* Profesor Titular de Posgrado UNAM y Univ. Intercontinental, Prof. FES Iztacala. Miembro de Número de la Sociedad Mexicana de Medicina Genómica, SOMEGEN.

## Resumen

Los avances tecnológicos y la culminación del Proyecto Genoma Humano y con él la secuencia de 3,200 millones de los nucleótidos o de las letras (A-T/G-C) que la componen, y los aproximadamente 1,400 genes que pueden ser las causas de enfermedades consideradas hasta este momento como genéticas. Ha cambiado la cara de las investigaciones biológicas y han colocado a la genómica en la vanguardia de la ciencia biomédica. En la periodontología, así como en medicina, estamos muy interesados en la genética y en los diferentes acomodos o polimorfismos de los nucleótidos (SNIPs) tanto en los humanos como en los patógenos, así como la interacción genética entre ellos.

**Palabras clave:** Genoma humano, genética en odontología, gen, genética.

## Abstract

*The technological advances and the culmination of the Human Genome Project with sequence of 3,200 million of nucleotides or letters (A-T/G-C) that compose it, and approximately the 1,400 genes that can be the cause of diseases considered until now as genetics. It has changed the face of biological investigations and has placed genomics at the forefront of biomedical science. In periodontology, as well as in medicine, are interested in genetics and the SNIPs (single nucleotide polymorphisms) of both humans and pathogens with the genetic interaction between them.*

**Key words:** Genetics in dentistry, human genome, gen, genetics.

Recibido para publicación: 26-Junio-2005

## ¿ABCD o ATCG?

Desde que fuera anunciada la culminación del Proyecto Genoma Humano (PGH) y con ello la secuencia de 3,200 millones de nucleótidos o letras (A-T/G-C) que lo componen. El mapa genómico ha enfocado su análisis en los cerca de 30 mil genes que ahí se albergan, y los aproximadamente 1,400 genes que pueden ser causantes de enfermedades consideradas hasta ahora como genéticas.<sup>1,2</sup>

El PGH se inició oficialmente en 1990 con la participación y patrocinio en su mayoría por el gobierno de Estados Unidos además del Reino Unido, Francia, Alemania,

China y Japón. A este proyecto se desarrolló de manera paralela la secuenciación del genoma con recursos privados y tecnologías novedosas como el shot gun de Craig Venter de Celera Genomics. Así el 14 de abril de 2003, dos años antes de lo previsto, fue anunciada la culminación del PGH, que en términos técnicos significó que se obtuvo con gran exactitud la totalidad de la secuencia de la molécula del DNA.<sup>2,3</sup>

La estructura de la doble hélice del DNA o ADN (ácido desoxirribonucleico) fue descrita en 1953 por Francis Crick y James Watson (Premios Nobel 1962), apoyados por los trabajos previos de R. Franklin y M. Wilkins. En 1961

Marshall Nirenberg (Premio Nobel 1968) esclareció el código genético y con ello toda una serie de sucesos que hoy son verdaderos hitos, sin dejar de mencionar a Charles Darwin (1809-1882) la piedra angular para los estudios sobre selección natural «*Natura non facit saltum*», que en su época fueran controversiales al exponer su teoría sobre la evolución y el origen de las especies (1859). Y al pionero de la genética, von Gregor J. Mendel (1822-1884) quien en 1865 *Versuche über Pflanzen-Hybriden* describió leyes, principios y factores que fueron los cimientos para la comprensión de la herencia monogénica y que continúan vigentes, ahora con sus bases moleculares. Pero lo que conocemos hoy de manera universal fue por el biólogo danés Wilhem Ludvig Jihannsen quien los llamó "Genes".<sup>4,5</sup>

Con el PGH se demostró que tenemos menos genes de los que orgullosamente creíamos tener como *homo sapiens*. Y como primates humanos que convivimos y compartimos este planeta, también compartimos el 99.9% de las secuencias en pares de bases. Es decir, sólo el 0.1% nos hace diferentes ante los demás, sólo una letra puede hacer la diferencia de nuestras variaciones genéticas. A esas variaciones en el acomodo de letras se les conoce como SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) por sus siglas en inglés.

Las variaciones en los SNPs (pronunciadas como Snips) se encuentran a lo largo de toda la cadena del DNA en promedio una cada 600 a 800 nucleótidos (ATGCTCGCAGACGATT GACTGAATTAATGCTACGCAGACGATGACT...n).

El significado de los SNPs radica que mientras que unos podemos tener una letra A en determinada posición de la cadena, otros tienen una letra C. Y así esa sola modificación puede GENERAR una diferencia entre uno y otro.

Hasta la fecha se han identificado cerca de 3.2 millones en esas posibles variaciones en el acomodo de estas cuatro letras A-T-G-C. Por ejemplo: GAT-TAG, GAC, etc. El número posible de combinaciones resulta en la variación genética y por lo tanto, en la posibilidad infinita de tener una característica genómica única, nuestra huella génica.<sup>6-17</sup>

En la secuencia millonaria de letras se tiende a leerlas en codones o grupos de tres letras (GGT-TAG-CTG) llamadas «*tripletas*», y cada letra tiene su par (*Figura 1*). Por lo que siempre se leerá: La letra A con T y la G con C.<sup>18</sup>

La aplicación de PGH continúa trabajando ahora en identificar las variaciones genómicas entre distintas poblaciones, ya que esas variables y combinaciones pueden ser heredadas y con ello se confiere la susceptibilidad o resistencia que tendremos a enfermedades como; diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer, enfermedades infecciosas como caries, enfermedades periodontales, etc.<sup>19</sup>

Pero aunque la susceptibilidad genética es muy importante, sólo tiene una parte de la responsabilidad para el inicio o progresión de una enfermedad. Además del fac-



Figura 1. Cadones o tripletas.

tor genómico, el factor llamado Medio Ambiente, juega un papel sustancial, por lo que en individuos con susceptibilidad genética dentro de un medio ambiente propicio, su estilo de vida será un determinante para que la enfermedad sea expresada.

