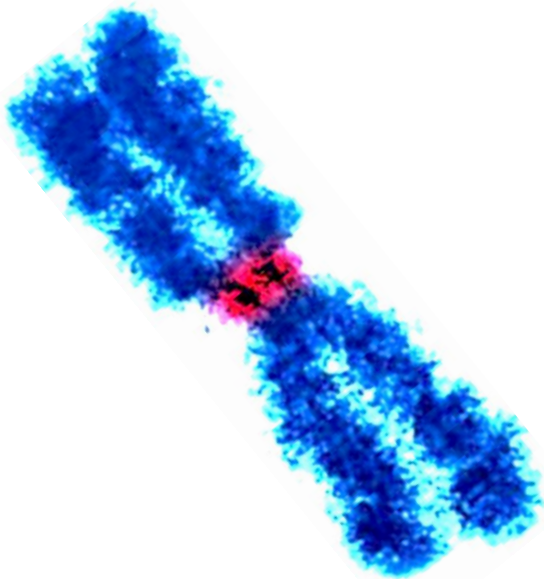




Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo



CROMOSOMAS Y GENES



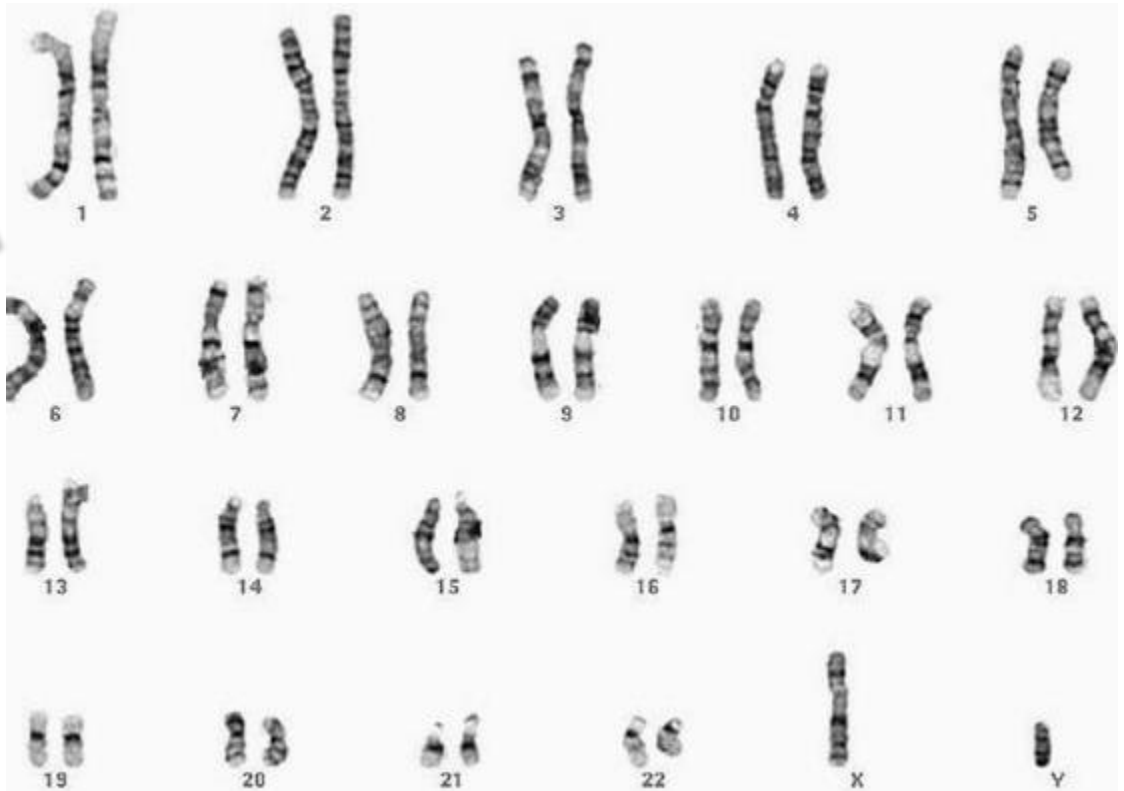
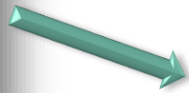
Annemarie Ziegler B., Ph.D.

Oncología Molecular
Agosto 2020

Objetivos

- Conocer el ADN como componente fundamental de los cromosomas
- Comprender cómo está codificada la información genética en el ADN
- Conocer los elementos básicos que componen los genes
- Comprender el proceso de expresión génica

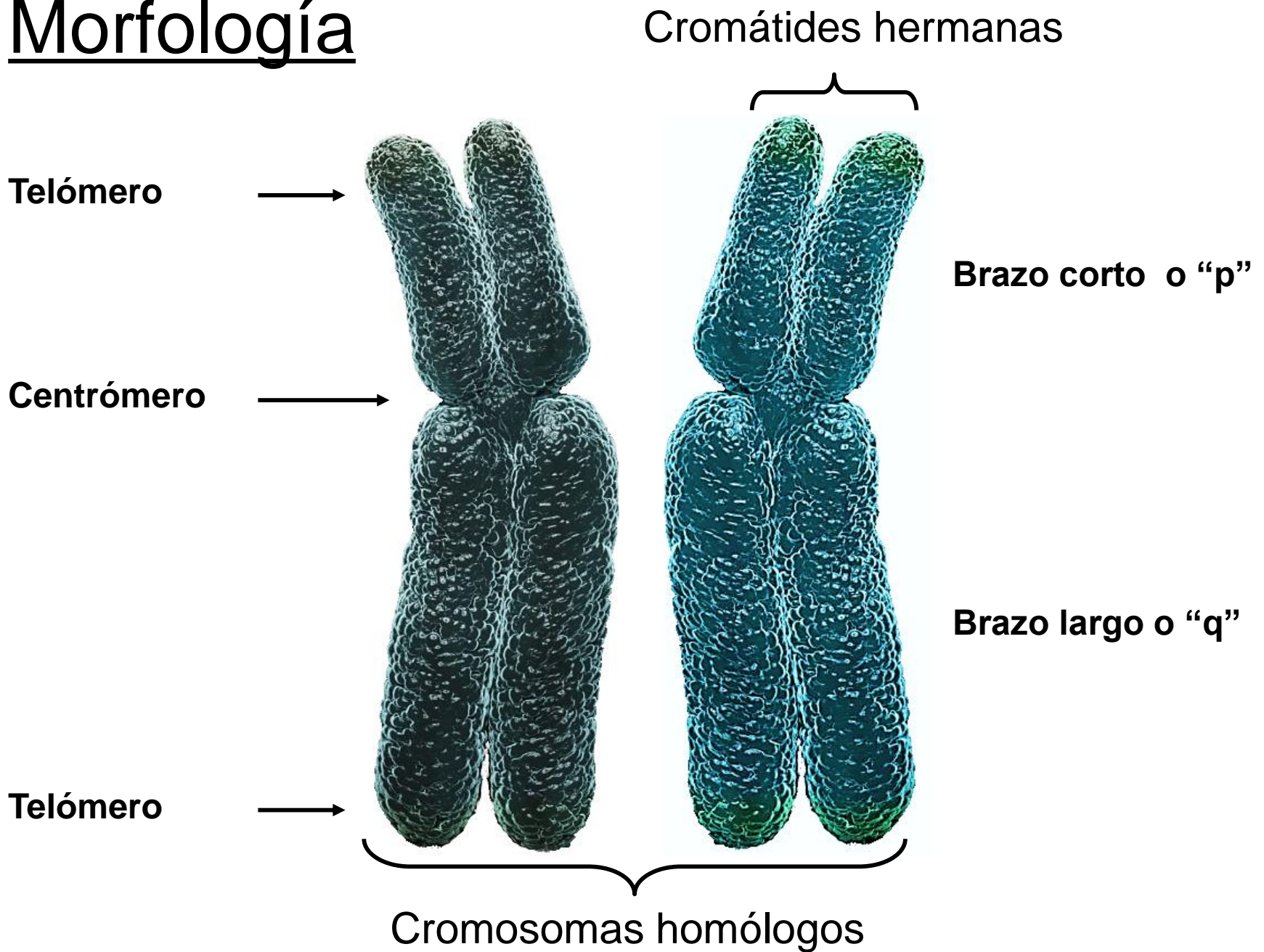
Cromosoma: Unidad Estructural



Contienen la
información
genética en el
núcleo

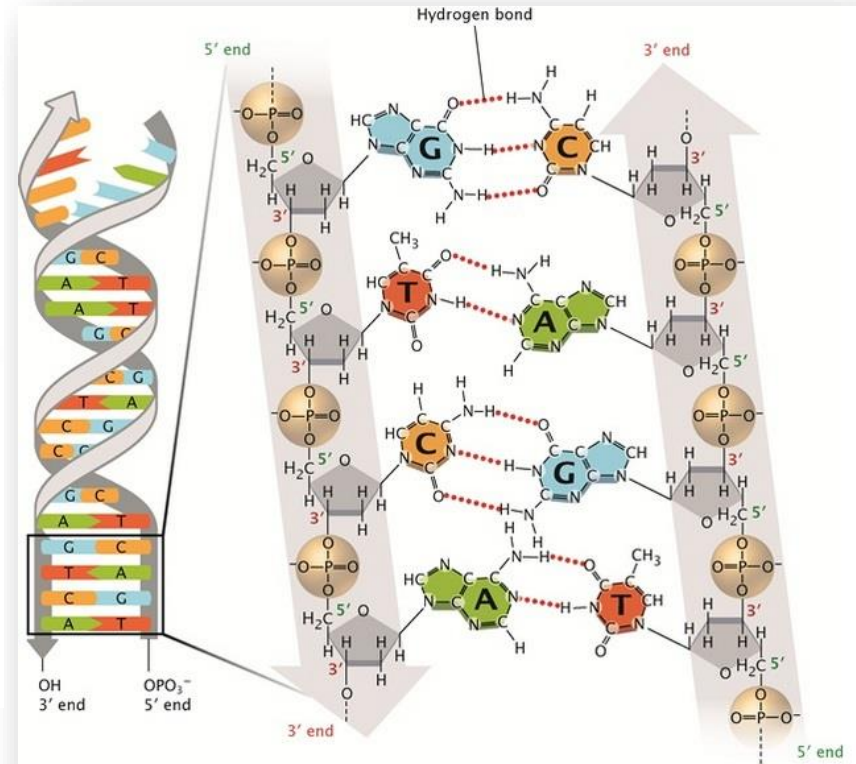
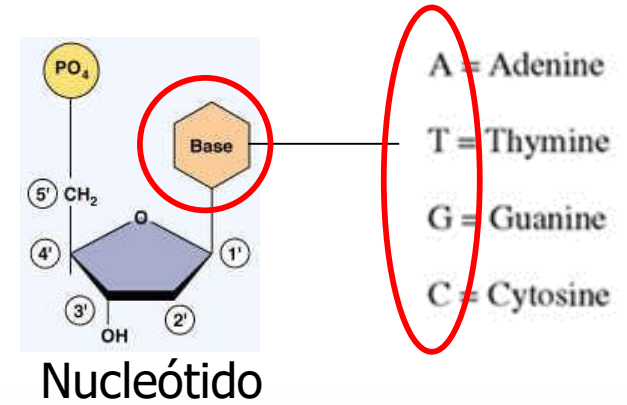
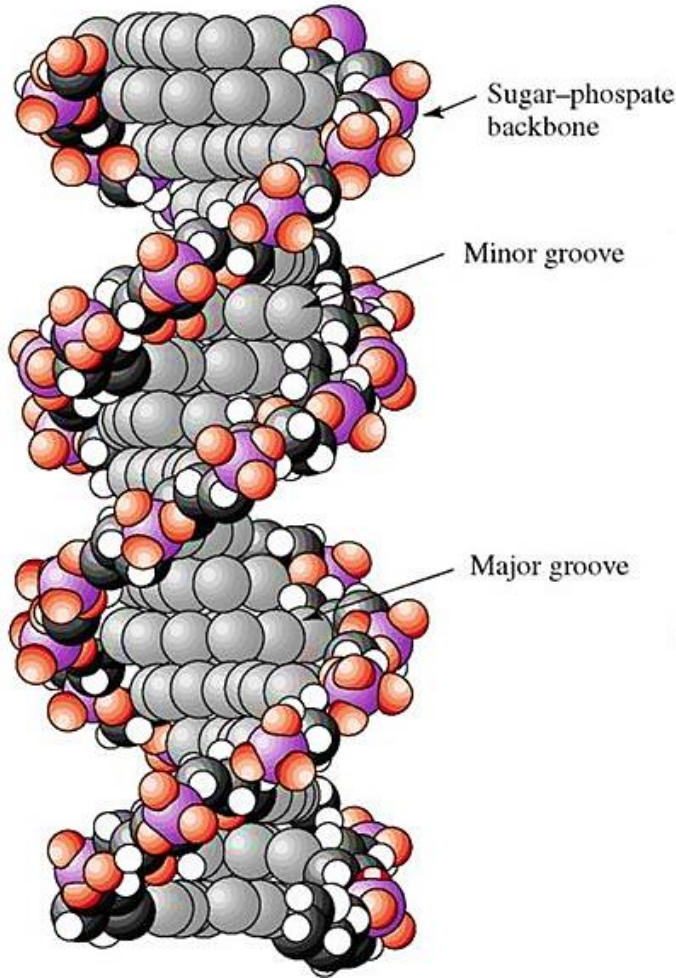
Cariotipo humano diploide 46,XY

Morfología

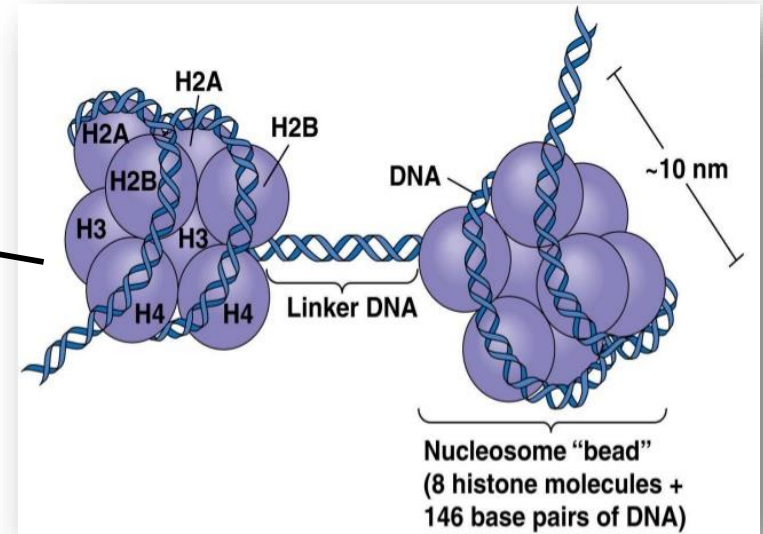
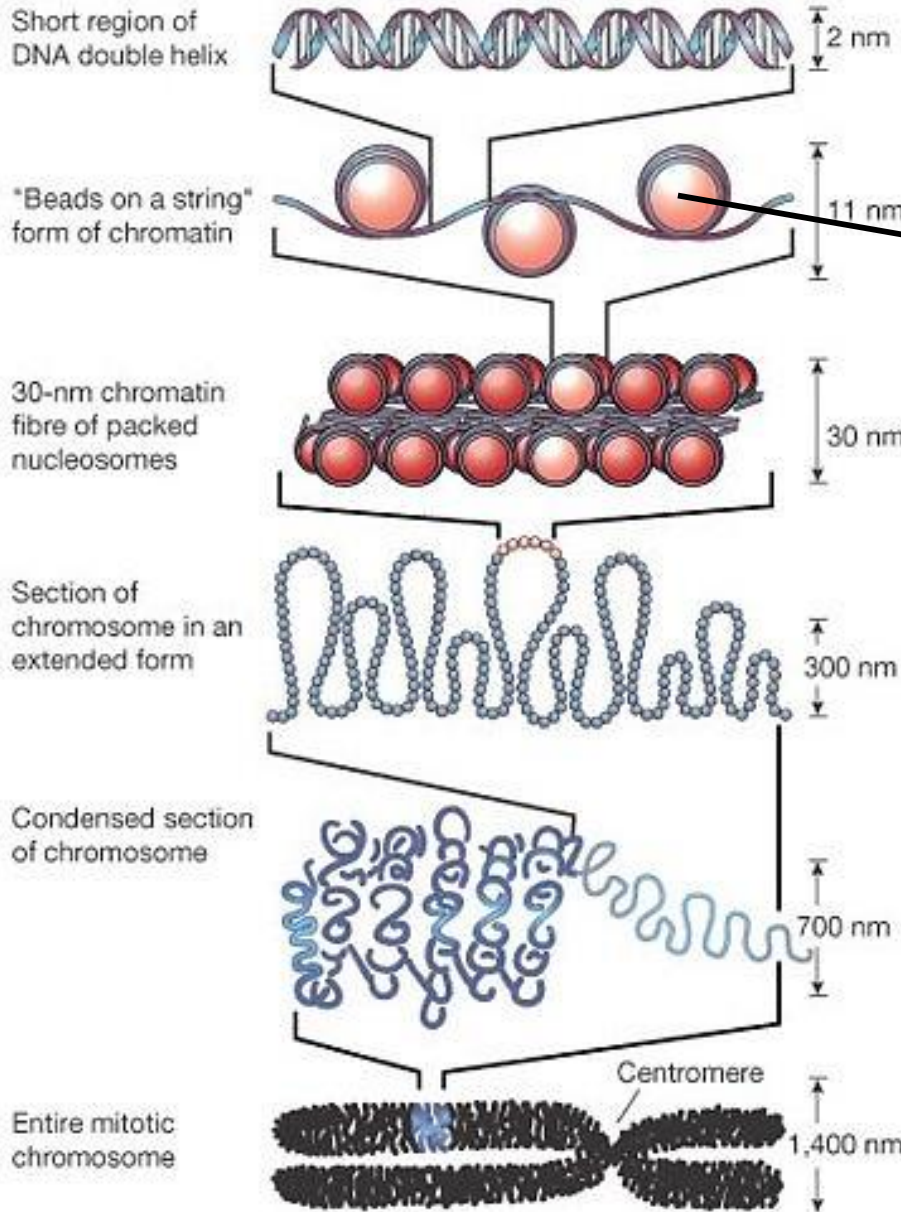


ADN y su Estructura (Watson y Crick)

©2002 Brooks Cole Publishing - a division of Thomson Learning



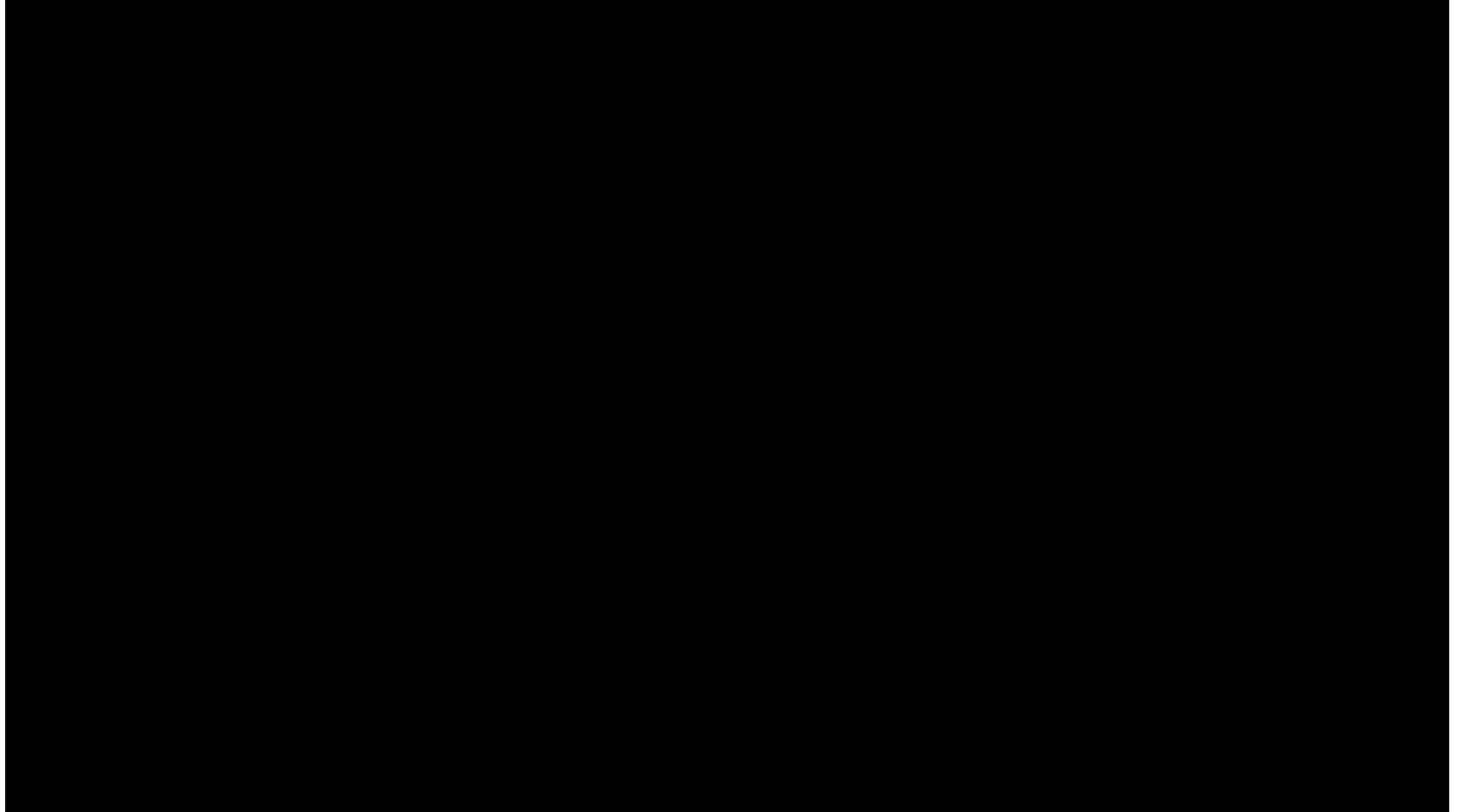
El ADN y su Compactación



Solenoid: Cromatina en interfase

Cromosoma metafásico: mayor compactación

Compactación del ADN



<https://www.youtube.com/watch?v=gbSIBhFwQ4s>

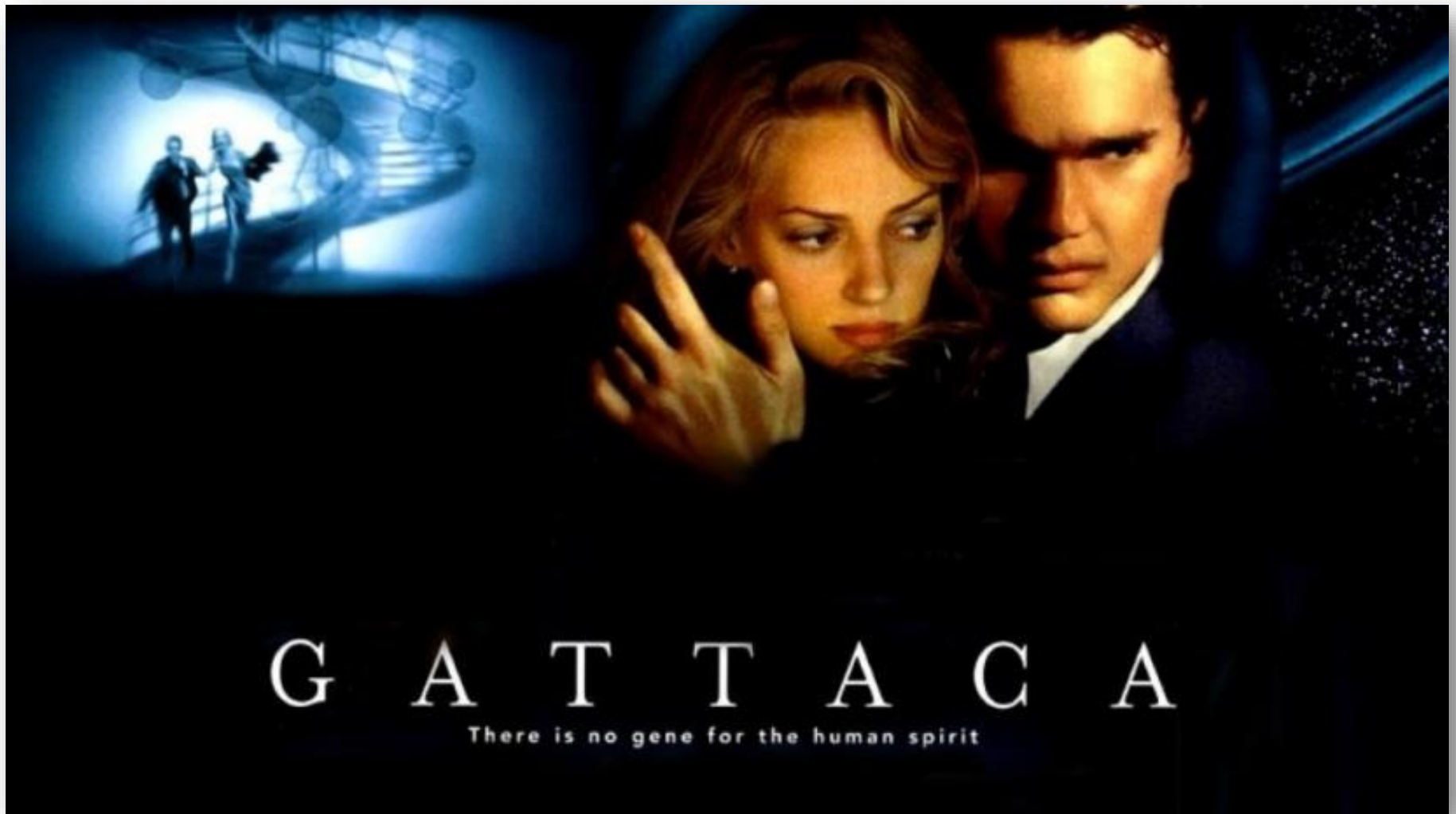
ADN Contiene Información Genética

- La información genética de cada individuo está contenida en la **secuencia** de su ADN, en forma codificada

A
T
G
C
4 bases



>3.000 millones de pares de bases



La información genética de cada individuo está contenida en la **secuencia** de su ADN...

¿Cómo se lee el ADN?