## Odontología y genómica

La odontología genómica usa los conocimientos del PGH y la identificación de las variables génicas para estudiar las funciones e interacciones de todos los genes relacionados a la función y a las enfermedades de las estructuras dentales y los tejidos orales, incluyendo las interacciones con factores ambientales.

En el nuevo campo de la medicina oral, la odontología genómica tiene amplios horizontes además de la salud, ya que con el desarrollo tecnológico y el conocimiento científico irán comprendiendo cómo las variaciones génicas confieren el riesgo a padecer las enfermedades bucales más comunes, y cómo podremos predecir su probabilidad o riesgo antes de que aparezcan los típicos signos o síntomas para evitarle secuelas o complicaciones. La odontología genómica se encamina en dos objetivos: Ser preventiva y ser predictiva.

De igual manera, la odontología genómica irá a la par de la medicina para buscar estrategias para un tratamiento farmacogenético muy individualizado, no sólo curativo, y sí menos tóxico y más efectivo de acuerdo al perfil génico de un individuo o de una población específica.<sup>18,20,21</sup>

Durante los últimos diez años la literatura científica en la odontología, principalmente en el campo de la periodontología, ha tenido un considerable crecimiento exponencial en el número de reportes que asocian a los polimorfismos genéticos con una variedad de enfermedades crónicas, particularmente las inmunes e inflamatorias. Recientemente, la investigación periodontal ha contribuido significativamente a esta área del crecimiento. Este nuevo campo de la investigación ha coincidido con la comprensión creciente del genoma humano que, de manera conjunta, ha permitido las correlaciones funcionales de los genes con los agentes ambientales que se involucran en el inicio y progresión de las enfermedades periodontales.<sup>21-25</sup> (*Figura 2*).

Como resultado de este conocimiento, es evidente que hay una base genética para la mayoría de las enfermeda-

des, y que la virulencia de algunos microorganismos son los responsables que éstas se expresen, incluyendo las periodontitis en sus diversas formas.<sup>26-29</sup>

A pesar de avances importantes en el conocimiento de los factores de riesgo genético para las enfermedades periodontales (a excepción de las periodontitis asociado a ciertas condiciones monogenéticas), seguimos teniendo una base genética inconclusa para que una periodontitis se exprese de manera agresiva o crónica. Sin embargo, nos hemos inclinado por el patrón hereditario para una periodontitis agresiva.

Nuestra comprensión es que al ser autosómica-dominante con penetración reducida, viene una penetración relevante del comandante clínico en el gravamen de riesgo y la investigación para esta enfermedad, en que apreciamos que si los padres, los hermanos y los hijos de los pacientes afectados con periodontitis agresiva tendrán un riesgo del 50% para esta enfermedad también.

Esta realización científica ha fomentado la idea que si podemos entender la base genética de enfermedades, o las pruebas genéticas para determinar el riesgo de la enfermedad, se podrán desarrollar mejores diagnósticos y tratamientos estratégicos basados en la etiología, y esto pronto será una realidad.<sup>30-33</sup>

Por lo tanto, ha habido gran interés en identificar variantes de los alelos o genes que pueden utilizarse para determinar el riesgo de una enfermedad como son las enfermedades periodontales. Los informes de los polimorfismos genéticos asociados a enfermedad periodontal están aumentando, pero las limitaciones de tales estudios no se aprecian extensamente. Mientras que ha habido éxitos dramáticos en la identificación de las mutaciones responsables de condiciones genéticas raras, pocos polimorfismos genéticos divulgados para las enfermedades genéticas complejas se han demostrado para ser

clínico válidos, y menos se han demostrado para tener utilidad clínica. Aunque los genetistas advierten a clínicos en el uso y la interpretación de sus estudios, continúa siendo una disparidad entre los genetistas y los clínicos en el énfasis puesto en genes y las asociaciones genéticas del polimorfismo.<sup>34</sup> (Figura 3).

Sin embargo, debemos ejercitar la precaución y el método científico apropiado en la búsqueda clínica de las pruebas de diagnóstico genéticas válidas y útiles para periodontitis crónica y agresiva. Debemos planear nuestra investigación usando discusiones biológicas plausibles y evitar cuidadosamente las trampas numerosas del diagonal y de la interpretación inherente en investigar asociaciones genéticas con enfermedad.

### Polimorfismos y periodontitis

Los estudios en gemelos monocigóticos y dicigóticos analizados juntos y separados, muestran que el componente genético es más significativo para desarrollar gingivitis, bolsas periodontales y placa microbiana que otras variables encontradas en la misma población.<sup>35,36</sup>

Se han identificado genotipos específicos (cromosoma 2q y se han asociado a la destrucción periodontal). Los polimorfismos de los genotipos de IL-1, IL-1β y IL-1RN se han identificado como factores de riesgo potenciales para la destrucción periodontal. En un estudio reciente que evaluó estos polimorfismos y el hábito de fumar, fue encontrado positivo para el polimorfismo compuesto de IL-1α/IL-1β en fumadores, por lo que dio lugar a que el riesgo aumenta cuatro veces para una pérdida significativa de la inserción (según lo medido por el porcentaje de sitios > 4 milímetros de pérdida del accesorio) comparada a los fumadores con genotipo-negativos.<sup>37,38</sup>

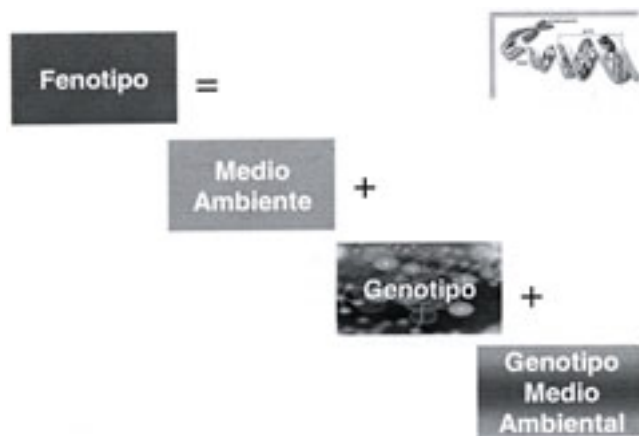


Figura 2. Correlación entre genes y medio ambiente.