Dogma Central: Expresión Génica

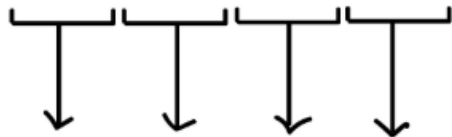
ADN (GEN)



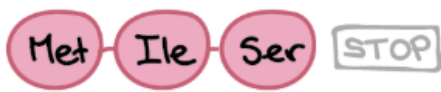
↓
TRANSCRIPTION

mRNA

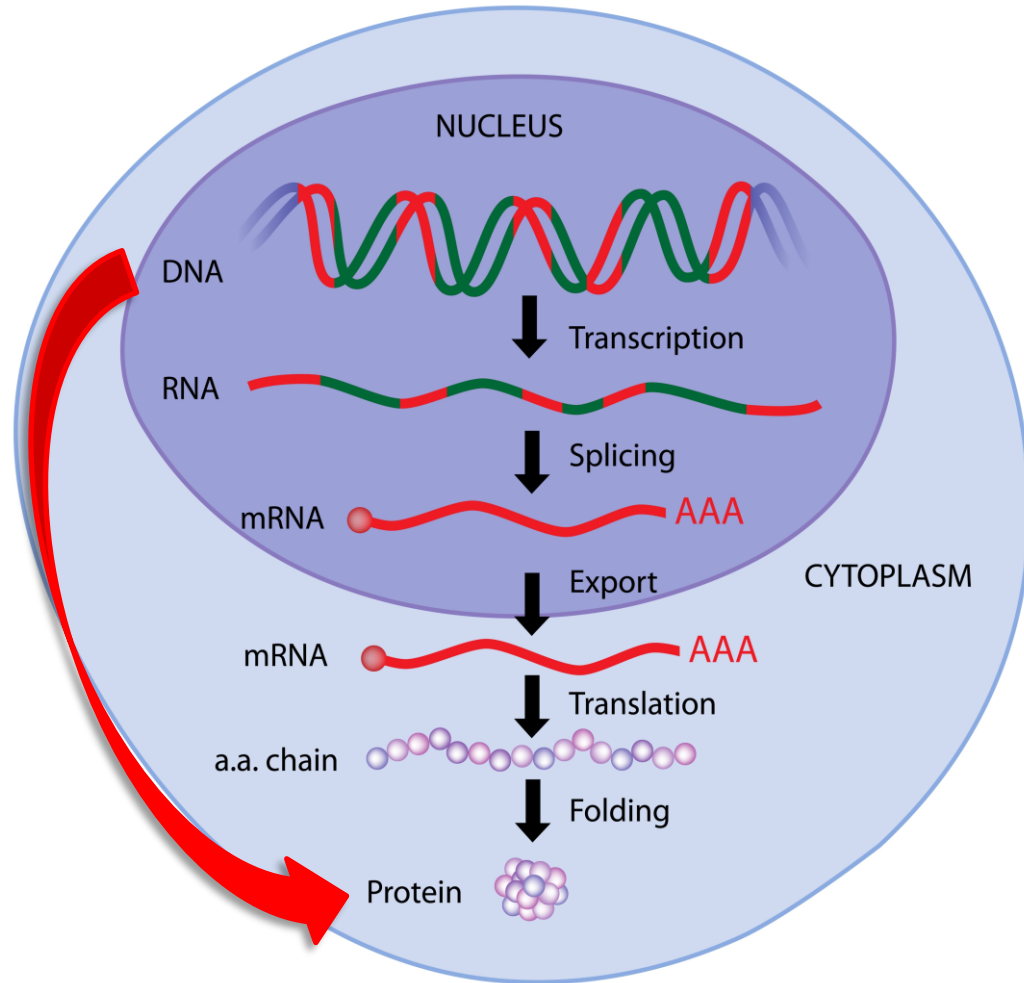
AUGAUCUCGUAA



TRANSLATION



Proteína



El Código Genético

Codon
(triplete)

		Second Letter											
		U			C			A			G		
1st letter	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U	C	A	G
		UUC	Leu	UCC		UAC	UGC						
		UUA		UCA		UAA	Stop	UGA	Stop				
		UUG		UCG		UAG	Stop	UGG	Trp				
C	CUU	Leu		CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U	C	A	G
	CUC		CCC	CAC		CGC							
	CUA		CCA	CAA		CGA							
	CUG		CCG	CAG		CGG							
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U	C	A	G	
	AUC		ACC		AAC	AGC							
	AUA		ACA		AAA	Lys	AGA	Arg					
	AUG		Met		ACG		AAG						AGG
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U	C	A	G	
	GUC		GCC		GAC	GGC							
	GUA		GCA		GAA	Glu	GGA						
	GUG		GCG		GAG		GGG						

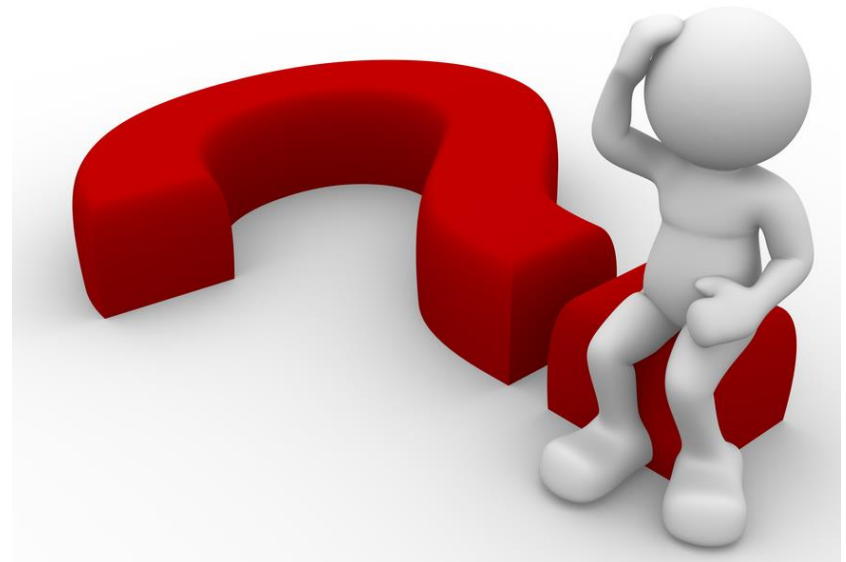
Codon
de
término
(sin
sentido)

Amino-
ácido

¿Qué es un Gen?

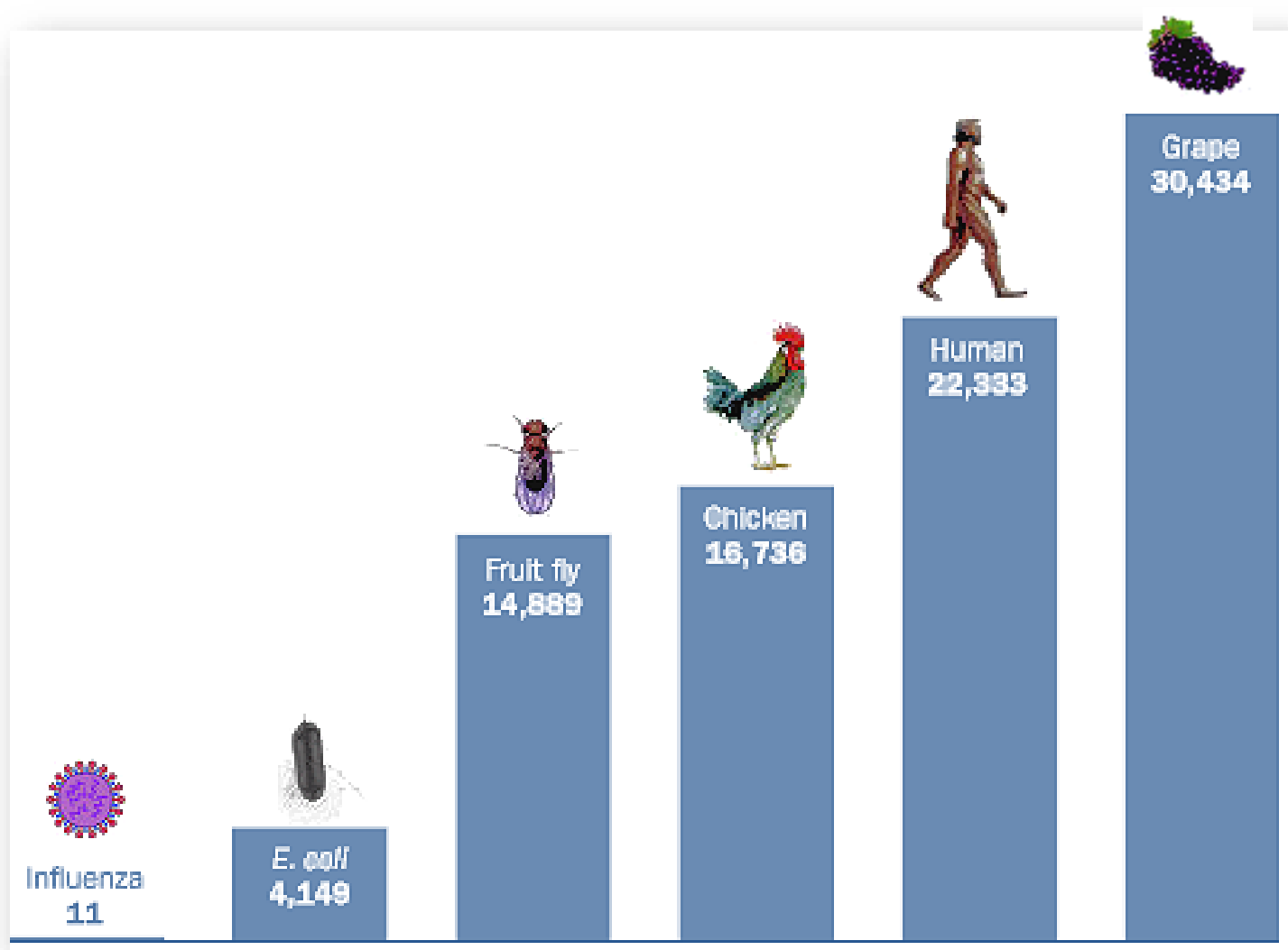
“Secuencia de ADN que codifica para un producto funcional”

- En el ser humano se han identificado ~25.000 genes que codifican para proteínas
- ¿El número de genes permite explicar la complejidad de los organismos vivos ?

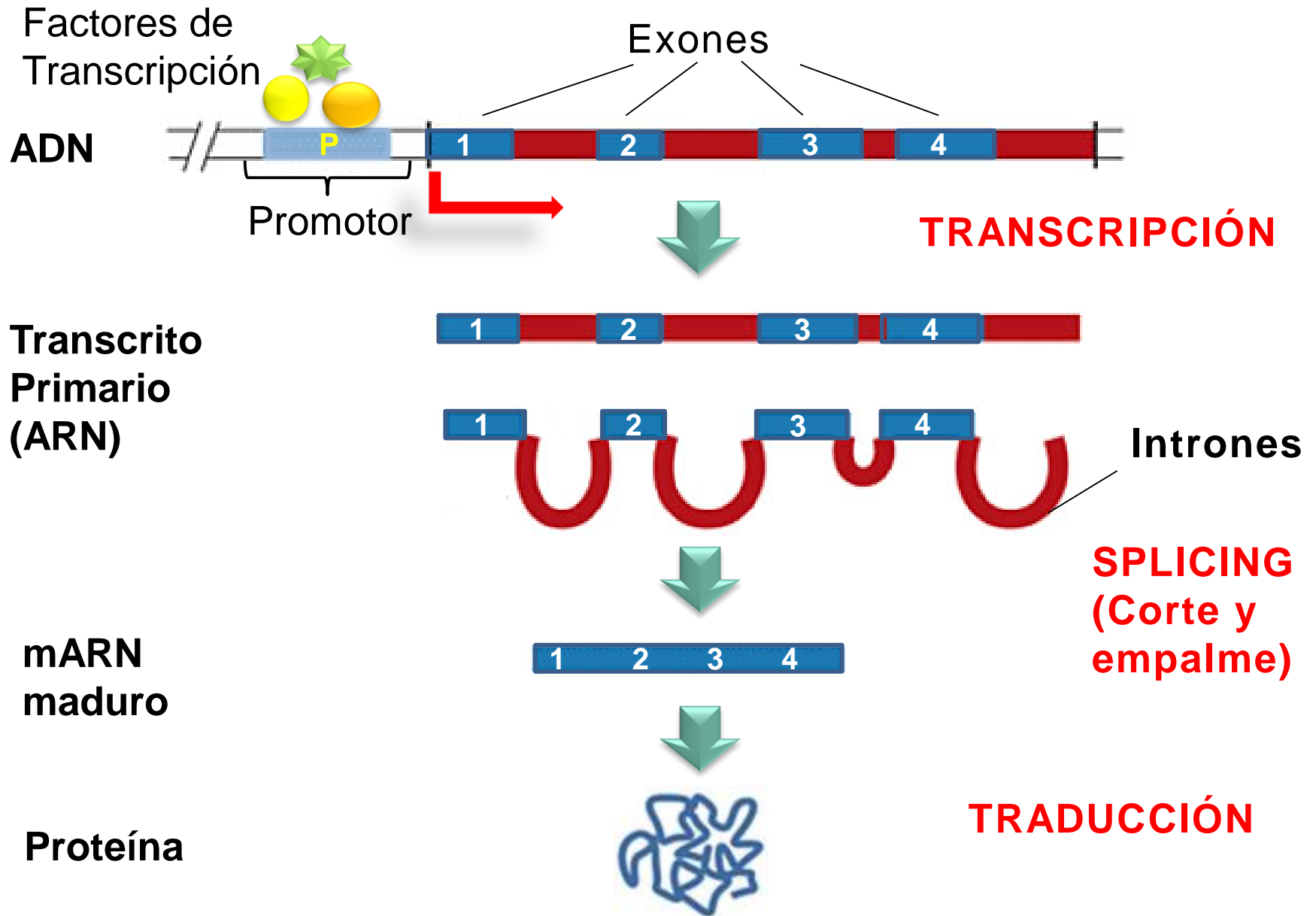


“More than a chicken, fewer than a grape”