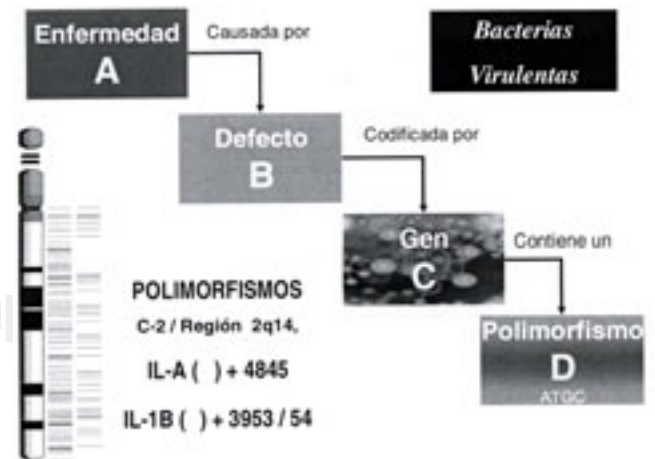


Figura 3. Asociación genética del polimorfismo.

Mc Guire en 1999 demostró con PST® (*Periodontal Susceptibility Test*) que los pacientes positivos para el polimorfismo compuesto de IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$  también tienen un riesgo creciente 2.7 veces para la pérdida de dientes por enfermedad periodontal, comparada a los pacientes con genotipo negativos.<sup>38</sup> Sin embargo, en estudios en poblaciones diferentes como hispanos<sup>39,40</sup> y mexicanos de línea ascendente,<sup>41</sup> los resultados en su mayoría fueron negativos.

Además, las interacciones entre un genotipo positivo de IL-1 la edad, el fumar, y la presencia de *Porphyromonas gingivalis*, indican que el polimorfismo compuesto de IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$  es un factor de riesgo que contribuye pero no es suficiente para la progresión de la enfermedad periodontal.<sup>42</sup>

Igualmente se ha sugerido un polimorfismo para el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) como factor de riesgo para la periodontitis. Sin embargo, varios estudios no pudieron asociar el polimorfismo del gene del TNF- $\alpha$  a la periodontitis comparando periodontitis del tipo agresivo<sup>43</sup> o periodontitis de tipo crónico.<sup>44</sup>

Recientemente, un estudio longitudinal en un grupo de hombres de mediana edad demostró una asociación significativa entre un polimorfismo del genotipo del receptor de la vitamina D y la pérdida de hueso alveolar, pérdida de inserción clínica, y la pérdida de dientes.<sup>45</sup>

Los estudios también han identificado una asociación entre los polimorfismos del genotipo receptor de la vitamina D y la periodontitis agresiva.<sup>46,47</sup>

Polimorfismos funcionales de los receptores de la inmunoglobulina G (IgG) Fc (Fc R) han demostrado estar asociados a la repetición de la periodontitis crónica en pacientes japoneses.<sup>48</sup>

En otro estudio en caucásicos, el grado y la severidad de la pérdida de hueso alveolar también fue encontrado en asociación perceptible al genotipo del receptor Fc  $\gamma$ RIIIa.<sup>49</sup>

El polimorfismo del N-acetyltransferase (NAT 2) ha demostrado estar asociado a una pérdida perceptible más severa del hueso.<sup>50</sup> Además, el fumar puede exacerbar el efecto de NAT 2 en la progresión de la enfermedad periodontal.<sup>51</sup>

## Otros campos de la odontología genómica

**Patogénesis y susceptibilidad.** Existen influencias genéticas en la respuesta humoral y celular, la inmunorregulación al parecer está condicionada por haplotipos H2 que altera la producción de diversas citosinas proinflamatorias como las interleucinas (IL-1, IL-12/IL-18) y con ello las líneas de linfocitos Th<sub>1</sub> y Th<sub>2</sub>.

Uno de los genes más polimórficos que juegan un papel central en la respuesta inmune a proteínas antigénicas y autoinmunidad es la molécula del MHC (Major histocom-

patibility complex) clase I y II. En el mismo sentido la molécula de HLA (Human leukocyte antigens) (HLA) que está predeterminada genéticamente en el reconocimiento de cuerpos extraños en la respuesta inmune humoral.<sup>53</sup>

Los haplotipos para estas moléculas pueden estar involucrados en acelerar la respuesta de linfocitos T ante la presencia de *P. gingivalis* e incrementar la susceptibilidad a periodontitis en formas agresivas.<sup>54</sup>

Algunos de estos determinantes pueden estar también asociados a defectos en la quimiotaxis en pacientes diabéticos tipo I, pero ser independientes de los genes HLA-DR<sub>3</sub>, -DR<sub>4</sub> y -DR<sub>53</sub>.<sup>55</sup>

**Mutaciones alélicas.** Respecto a la pérdida de dientes en ciertas alteraciones sistémicas, el síndrome de Papiilon Lefèvre posee un gen localizado en 11q14.1-11q14.3. Se piensa que es un resultado homocigótico de genes autosómicos recesivos. Una mutación alélica similar en el gen de Catepsina es el que se expresa en otra entidad clínicamente muy parecida, síndrome de Haim-Munk (11q14, exon Catepsina C).<sup>56</sup>

**Regeneración por transferencia de genes.** El grupo de W. Giannobile del Centro de Regeneración Craneofacial de la Universidad de Michigan están trabajando *in vivo* con terapia génica, ya que la transferencia de genes promete ser la alternativa del tratamiento estratégico para liberar proteínas morfogenéticas (BMPs) para la regeneración del periodonto al igual que la BMP<sub>7</sub> acelera la oseointegración de los implantes dentales.<sup>57</sup>