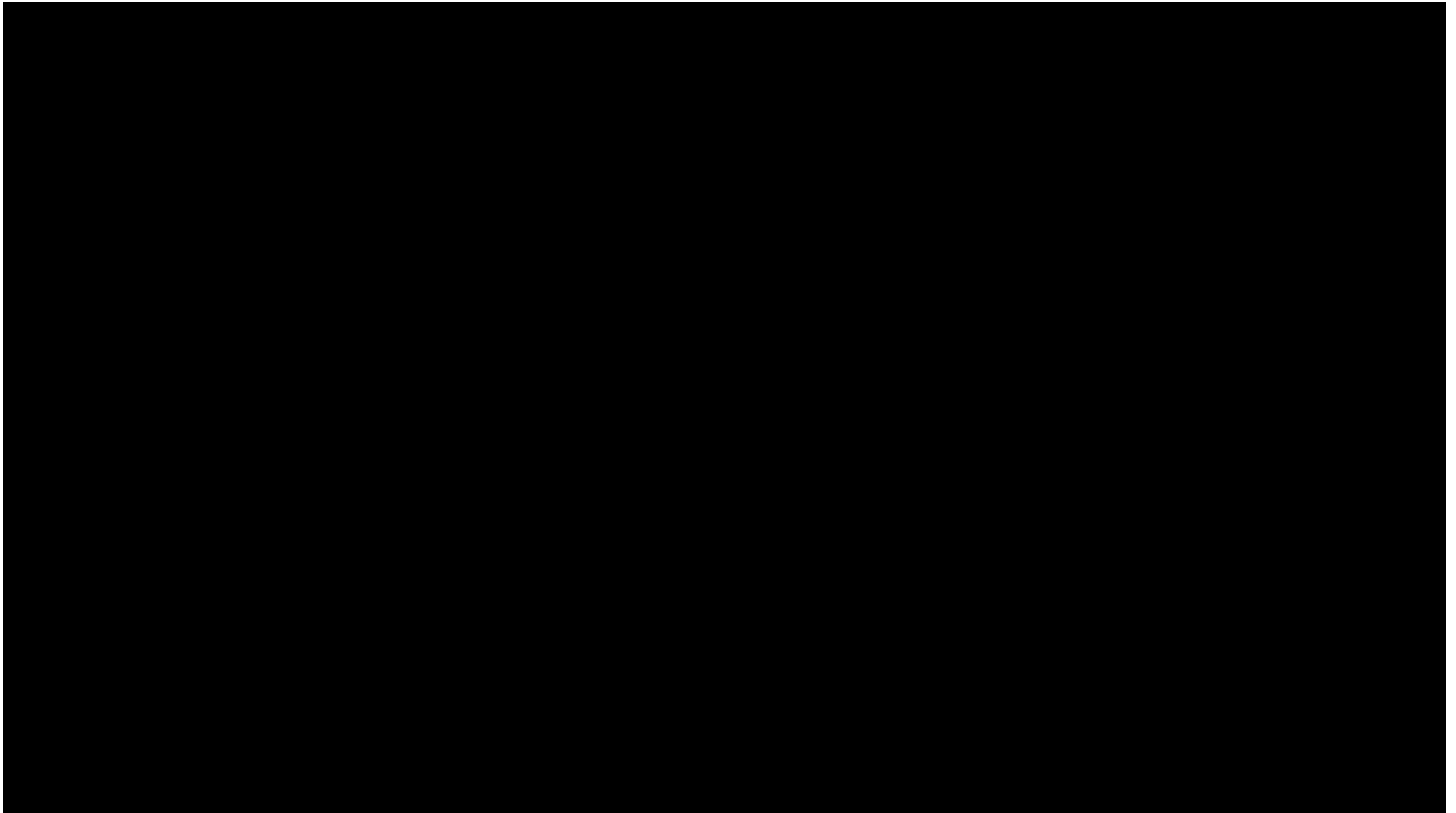
Número de Genes



Genes codificantes: Estructura



Del ADN a la Proteína

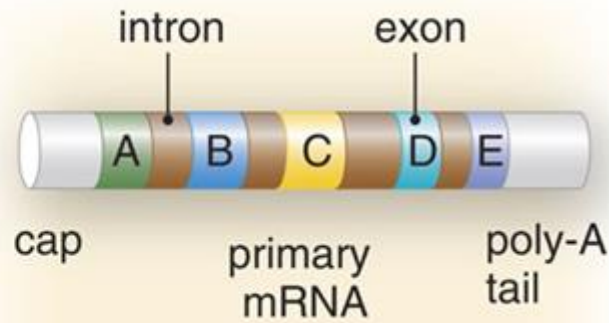
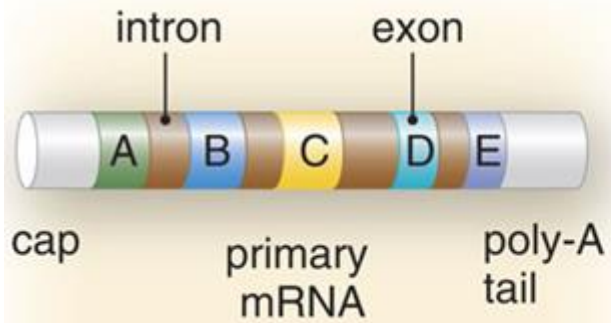


<https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA>

¿Como se explica que en el ser humano existan ~25.000 genes que codifican para proteínas, pero se puedan generar ~500.000 proteínas distintas?



Splicing Alternativo

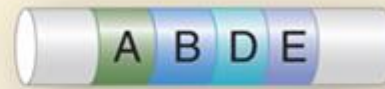


RNA splicing



mature mRNA

RNA splicing



mature mRNA



protein product 1



protein product 2

Un mismo gen

2 mARNs distintos

2 proteínas distintas

RESUMEN

- El ADN se encuentra compactado para conformar los cromosomas
- La información genética está codificada en la secuencia del ADN
- Los genes contienen la información funcional para producir las proteínas
- La expresión génica ocurre a través de la transcripción y luego traducción, para generar una proteína como producto final



UDD

Facultad de Medicina
Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo



GENOMA Y CÁNCER

Annemarie Ziegler B., Ph.D.

Oncología Molecular
Agosto 2020

Objetivos

- Conocer características generales del cáncer
- Comprender cómo se organiza el genoma humano
- Comprender las bases de la variación genética: normal y patogénica
- Conocer alteraciones del genoma que ocurren en cáncer

¿Qué es el cáncer?

- Básicamente: enfermedad genética adquirida
- Excepciones: 5-10% de casos son hereditarios

Esencial conocer los aspectos moleculares para entender el comportamiento biológico y clínico del cáncer



Definiciones NIH

- El cáncer es un grupo de enfermedades relacionadas en las que ocurre un crecimiento celular sin término, y que puede expandirse a otros órganos (=maligno)
- Los crecimientos **benignos** no poseen la capacidad de invadir otros órganos (pero pueden alcanzar un gran tamaño)
- Según la clasificación actual, existen **> 100** tipos de cáncer

Tumor classification hierarchy

- I - Differentiation state**
 1 - Epithelial
 2 - Nonepithelial
 3 - Mixed
- II - Embryonic origin**
 1 - Ectoderm
 2 - Endoderm
 3 - Mesoderm
- III - Biological behavior**
 1 - Benign
 2 - Malignant

Differentiation state - III MIXED multilineage

- Cell type: germ cell**
Benign: dermoid cyst
Malignant: embryonal carcinoma, teratoma
- Cell Type: somatic cell**
Benign: hamartoma, adenomyoma, mixed tumor of salivary glands
Malignant: Wilms tumor, mucoepidermoid carcinoma, epithelial-myoepithelial carcinoma

Differentiation state - I EPITHELIAL

Embryonic derivation Ectoderm	Embryonic derivation Endoderm	Embryonic derivation Mesoderm
Bilayer epithelium	Single-layer epithelium	Single-layer epithelium
Cell type breast sweat glands salivary glands	Cell type thyroid lung stomach liver pancreas small intestine colon prostate	Cell type kidney testis endometrium
Benign adenoma Malignant adenocarcinoma	Benign adenoma Malignant adenocarcinoma	Benign adenoma Malignant adenocarcinoma
Multi-layer epithelium	Benign adenoma Malignant adenocarcinoma	
Cell Type: skin keratinocytes		
Benign: papilloma Malignant: squamous cell carcinoma	Multi-layer epithelium	
	Cell Type bladder	
	Benign papilloma Malignant transitional cell carcinoma	

Differentiation state - II NONEPITHELIAL

Embryonic derivation Mesoderm			Embryonic derivation Neuro-ectoderm	
Stromal (mesenchymal)			Hematopoietic	Nervous system
Cell type fibroblasts fat cells bone cartilage smooth muscle endothelial cell	Tumor name Benign fibroma lipoma osteoma chondroma leiomyoma hemangioma Malignant fibrosarcoma liposarcoma osteosarcoma chondrosarcoma leiomyosarcoma hemangiosarcoma		Cell type lymphocyte leukocyte	Tumor name lymphoma leukemia
			Cell type astrocyte retina oligodendrocyte schwann	Tumor name astrocytoma retinoblastoma oligodendroglioma schwannoma
			Other	
			melanocyte	melanoma

Cáncer: Mecanismos alterados

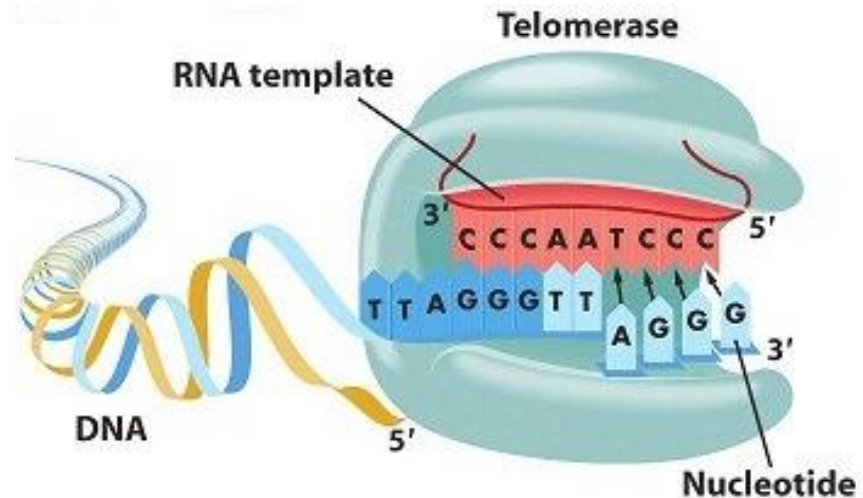


Cáncer: Mecanismos básicos

- Fallas en el control de la proliferación celular
- Clon con velocidad de crecimiento más eficiente que el resto de las células (proliferación vs. apoptosis)
- Ventaja evolutiva para ese clon
- Requiere varios eventos mutacionales
- Existen mecanismos protectores (reparación, apoptosis, etc.)
- Inmortalización

Inmortalización

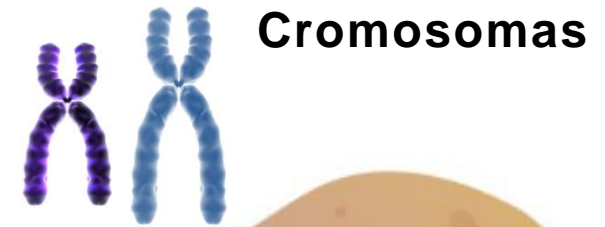
- Capacidad replicativa sin límites
- Activación de telomerasa
- Crecimiento independiente de anclaje; pérdida de inhibición proliferativa por contacto
- Desdiferenciación



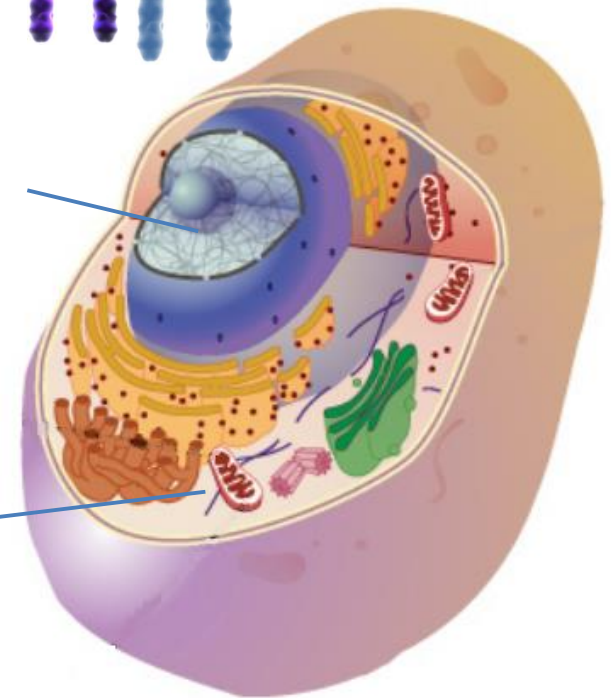
Definición: ¿Qué es un GENOMA?

“Suma de TODA la información genética de un organismo”

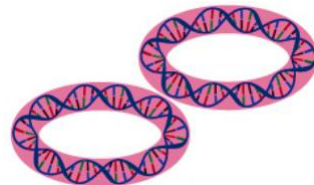
Genoma humano:
incluye todas las
moléculas de ADN
presentes en las
células somáticas.



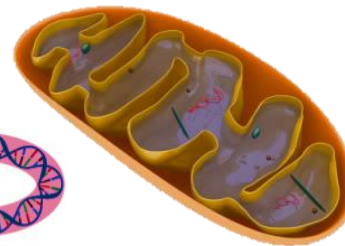
Núcleo



ADN
Mitocondrial

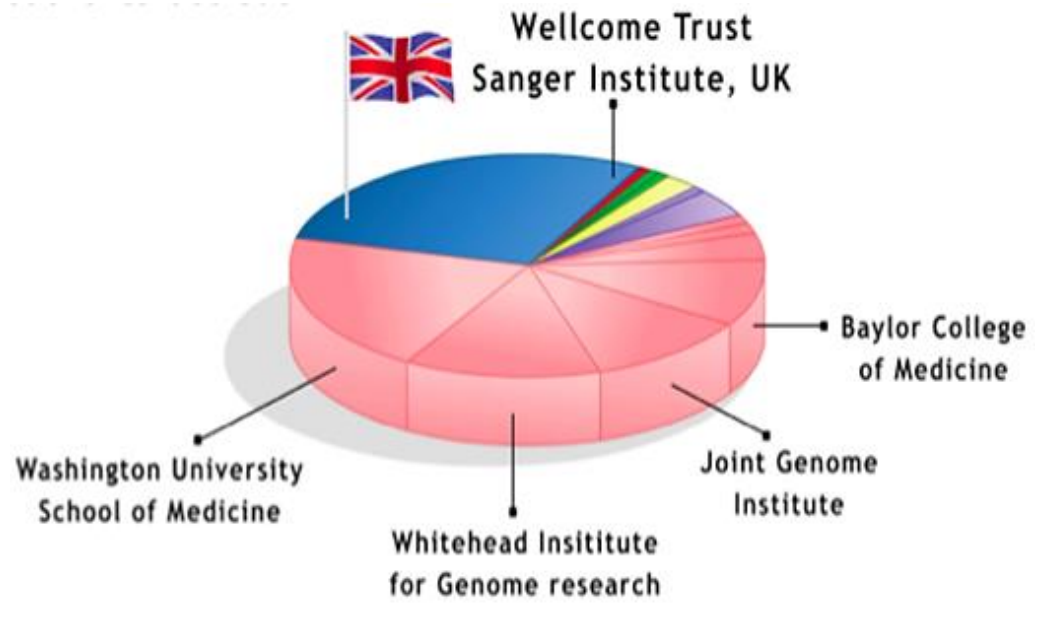


Mitocondria



Proyecto Genoma Humano

- Comienza en 1990
- Determinar el orden relativo de todos los nucleótidos presentes en el genoma
- Colaboración de 20 instituciones, de 6 países
- Costo ~ USD 2.6 billones



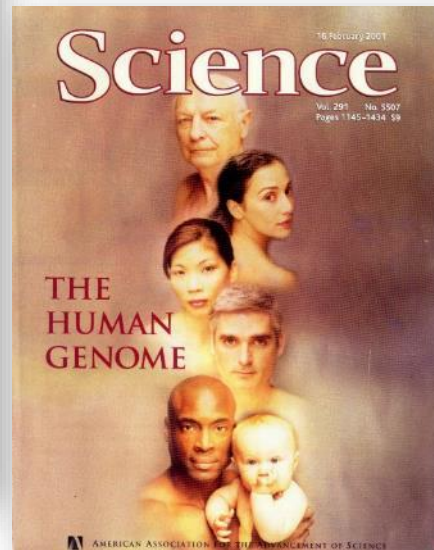
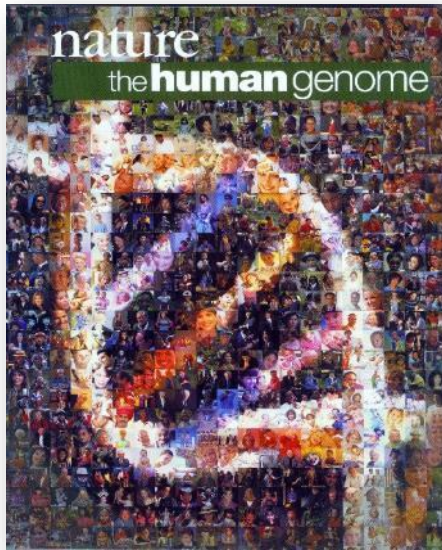
Proyecto Genoma Humano

Objetivos:

- Determinar la secuencia de >3.000 millones pb
- Analizar la variación genética poblacional
- Entender la naturaleza de las relaciones complejas entre genes y proteínas
- Explorar las funciones de los genes en comparación con otros organismos
- Abordar los temas éticos, legales y sociales
- Desarrollo de programas interdisciplinarios para capacitar a futuros científicos en área genómica

Proyecto Genoma Humano

1er bosquejo, Febrero 2001



Finalización, Abril 2003



“The true payoff from the HGP will be the ability to better diagnose, treat, and prevent disease.”

--- Francis Collins, Director of the HGP and the National Human Genome Research Institute (NHGRI)

PGH: Impacto en el Tiempo

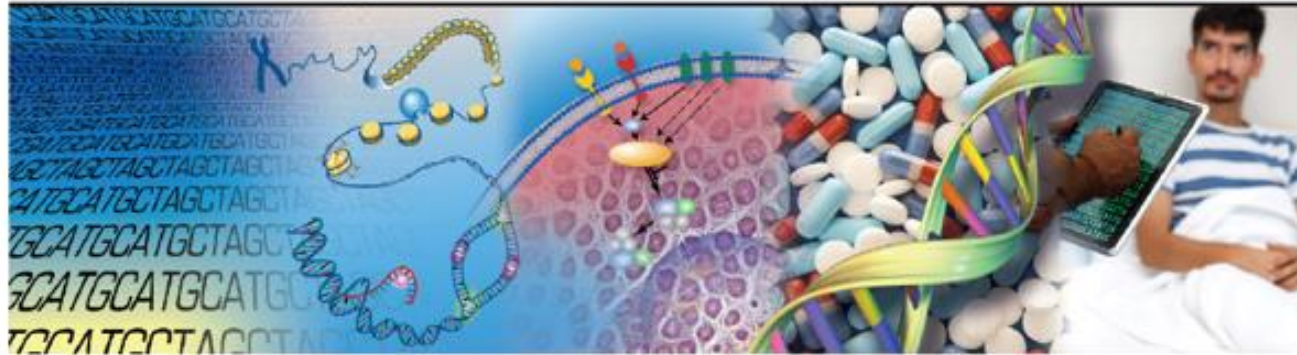
Understanding
the structure of
genomes

Understanding
the biology of
genomes

Understanding
the biology of
disease

Advancing
the science of
medicine

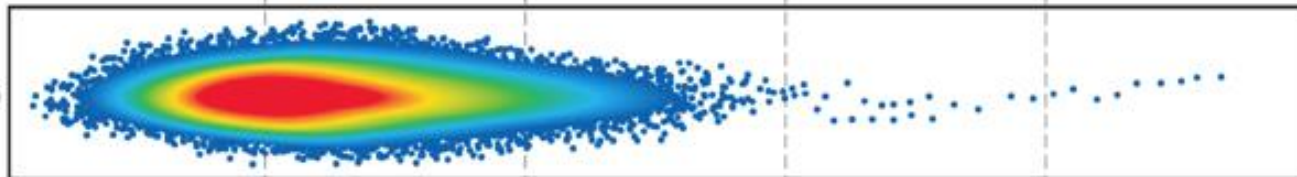
Improving the
effectiveness of
healthcare



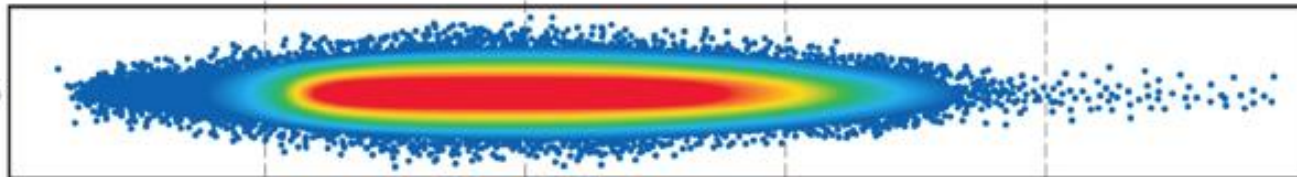
1990–2003
Human Genome Project



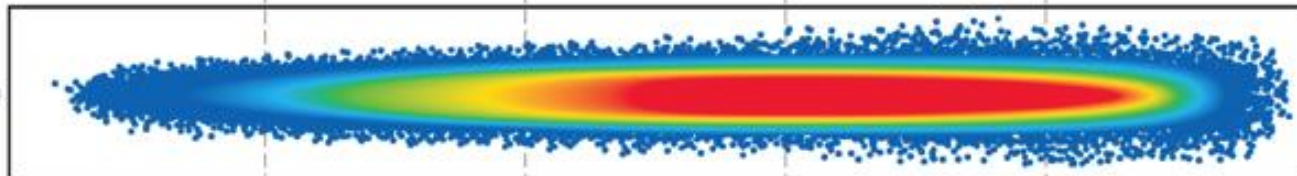
2004–2010




2011–2020



Beyond 2020



Análisis del Genoma hoy



23andMe
Welcome to you[®]
saliva collection kit

Find out what your DNA says about you and your family.

- See how your DNA breaks out across 2000+ regions worldwide
- Discover DNA relatives from around the world
- Share reports with family and friends
- Learn how your DNA influences your facial features, taste, smell and other traits

[order now](#) USD\$99

Our DNA Test, Reports, and Technology

- ✓ **Whole Genome Sequencing.** Decode 100% of your DNA and fully unlock your genetic blueprints.
- ✓ **Privacy First DNA Testing.** Begin your journey of discovery without risking the privacy of your most personal information.
- ✓ **Nebula Research Library.** Receive weekly updated reports based on the latest scientific discoveries.
- ✓ **Genome Exploration Tools.** Use powerful, browser-based genome exploration tools to answer any questions about your DNA.
- ✓ **Deep Genetic Ancestry.** Discover more about your ancestry with full Y chromosome and mitochondrial DNA sequencing and analysis.

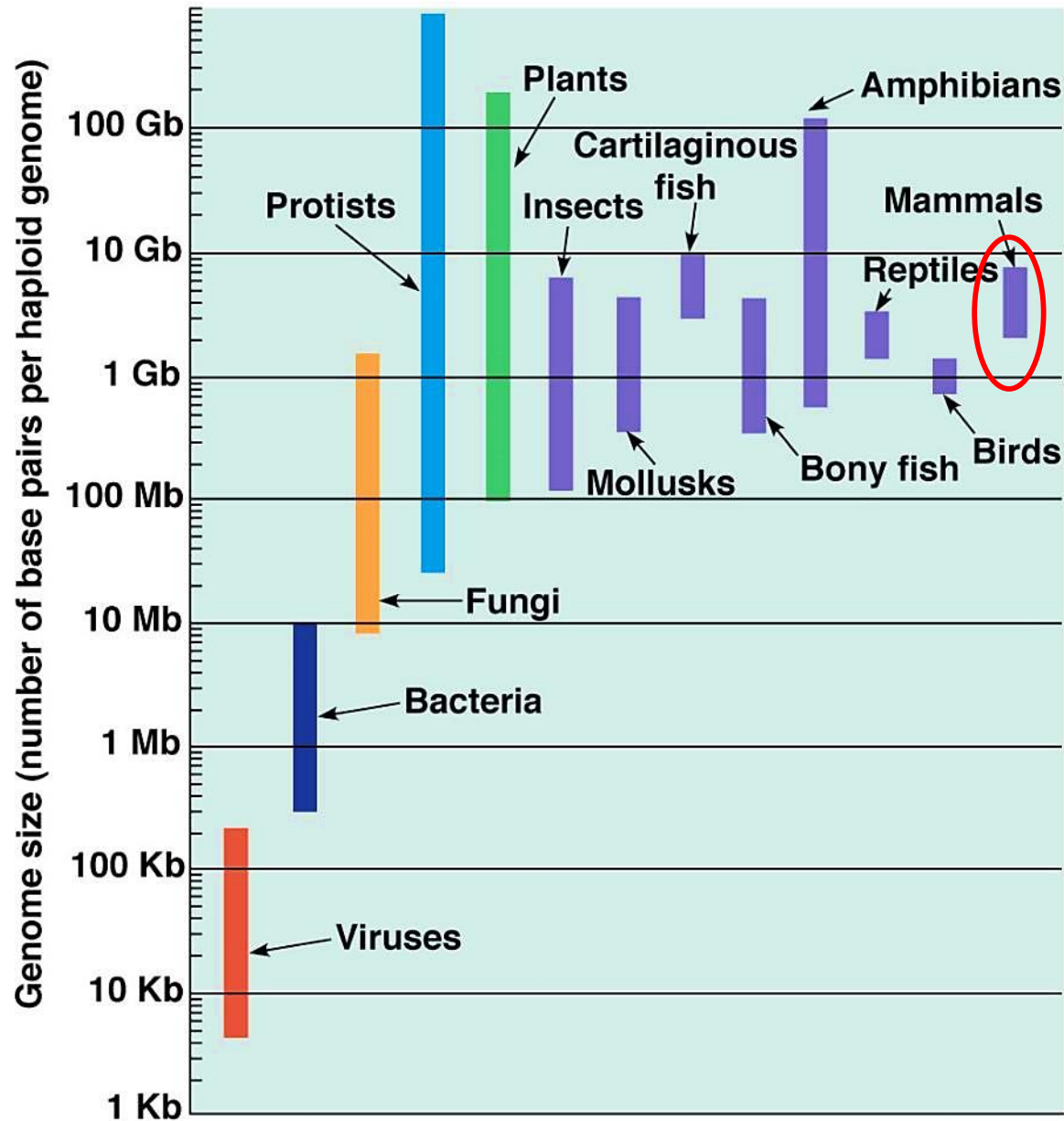


30x Whole Genome Sequencing DNA Test **\$299**
Normally \$1000
Save 70%!