**Genes del desarrollo.** Ahora en el 2005 se ha demostrado que el GEN MSX1 y PAX9 juega un importante papel en el desarrollo de los dientes: 5-seq.Bp: ttttgcaaaat-caataaaggaaaataactta.<sup>58</sup>

**Dientes clonados.** Habrá que trasladar nuestra visión también a la ingeniería tisular y la ingeniería de tejidos dentales como son los trabajos de Osahama y Sharpe del King College, quienes enfocan sus trabajos a la creación artificial de un primordio embrionario del diente creado por células cultivadas, se puede utilizar para sustituir dientes perdidos trasplantándolo en la boca de un adulto. La recombinación entre células mesenquimatosas no-dentales y células embriológicas del epitelio estimulan la respuesta odontogénica en células madre.<sup>59</sup>

**Diagnóstico molecular.** Puesto que existen clonas microbianas virulentas y otras no virulentas, estos datos sugieren que las clonas derivadas de gingivitis y periodontitis crónica pueden ser funcionalmente diferentes. Por lo tanto el diagnóstico molecular es un pilar importante para desarrollar la terapia génica, tal es el caso de detectar en tiempo real la secuencia genética de periodontopatógenos como el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*.<sup>60-62</sup>

**Biofilm microbiano.** Existen evidencias de bases genéticas donde el biofilm microbiano puede ser responsable

de la resistencia a los antibióticos. El biofilm de la placa no es por sí mismo una barrera de difusión a los antibióticos ya que las comunidades microbianas emplean diversos mecanismos para resistir a la acción de agentes antimicrobianos. Este enfoque puede ser un posible blanco de terapia génica para atacar el biofilm y erradicar patógenos periodontales de manera más eficaz.<sup>63,64</sup>

**Genomas microbianos.** Aproximadamente 6,000 millones de microbios de medio millar de especies diferentes (*phylotypes*) que viven en la cavidad oral, tratan constantemente de penetrar en los tejidos bucales y atacar a nuestro sistema. Los genomas microbianos que se han secuenciado completamente y sus códigos genéticos analizados permiten desarrollar una nueva taxonomía hasta la fecha de 363 bacterias, 25 archeas, 72 eucarióticos y más de 2,000 virus. Donde se incluye a: *Porphyromonas gingivalis* W83, *Streptococcus mutans* UA159, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Treponema denticola* ATCC 35405, *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, *Helicobacter pylori* 26695, *Helicobacter pylori* J99, *Chlamydomphila pneumoniae* AR39, etc. A la fecha existen centenares de proyectos de genomas microbianos en desarrollo.<sup>65</sup>

## CONCLUSIONES

Los datos que actualmente se tienen sugieren ampliamente que los factores genéticos del huésped son importantes y determinantes para la susceptibilidad de periodontitis.

La identificación de los genes específicos responsables de la susceptibilidad a enfermedades periodontales puede proporcionar la base para contar con una prueba genética que puede ser verdaderamente útil para el manejo clínico, se deben estudiar aún más para identificar los elementos genéticos específicos de riesgo para desarrollar periodontitis.

Para entender los complejos desórdenes de las enfermedades periodontales, es necesario realizar mayores estudios para asociar el papel de cada uno de los factores etiológicos. Sin embargo, la utilidad clínica de los resultados actuales y los subsecuentes, requerirá el uso riguroso de principios genéticos y bioestadísticos.<sup>66</sup>

Antes de encontrar productos comerciales disponibles y aceptados para el uso en el consultorio, los modelos estudiados deberán ser reproductivos de acuerdo al método científico, deberán ser biológicamente plausibles y verdaderamente relevantes científicamente, y contar con suficiente sensibilidad y especificidad para poder autorizarse por las instancias académicas y científicas para el uso en la población abierta. A la fecha sólo en los casos de algunas formas raras de periodontitis, tales como el síndrome de Papillon-Lefèvre, síndrome de Ehlers-Danlos, y el síndrome de Chédiak-Higashi, las pruebas genéticas parecen resolver los requisitos.

La placa microbiana es necesaria pero no suficiente para desarrollar periodontitis, la presencia de clones vi-

ruentas, y factores genéticos cromosomales y extracromosomales ponen en manifiesto la interacción de los mecanismos del huésped y las condiciones medioambientales. La suma de factores de riesgo incrementa la probabilidad de enfermarse. (*Figura 4*).

La odontología genómica no es sinónimo de clonación de dientes, por lo que no podemos esperar que la ciencia nos depare para el futuro sacar del refrigerador un frasco con uno o más primordios dentales clonados para injertarlos en la boca desdentada de un paciente susceptible. Los principios biológicos que no debemos olvidar llevan también un amplio contenido de GEN-Ética.

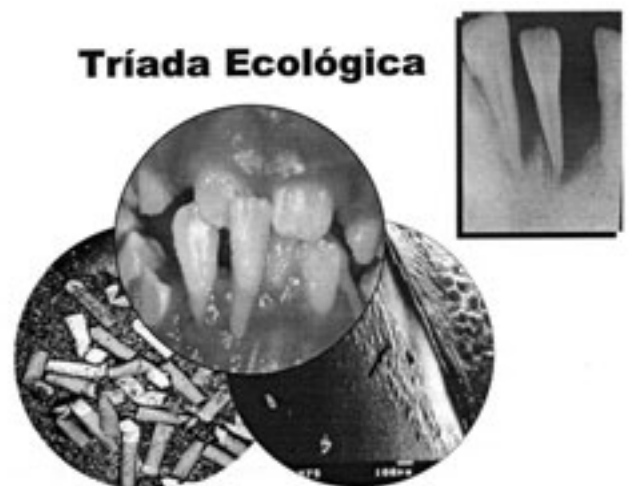
## Glosario de términos de genética (ABC-GEN)

“Casi todos los aspectos de la vida se organizan en el nivel molecular, y si no entendemos las moléculas nuestra comprensión de la vida misma será muy incompleta”

Francis Crick

**ADN:** Abreviatura de ácido desoxirribonucleico o DNA. Molécula de dos cadenas complementarias de nucleótidos que forman una triple hélice. Localizada en el núcleo celular que porta las instrucciones genéticas necesarias para hacer organismos vivos (excepto algunos virus). En ella está el código genético de cada individuo. Este código genético es en realidad una secuencia de letras agrupadas en sectores, dentro de los cuales se localizan los genes.

**ARN:** Abreviatura de ácido ribonucleico o RNA. Molécula de una cadena sencilla de nucleótidos que contienen una azúcar ribosa en vez de una desoxirribosa como en el DNA. Tiene tres variantes para convertir el DNA en proteínas: RNA Ribosomal, RNA Mensajero y RNA de transferencia.



**Figura 4.** Factores de riesgo en la enfermedad periodontal.

**Alelo:** Forma alternativa de un mismo gen o variable en un polimorfismo dentro de una posición específica en el cromosoma (en el mismo locus). Esta variante da el color del pelo, piel o grupo sanguíneo, etc. En un individuo la forma alélica dominante se expresará más que la recesiva (Ej. V o v). El término de alelo o alelomorfo fue acuñado por William Bateson; literalmente significa «forma alternativa».

**Aminoácidos:** Grupo de 20 diferentes moléculas pequeñas que se unen formando cadenas largas para dar lugar a proteínas: Arg-Gly-Asp = Colágena tipo I.

**Autosomas:** Todos los cromosomas a excepción de los cromosomas sexuales y el cromosoma mitocondrial. En los seres humanos existen 22 pares de autosomas.

**Centrómero:** Región cercana al centro de un cromosoma que juega un papel fundamental en la división celular.

**Código genético:** Instrucciones genéticas que indican a las células cómo elaborar una proteína específica. A, T, G y C son las letras del código de DNA en el que están escritas estas instrucciones. Son las iniciales de Adenina, Timina, Guanina y Citosina, que constituyen las bases nucleotídicas o «ladrillos» del DNA. Cada código genético combina los 4 compuestos en varias formas de deletrear palabras de 3 letras o codón.

**Codón:** Secuencia de DNA o RNA de tres bases (triplete) que especifica un único aminoácido. Un codón determina el aminoácido que se adiciona a la cadena que es paso necesario para hacer una proteína.

**Cromosoma:** Los cromosomas *-de chroma*, color, y *soma*, cuerpo, o sea cuerpo de color. Paquete de genes en el núcleo celular. Los humanos tenemos 23 pares; 44 autosomas (cromosomas no sexuales) y 2 cromosomas sexuales (denominados X e Y).

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico. Polímero formado por la unión covalente de nucleótidos. Un nucleótido = base (Adenina, Timina, Guanina, Citosina) + azúcar (2' deoxirribosa) + fosfato. Moléculas de DNA eucariontes y procariontes son de doble hebra antiparalelas que presentan en promedio una conformación de tipo B, definida por Watson y Crick al analizar los parámetros de hélice obtenidos por difracción de rayos X. Ambas hebras están unidas por enlaces de tipo no covalente: efecto hidrofóbico y puentes de H. El DNA es el material genético de células procariontes, eucariontes y virus de DNA. La información genética está contenida en la secuencia de bases de una de las hebras de la molécula Duplex. Duplex se refiere a una molécula de ácido nucleico de doble hebra.

**DNA Recombinante:** Molécula híbrida de DNA formada por la unión covalente de secuencias de DNA de diferentes orígenes que se inserta en un organismo huésped.

**Deriva génica (*Genetic Drift*):** Variación al azar en la frecuencia génica de generación en generación. Ocurre comúnmente en poblaciones pequeñas.

**Desequilibrio de ligamiento:** En una población, asociación entre dos alelos de loci cercanos que no es debida al azar.

**Enzima de restricción o endonucleasas de restricción:** Enzima que reconoce una secuencia específica entre 4 y 6 pares de bases de DNA de doble hebra y corta un enlace *fosfodiéster* en cada una de las hebras. Generan segmentos discretos de DNA según el tipo de enzima el corte puede generar moléculas de DNA con extremos cohesivos de tipo palíndromo («*sticky ends*») o extremos ciegos («*blunt ends*»). Estas enzimas son esenciales para la ingeniería genética.

**Epigenético:** Término que describe fenómenos no mutacionales pero que varían la expresión de un gen, tales como la metilación y la modificación de histonas.

**Estudio de ligamiento:** Estudio que se ocupa de trazar patrones de herencia en familias de alto riesgo. De este modo se localizan las variantes génicas causantes de una enfermedad al estudiar marcadores situados cerca del gen de interés y por tanto co-heredados con él.

**Exón:** Región de un gen que codifica para una proteína.

**Expresión genética:** Proceso en el cual la información codificada en los genes es convertida en estructuras funcionales en la célula. En su mayoría son proteínas, pero existen genes relacionados al RNA y sus variables para desarrollar funciones celulares definidas.

**Farmacogenética:** Estudio de la relación entre el fondo genético (genotipo) de un individuo y su respuesta a un tratamiento farmacológico más individualizado, más específico, más efectivo y menos tóxico.

**Fenotipo:** Es la consecuencia de la información genética que define una o varias características de un ser vivo. Propiedades observables de un organismo, resultante de la interacción de su genotipo y el ambiente en que éste se expresa.

**GEN:** Unidad de herencia que ocupa una posición concreta en el genoma (locus) y está constituido por una secuencia de DNA que codifica un RNA. El gen es la unidad física y funcional de la herencia. Es la secuencia lineal de nucleótidos. Se transmite de padres a hijos. En un gen funcional, su expresión será una proteína con una función determinada.

**Genética:** Es el estudio de los genes y la herencia de los rasgos específicos.

**Genoma:** Conjunto de todo el DNA contenido en un organismo o célula, que incluye tanto el DNA que constituye los cromosomas del núcleo como el DNA mitocondrial.