The future of personal genomics is here.
Decode 100% of your DNA at the lowest price ever!

[Get Sequenced](#)

Tamaño del Genoma y Complejidad



¿Cómo está organizado el Genoma Humano?

ADN Nuclear: 99,5%

Localización: Cromosomas

Tamaño: ~3.300 Mb

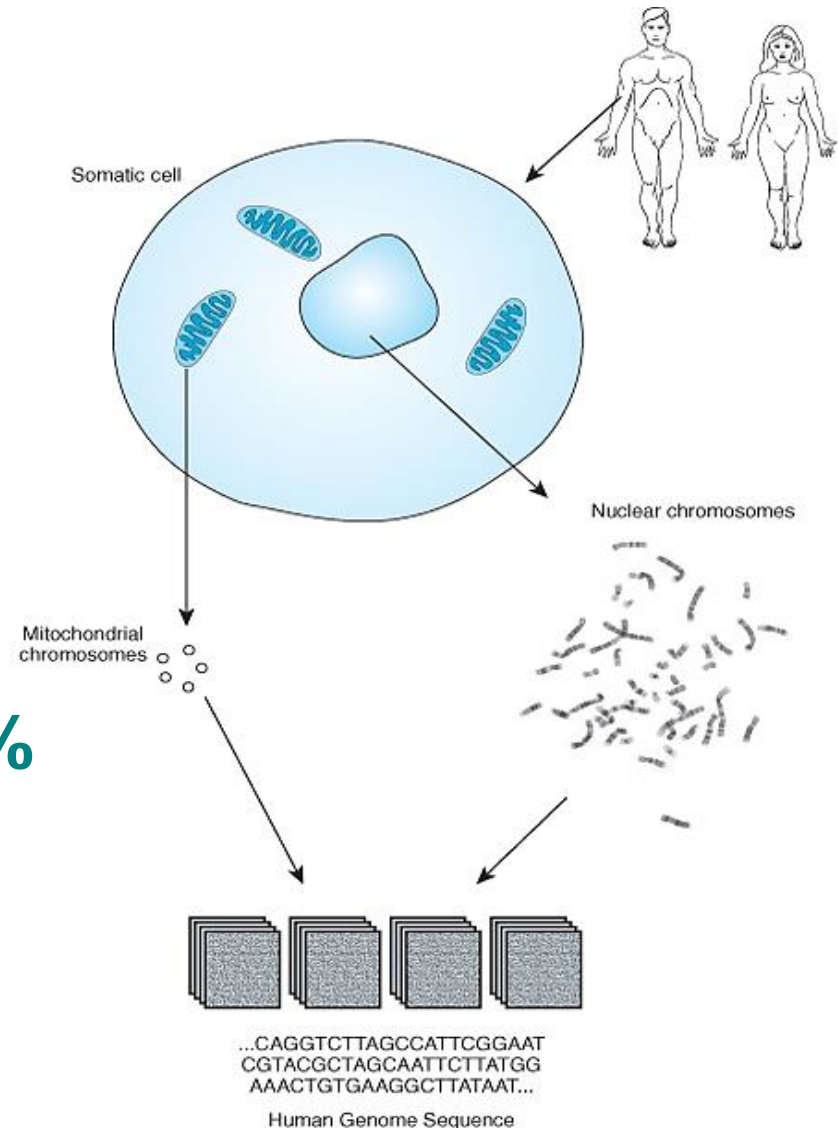
Genes: ~25.000

ADN Mitocondrial: 0,5%

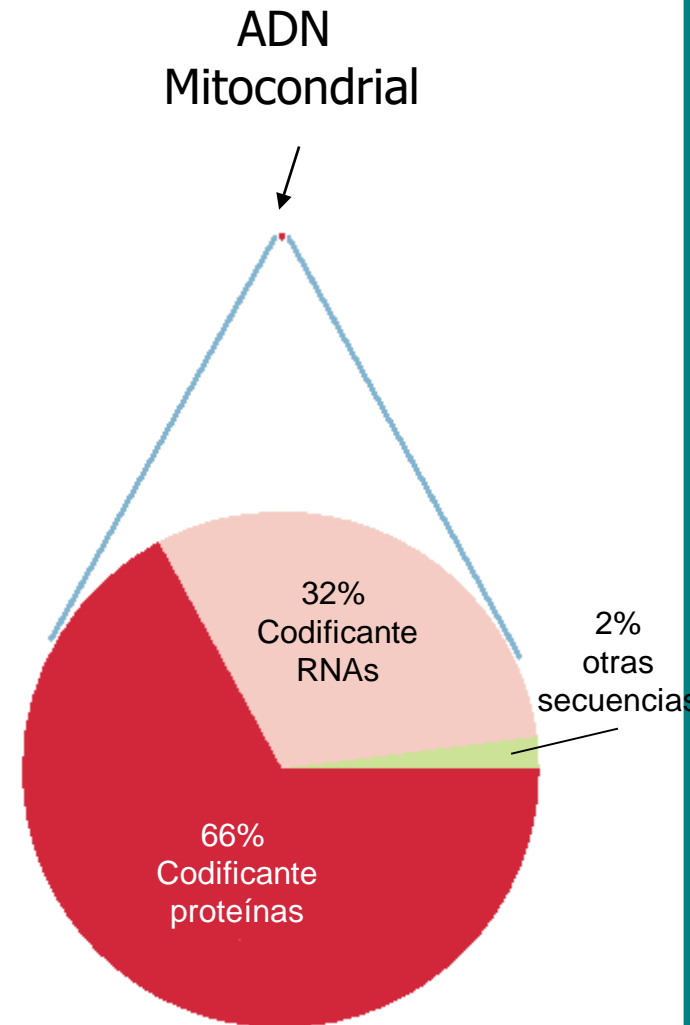
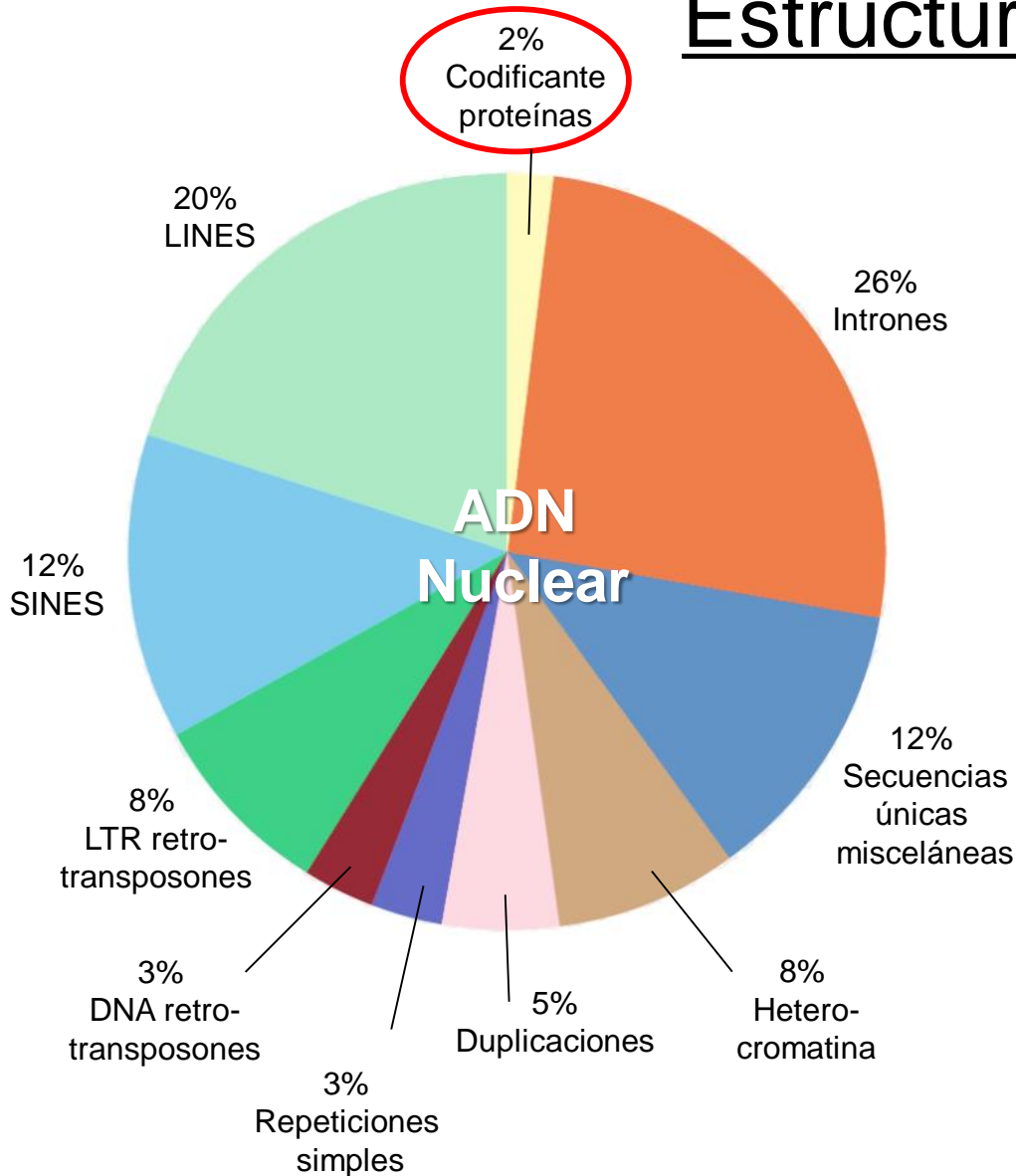
Localización: Mitocondria

Tamaño: 16,6 Kb

Genes: 37



Genoma Humano: Elementos Funcionales y Estructurales

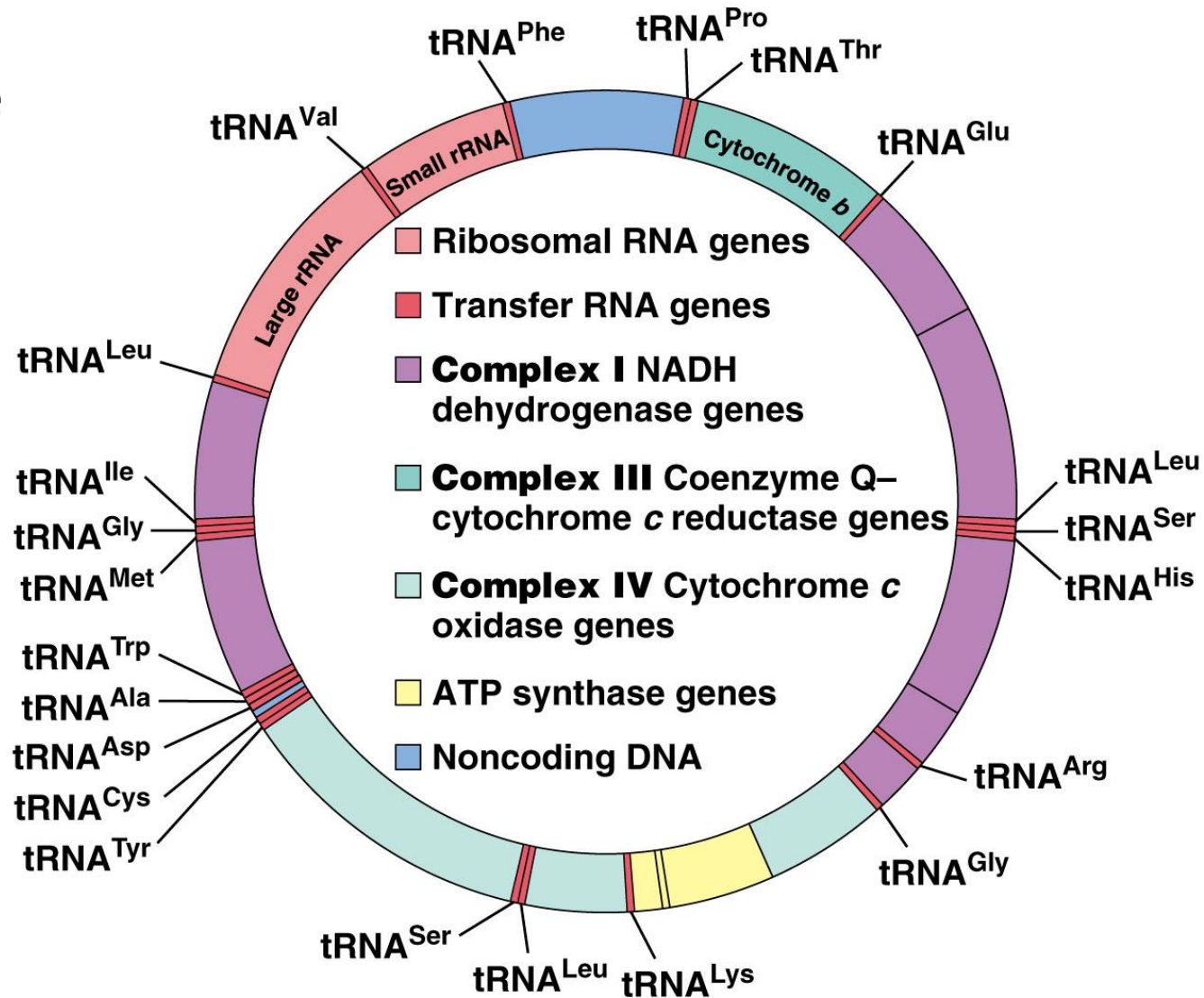


(Strachan & Read, 2010)