**Genoma bacteriano:** Dotación completa de genes dentro de un microorganismo bacteriano.

**Genoma mitocondrial:** En el humano es una molécula pequeña, circular, de doble cadena que contiene 37 genes; 24 genes son parte de la maquinaria de traducción mitocondrial; 2 RNAr y 22 RNAt). Y 13 genes codifican subunidades de la cadena respiratoria; 7 subunidades del com-

plejo I, 1 subunidad del complejo III, 3 subunidades del complejo IV, 2 subunidades del complejo V.

**Genoma humano:** Es el conjunto de nuestra información genética y constituye el sustrato de un Proyecto de Investigación Internacional que tiene como objeto completar la secuenciación del ADN que lo constituye.

**Genómica:** Estudio de las funciones e interacciones de todos los genes en el genoma, incluyendo sus interacciones con factores ambientales. Cartografía y descripción de los genes.

**Genómica comparativa:** Estudio de los genomas mediante la comparación de las secuencias genéticas entre diferentes organismos.

**Genómica estructural:** Estudio de la estructura tridimensional de un gran número de proteínas utilizando modelos experimentales, marcos teóricos y tecnología computarizada.

**Genómica poblacional:** Estudio de la variación genética dentro de un grupo de individuos sometidos a la influencia de cuatro influencias evolutivas. Selección natural, deriva génica, mutación y migración.

**Genotipo:** Información genética que define una o varias características de un ser vivo. Conjunto de los alelos de un individuo en un locus, o varios de sus loci.

**HLA:** Human Leucocyte Antigen. En el hombre los antígenos de leucocitos humanos son los marcadores generados por la región MHC. El complejo de HLA clase I está en 20 genes del cromosoma 15 y la clase II en el cromosoma 6 y contiene aproximadamente 200 genes, 40 de los cuales codifican a los antígenos leucocitarios. La función de las moléculas del HLA clase I y clase II es la presentación de péptidos cortos provenientes de microorganismos o sustancias patógenas, para ser presentados a los linfocitos T los cuales inician la respuesta inmunológica adaptativa.

**Molécula:** (*Del dim. del lat. moles, mole*). Unidad mínima de una sustancia que conserva sus propiedades químicas. Puede estar formada por átomos iguales o diferentes ligados por enlaces covalentes. La biología molecular es la parte de la biología que estudia los seres vivos y los fenómenos vitales con arreglo a las propiedades de su estructura molecular.

**MHC:** Mayor Histocompatibility Complex. La principal función de este poderoso complejo de moléculas es detectar y presentar péptidos antigénicos en la superficie de las células (trasplantes y rechazos de tejidos) para que sean reconocidas por los receptores de antígenos específicos de linfocitos T. Los genes estructurales de las MHC se dividen en moléculas clase I (CD8), clase II (CD4) y clase III. Juegan actividades respectivas en poblaciones diferentes del sistema inmunológico como linfocitos B y T (Tc y Th). Se expresan en la región del cromosoma 6.

**Haplotipo:** Grupo de alelos (variantes) cercanos que se heredan en bloque. Es el conjunto de genes o polimorfismos que en general se heredan en conjunto.

**Herencia monogénica:** La herencia de características controladas por los diferentes alelos de un gen particular.

**Heterocigoto:** Que tiene dos alelos diferentes para un gen autosómico específico (o del cromosoma X en el caso de una mujer).

**Híbrido:** Biológicamente es un individuo cuyos padres son genéticamente distintos con respecto a un mismo carácter. Se dice de todo lo que es producto de elementos de distinta naturaleza.

**Homocigoto:** Que tiene dos alelos idénticos para un gen autosómico específico (o del cromosoma X en el caso de una mujer).

**Intrón:** Región de un gen que no codifica para una proteína.

**Locus:** Lugar físico donde se localiza un gen en un cromosoma. Plural: Loci.

**Mapeo genético:** El proceso de elaborar representaciones esquemáticas del DNA mostrando posiciones de genes y/o marcadores en los cromosomas.

**Marcador genético:** Segmento de DNA con una localización física conocida sobre un cromosoma y por tanto, cuya herencia puede ser seguida. Puede ser un gen completo, o una sección de DNA con una función no conocida. Dado que los fragmentos de DNA situados próximos entre sí en un cromosoma tienden a ser heredados en bloque, los marcadores se utilizan a menudo como caminos indirectos para rastrear el patrón de herencia de un gen que todavía no ha sido identificado y cuya localización aproximada es conocida.

**Multifactorial:** Causada por la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales.

**Mutación:** Alteración estructural estable y permanente en el DNA que se hereda a la próxima generación. En la mayoría de los casos estos cambios en el DNA no tienen ningún efecto peligroso e incluso pueden significar una ventaja selectiva en los descendientes. En otros, una mutación puede dar lugar a una alteración en la función génica y por tanto a una enfermedad.

**Mutación conservativa:** Cambio en la secuencia de un DNA o RNA que conlleva la sustitución de un aminoácido por otro de características bioquímicas similares.

**Nucleótidos:** Moléculas que forman los ácidos nucleicos DNA y RNA. Cada uno corresponde a una de cuatro bases nitrogenadas; adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C); más una molécula de azúcar unidos a una de ácido fosfórico. El uracilo (U) sólo se encuentra en el RNA que sustituye a la timina.

**Palíndromo:** Son secuencias de DNA de doble hebra del tipo repetidas invertidas. La lectura en la secuencia de bases es igual de derecha a izquierda, como de izquierda a derecha. Ejemplo:

5' ATGGCGCCAT 3'  
3' TACCGCGGTA 5'

**PCR:** *Polimerasa Chain Reaction*. Proceso de reacción en cadena de polimerasa que consiste en la ampliación de regiones concretas de ADN que luego pueden ser utilizadas como sustrato en las diferentes pruebas genéticas.

**Polimorfismos:** Variaciones en una posición o región específica en la secuencia del DNA que se presenta al menos en un 1% de la población.