Genoma Mitocondrial

37 Genes:

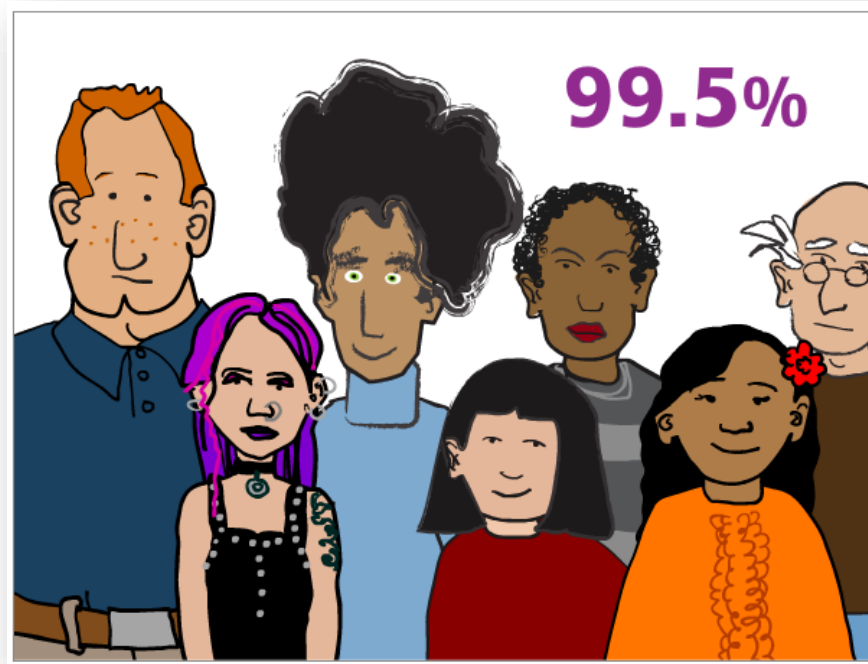
- 13 proteínas de la cadena transportadora de electrones
- 22 ARNt
- 2 ARNr



Genoma Humano:Nuclear y Mitocondrial

	Genoma nuclear	Genoma mitocondrial
Tamaño	3,1 Gb	16,6 Kb
Proteínas asociadas	Histonas y no histonas	Ninguna
Tipo de molécula	Lineal	Circular
Número de moléculas de ADN / organelo	23 (haploide); 46 (diploide)	> 10
Número de organelos / célula	1	2000 en promedio
Número de genes de proteínas	~21.000	13
Número de genes de ARN	> 6.000	24
Intrones	En la mayoría de los genes	Ausentes
% ADN codificante	~30%	~97%
% ADN codificante de proteínas	~1,1%	~66%
Codones de término	3	4
Recombinación	> 1 por par cromosómico	No
Herencia	Mendeliana, excepto Y (paterna)	Materna

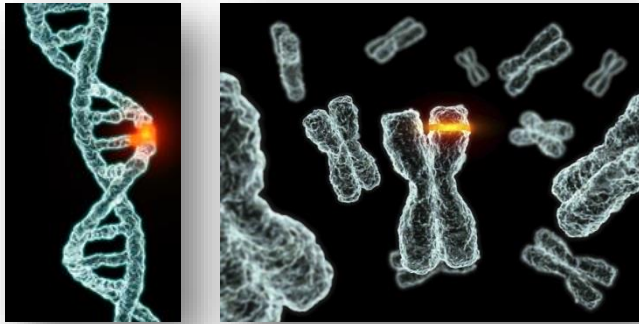
¿Todos compartimos un mismo genoma?



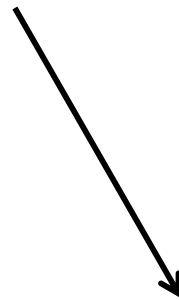
- Variación genética ~**0.5%**
- El genoma "tolera" algunos cambios

Variantes Genéticas

Variante: Cambio permanente en la secuencia del ADN



Heredable en la división celular

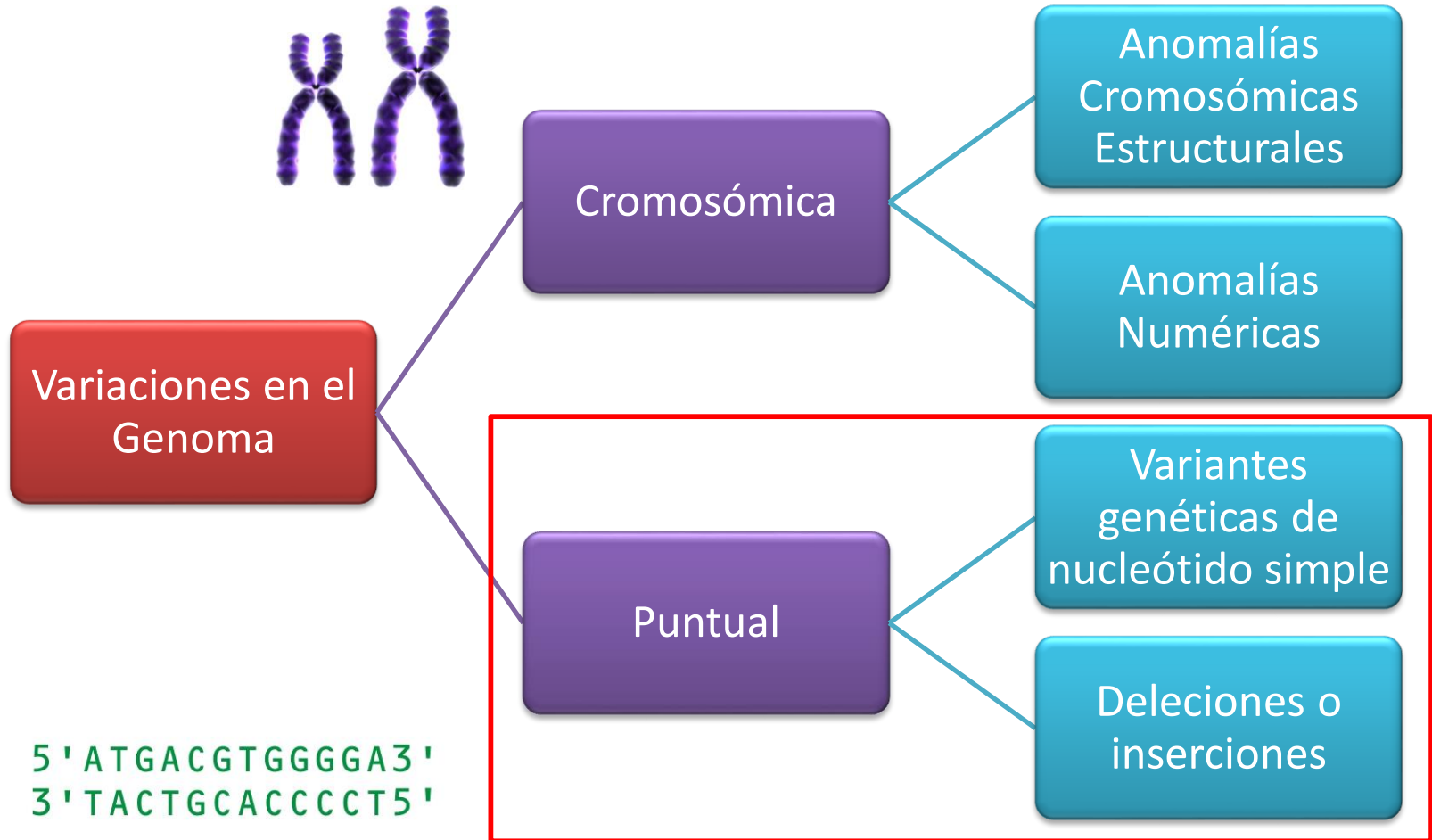


Polimorfismo:

Variante genética que está presente en $> 1\%$ de la población.

Variante patogénica (**mutación**): Poco frecuente, asociada a patología

Variaciones en el Genoma



SNPs (=SNVs)

- **SNP**: Polimorfismo de nucleótido único (**s**ingle **n**ucleotide **p**olymorphism)
- **SNV**: Variantes de nucleótido único (**s**ingle **n**ucleotide **v**ariant)

```
ATCGTTGGAATTGGCCAA
TTAGGGAAATCCTTCCAAGT
ACTGAAACGTTGACTGAA
AGGTAGTTACTTATTTAAACT
CTTTATTAGGGATTCATCTG
ACTGTGTCGATCAATACGTA
ATAATTCCTTATTTACTTTTT
TACGTTATAACTTT
```

```
ATCGTTGGAATTGGCCAA
TTAGCGAAATCCTTCCAAGT
ACTGAAACGTTGACTGAA
AGGTAGTTACATATTTAAAC
TCTTTATTAGGGATTCATCT
GACTGTGTCGATCAATACGT
ACTAATTCCTTATTTACTTTTT
TTACGTTATAACTTT
```

- Aprox 1 SNV cada 300-1000 bases
- >10 millones de SNVs

Cuando cambia un código de lectura...

QUE MAL VEO SIN ESA LUZ



QUE **T**AL VEO SIN ESA LUZ

Cambio
de sentido

QUE MAL.

Término
prematureo

QUE **T**MA LVE OSI NES ALU Z

Inserción
1 letra

QUE **A**LV EOS INE SAL UZ

Eliminación
1 letra

M

¿Qué Efectos Puede Causar un Cambio Puntual en el ADN?

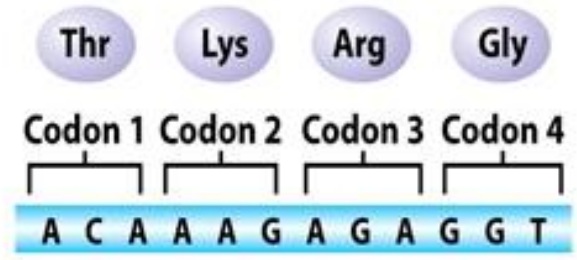

(Proteína)

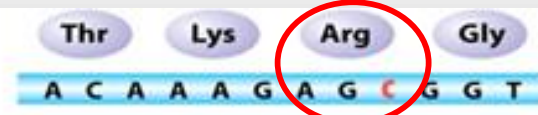
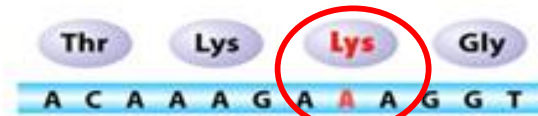
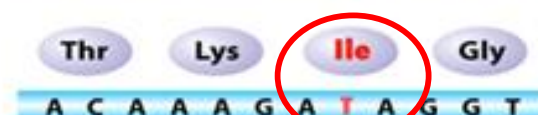

Sinónima

Sentido Erróneo

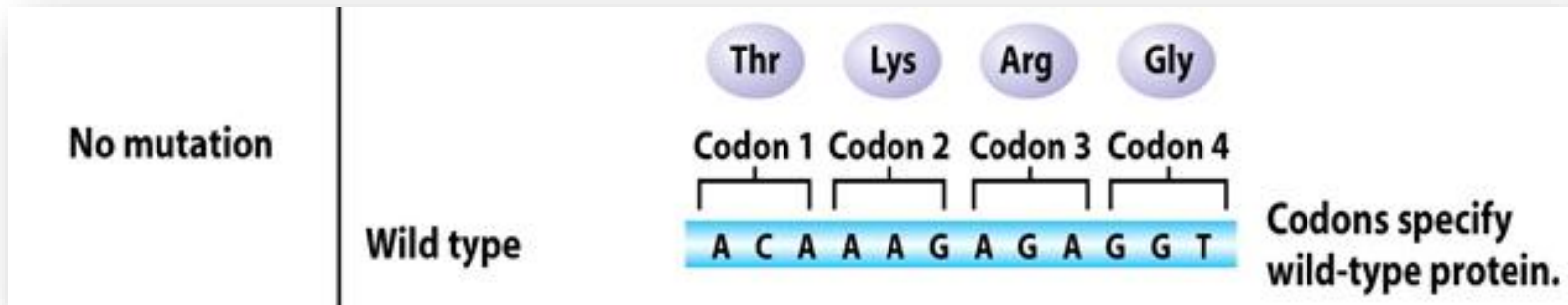
Sin Sentido



No mutation		Codons specify wild-type protein.
	Wild type	

Transition or transversion	Synonymous mutation 	Altered codon specifies the same amino acid.
	Missense mutation (conservative) 	Altered codon specifies a chemically similar amino acid.
	Missense mutation (nonconservative) 	Altered codon specifies a chemically dissimilar amino acid.
	Nonsense mutation 	Altered codon signals chain termination.