**Proteínas:** Moléculas constituidas por una o más cadenas de aminoácidos que realizan la mayor parte de las funciones celulares.

**Proyecto genoma humano:** Proyecto internacional de investigación y desarrollo para la secuenciación completa del DNA humano y el mapeo físico de cada uno de los genes que ahí se albergan. Existen otros proyectos genoma para diversas especies de seres vivos desde los microbios, insectos y otros organismos pluricelulares.

**Prueba genética:** Método experimental que permite determinar el estatus genético de un individuo bajo sospecha de una condición genética particular; dada una historia familiar relevante, síntomas o sospecha clínica.

**Purina:** Bases nitrogenadas. En DNA y RNA son adenina (A) y guanina (G). En secuencias de ácidos nucleicos de doble hebra una base púrica reconoce a una pirimidina, de manera que la púrica A reconoce a la pirimidina T (en DNA) y U (en RNA). La púrica G reconoce a la pirimidina C.

**RNA Mensajero:** Molécula basada en secuencias de DNA como producto de la transcripción que se utiliza como molde para la síntesis de proteínas.

**SNP:** (*Single Nucleotide Polymorphism*). Abreviatura de polimorfismo de un solo nucleótido. Variaciones comunes en la secuencia de DNA que ocurre por el cambio de un solo nucleótido, con una frecuencia aproximada de 1 por cada 600 a 88 bases.

Ejemplo de SNPs

Alelo 1 ... GAT- ACA...

Alelo 2 ... GAT- AGA...

**Terapia génica:** Administración deliberada de material genético en un paciente con la intención de corregir un defecto genético específico.

**Traducción:** Proceso de síntesis de proteínas tomando una molécula de RNA mensajero como molde.

**Transcripción:** Proceso de síntesis de moléculas de RNA mensajero tomando como molde la cadena de DNA.

## Bibliografía

1. Jiménez SG. *La Medicina Genómica como instrumento estratégico en el desarrollo de México*. Consorcio Promotor de Medicina Genómica. México D.F. 2003.
2. Jiménez SG. *La Medicina Genómica como instrumento estratégico en el desarrollo de México*. *Ciencia y Desarrollo* 2003; Vol. XXIX(172).
3. Baltimore D. Our genome unveiled. *Nature* 2001; 409: 814-816.
4. Wikipedia. The Free Encyclopedia. <http://wikipedia.org>
5. Darwin C. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for life* 1859. A facsimile of the First Edition. Harvard University Press. Cambridge Mass. ISBN 0674-63752-6.
6. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*. Chap. 3. Second Edition. Garland Publishing, Inc. 1989.
7. Connor M, Ferguson-Smith M. *Essential Medical Genetics*. Chap. 4. Blackwell Science Ltd, 1997.
8. Gardner EJ, Simmons MJ, Snustad DP. *Principles of Genetics*. 4 ed. Limusa Wiley 2002.
9. Kendrew J. *The Encyclopedia of Molecular Biology*. Blackwell Science 1995.
10. Klug WS, Cummings MR. *Conceptos de Genética*. Quinta Edición. Prentice Hall. 1999; Cap. 2, 8, 10, 14, 17.
11. Korf BR. *Human Genetics*. Blackwell Science Ltd. 1996; Chap. 7.
12. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principios de Bioquímica*. 2ª ed. Ediciones Omega, Barcelona. 1995.
13. Lewin B. *Genes VI*. Oxford University Press 1997; Chap. 3-5, 18, 21, 24, 26, 27.
14. Lodish H, Berk A, Zipursky SL. *Biología Celular y Molecular*. 4 ed. Ed. Médica Panamericana. 2002.
15. Lisker R, Arrendares S. *Introducción a la Genética Humana*. México UNAM Manual Moderno. 2000.
16. Mc Conkey EH. *Human Genetics, the Molecular Revolution*. Jones and Bartlett Publishers. 1993; Chap. 2 and 14.
17. Russell PJ. *Fundamentals of Genetics*. Harper Collins College Publishers. 1994; Chap. 8, 9.
18. Nares S. The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontology* 2000; Vol. 32(1): 36 - June 2003.
19. Baehni Pierre & Giovannoli, Jean-Louis. Patient profile and decision-making in periodontal practice. *Periodontology* 2000; 36(1): 27-34. (2004)
20. Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. *Periodontology* 2000; Vol. 32 Issue 1 Page 11-June 2003.
21. Hinds DA, Stuve LL, Nilsen GB, Halperin E, Eskin E, Ballinger DG, Frazer KA, Cox DR. Whole Genome Patterns of Common DNA Variation in Three Human Populations. In: *Science*. 2005.
22. Abdellatif HM, Burt BA. An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. *J Dent Res* 1987; 66: 13-18.
23. Ainamo J. Relationship between malalignment and periodontal disease. *Scand J Dent Res* 1972; 80: 104-110.
24. Ajwani S, Ainamo A. Periodontal conditions among the old elderly: five-year longitudinal study. *Spec Care Dentist* 2001; 21: 45-51.
25. Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol* 2000; 71: 1874-1881.
26. Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, Di Giovine FS, Duff GW. Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol* 2000; 71: 164-171.



27. Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Ann Periodontol* 2001; 6: 9-15.
28. Blieden TM. Tooth-related issues. *Ann Periodontol* 1999; 4: 91-96.
29. Craig RG, Yip JK, Mijares DQ, LeGeros RZ, Socransky SS, Haffajee AD. Progression of destructive periodontal diseases in three urban minority populations: Role of clinical and demographic factors. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 1075-1083.
30. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
31. Jenkins WM, Kinane DF. The «high risk» group in periodontitis. *Br Dent J* 1989; 67:168-171.
32. Papapanou PN. Periodontal diseases: Epidemiology. *Ann Periodontol* 1996; 1: 1-36.
33. Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821-878.
34. Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlen G. Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 389-396.
35. Michalowicz BS, Aeppli DP, Kuba RK, Bereuter JE, Conry JP, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res* 1991; 70: 1431-1435.
36. Michalowicz BS, Aeppli DP, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, Bouchard TJ Jr, Pihlstrom BL. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 1991; 62: 293-299.
37. Meisel P, Siegemund A, Dombrowa S, Sawaf H, Fanghaenel J, Kocher T. Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1 alpha, IL-1 beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 2002; 73: 27-32.
38. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. IV. The effectiveness of clinical parameters and IL-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 1999; 70: 49-56.
39. Caffesse RG, de la Rosa MR, de la Rosa MG, Mota LF. Prevalence of interleukin-1 periodontal genotype in a Hispanic dental population. *Quintessence Int* 2002; 33: 190-194.
40. Caffesse RG, de la Rosa MR, de la Rosa MG, Weltman R. Effect of interleukin-1 gene polymorphism in a periodontally healthy Hispanic population treated with mucogingival surgery. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 177-181.
41. Sánchez AM, Valdez RE, Zerón A. Detección del Genotipo de IL-1 como Factor de Riesgo en Población Mexicana con Periodontitis. En prensa.
42. Croucher R, Marcenes WS, Torres MC, Hughes F, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 39-43.
43. Shapira L, Stabholz A, Rieckmann P, Kruse N. Genetic polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF)-alpha promoter region in families with localized early-onset periodontitis. *J Periodontol Res* 2001; 36: 183-186.
44. Craandijk J, van Krugten MV, Verweij CL, van der Velden U, Loos BG. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 28-34.
45. Inagaki K, Krall EA, Fleet JC, Garcia RI. Vitamin D receptor alleles, periodontal disease progression, and tooth loss in the VA dental longitudinal study. *J Periodontol* 2003; 74: 161-167.
46. Hennig BJ, Parkhill JM, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. Association of a Vitamin D receptor gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *J Periodontol* 1999; 70: 1032-1038.
47. Yoshihara A, Sugita N, Yamamoto K, Kobayashi T, Miyazaki H, Yoshi H. Analysis of Vitamin D and Fc gamma receptor polymorphisms in Japanese patients with generalized early-onset periodontitis. *J Dent Res* 2001; 80: 2051-2054.
48. Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, Van Der POL WL, Yasuda K, Kaneko S, van de Winkel JG, Yoshie H. The Fc gamma receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol* 2001; 72: 1324-1331.
49. Meisel P, Carlsson LE, Sawaf H, Fanghaenel J, Greinacher A, Kocher T. Polymorphisms of Fc gamma-receptors RIIa, RIIIa, and RIIIb in patients with adult periodontal diseases. *Genes Immun* 2001; 2: 258-262.
50. Kocher T, Sawaf H, Fanghanel J, Timm R, Meisel P. Association between bone loss in periodontal disease and polymorphism of N-acetyltransferase (NAT2). *J Clin Periodontol* 2002; 29: 21-27.
51. Meisel P, Timm R, Sawaf H, Fanghanel J, Siegmund W, Kocher T. Polymorphism of the N-acetyltransferase (NAT2), smoking and the potential risk of periodontal disease. *Arch Toxicol* 2000; 74: 343-348.
52. Kinake DF. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *IAADR* 2003; 14(6): 430-449.
53. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. The major histocompatibility complex. In: Abbas AK. Ed. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 97-114.
54. Takashiba S, Ohyama H, Oyaizu K, Kogoe-Kato N, Murayama Y. HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J Periodontol Res* 1999; 34: 374-378.
55. Bonfil JJ, Dillier FL, Mercier P, Reviron O, Foti B, Sambuc R, Brodeur JM, Sedarat C. A «case control» study on the role of HLA DR4 in severe periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontol* 1999; 26: 77-84.
56. Hart TC, Hart PS. *Haim-Munk syndrome and Papillon-Lefèvre syndrome are allelic mutations in cathepsin*. 2000; 37: 88-94. (Feb)
57. Jin QM, Anusaksathien O, Webb SA, Rutherford RB, Gianobile WV. Gene Therapy of Bone Morphogenetic Protein for Periodontal Tissue Engineering. *J Periodontol* 2003; Vol. 74(2):.
58. Klein et al. Novel Mutation (AUG) of the Initiation codon of PAX9 Causes oligodontia. *J Dent Res* 2005; 84: 43-47.
59. Ohazama A, Modino SAC, Miletich I, Sharpe PT. Stem cell-based tissue engineering of teeth. *J Dent Res* 2004; 83: 518-522.
60. Haffajee AD, Bogren A, Hasturk H, Feres M, Lopez NJ, Socransky SS. Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 996-1002.
61. Morillo JM, Lau L, Sanz M, Herrera D, Silva A. Quantitative real-time PCR based on single copy gene sequence for detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodont Res* 2003; 38: 518-524.

62. Ximenez Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Microbial composition of supra and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 722-732.
63. Mah TF, Pitts B, Pellock B, Walker GC, Stewart PS, O'Toole GA. A genetic basis for *Pseudomonas aeruginosa* biofilm antibiotic resistance. *Nature* 2003; 426: 306-310.
64. Silva J, Aguilar C, Becerra Z, López- Antuñano F, García R. Extended spectrum  $\beta$ -lactamases in clinical isolates of Enterobacteria in Mexico. *Microb. Drug Resis* 1999; 5: 189-193.
65. U.S. Department of Health and Human Services. The Human Genome Project. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, USA, 2002. [www.genome.gov](http://www.genome.gov)
66. American Academy of Periodontology. Informational Paper: Implications of Genetic Technology for the Manage-

ment of Periodontal Diseases. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology 2005; 76(5): 850-857.

Web:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/MICROBES/Complete.html>

<http://www.horizonpress.com/gateway/genome.html>

[http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/launchpad/](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/launchpad/)

<http://www.genome.ad.jp/kegg/>

Reimpresos:

Dr. Agustín Zerón

Darnas No. 12 Int. 4

Col. San José Insurgentes

C.P. 03900

Este documento puede ser visto en:

[www.medigraphic.com/adm](http://www.medigraphic.com/adm)