¿Qué Efectos Puede Causar un Cambio Puntual en el ADN?



Inserción de una base

Base insertion

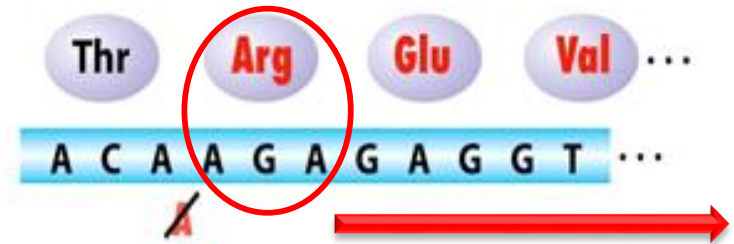
Frameshift * mutation



Delección de una base

Base deletion

Frameshift * mutation



*Cambio en el marco de lectura

¿Cómo Surgen las Variantes?

Espontáneas:

Surgen por errores de los mecanismos de:

- Reparación del ADN
- Replicación del ADN
- Segregación de los cromosomas (Mitosis, Meiosis)

Inducidas por mutágenos:

- Radiación ionizante
- Luz UV
- Agentes químicos (hidrocarburos, agentes alquilantes, radicales libres, tabaco, alcohol, etc.)
- Virus



¿Cuál es la consecuencia de una mutación que se produce en las células germinales y una mutación que se produce en una célula somática en un adulto?

Somatic mutations

- Occur in *nongermline* tissues
- Cannot be inherited



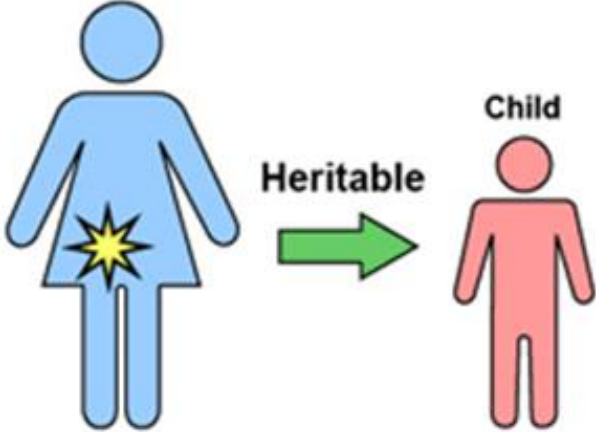
Nonheritable

Mutation in tumor only
(for example, breast)

Germline mutations

- Present in egg or sperm
- Can be inherited
- Cause cancer family syndrome

Parent



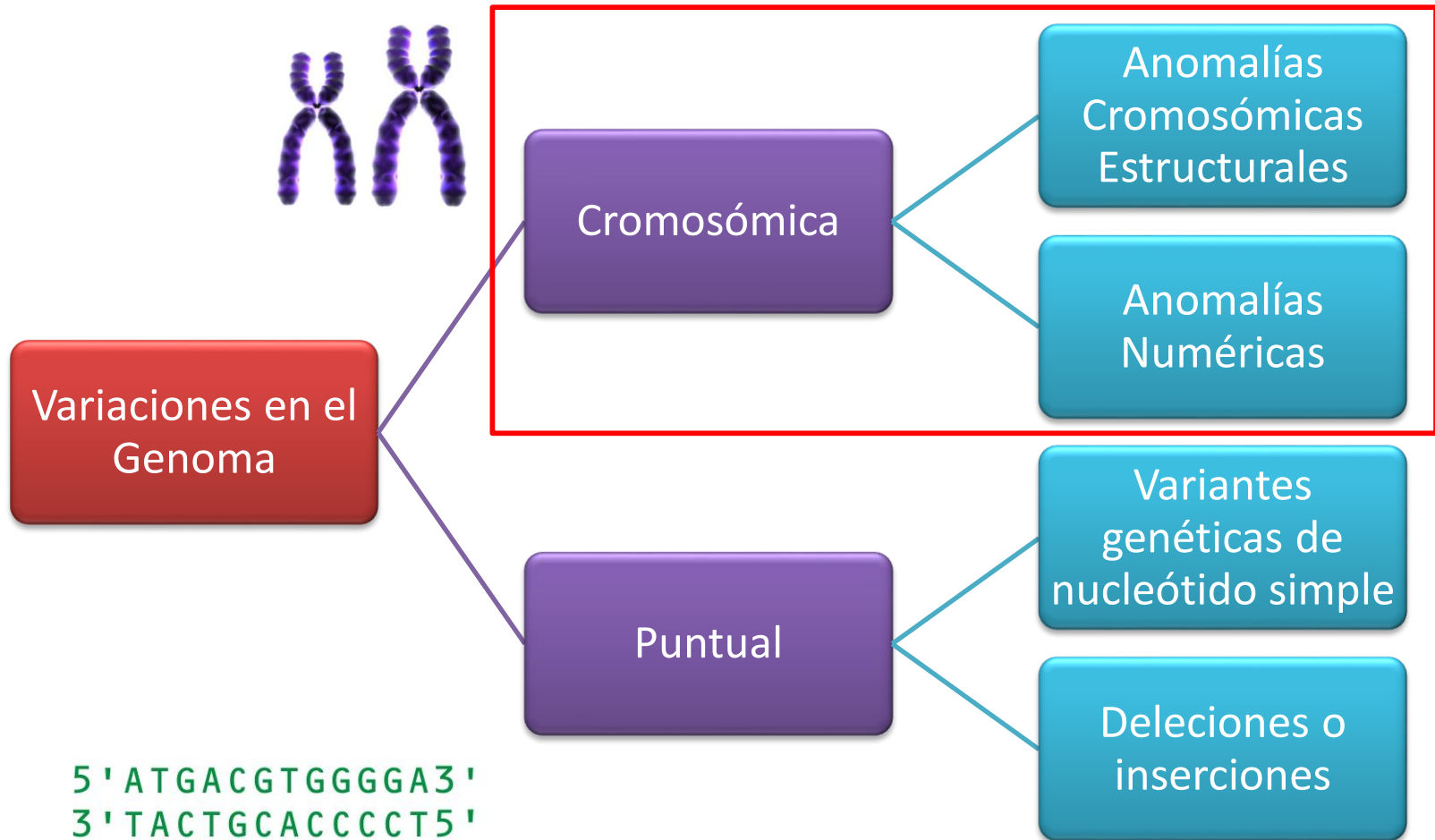
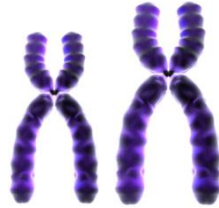
Heritable

Child

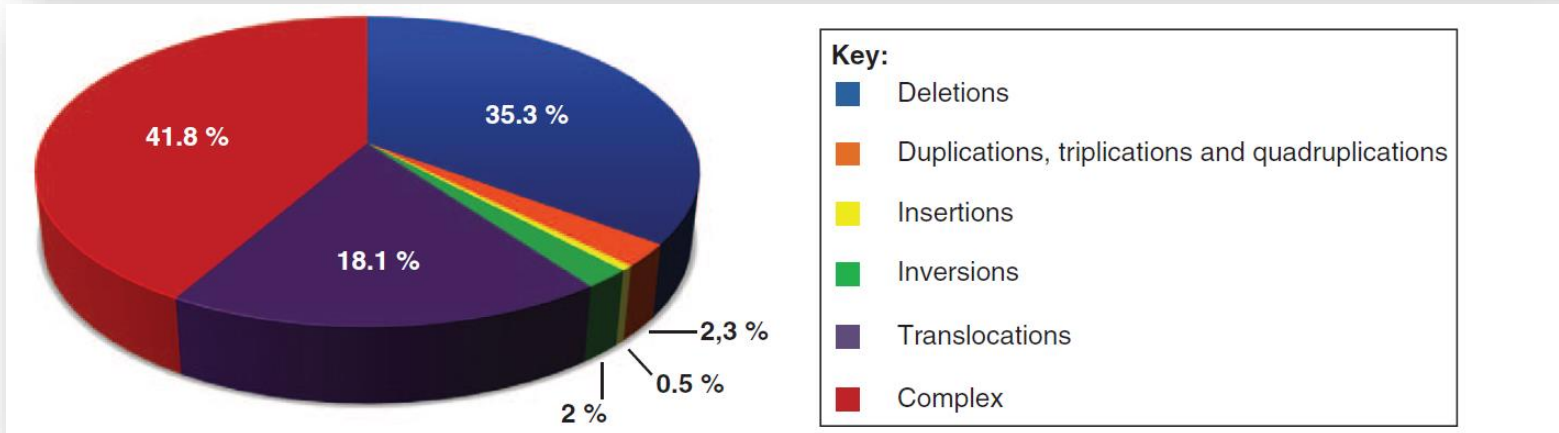
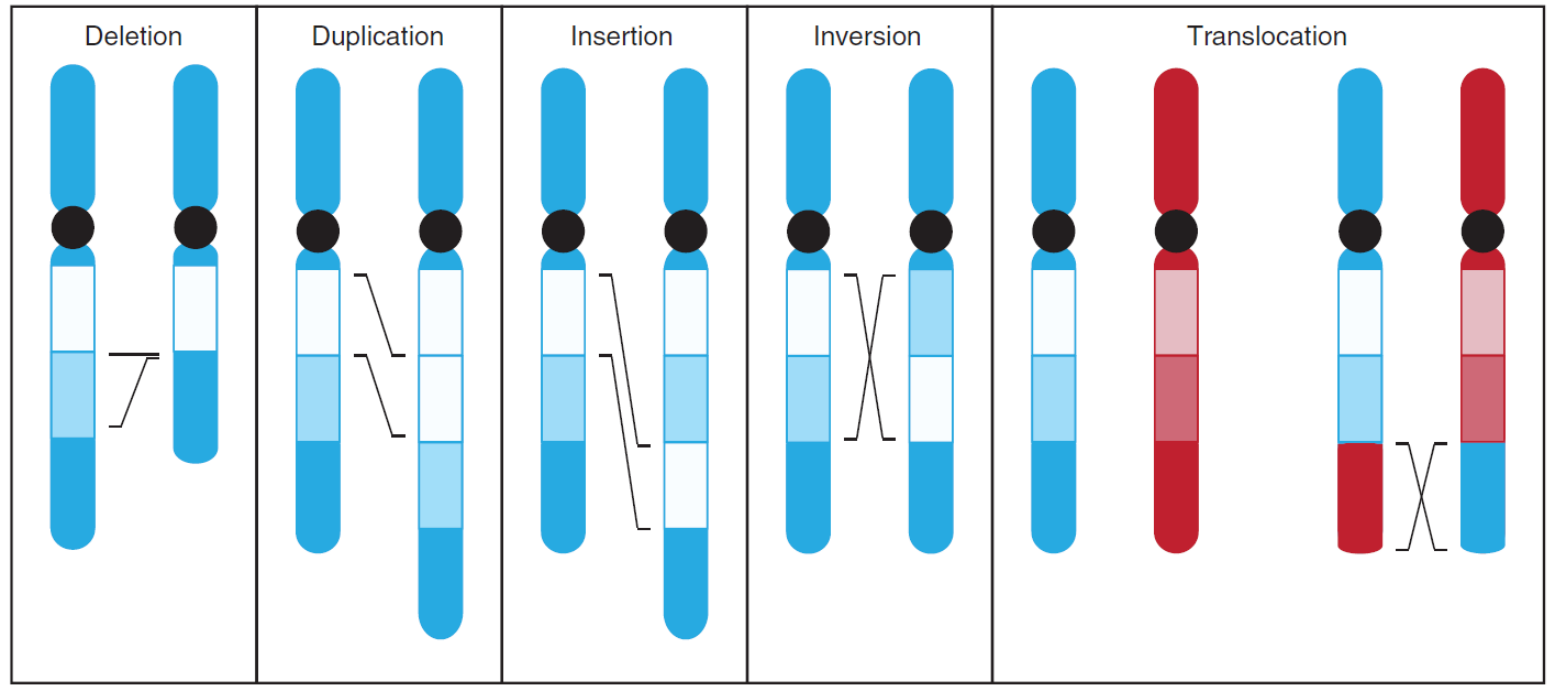
Mutation in egg or sperm

All cells affected in offspring

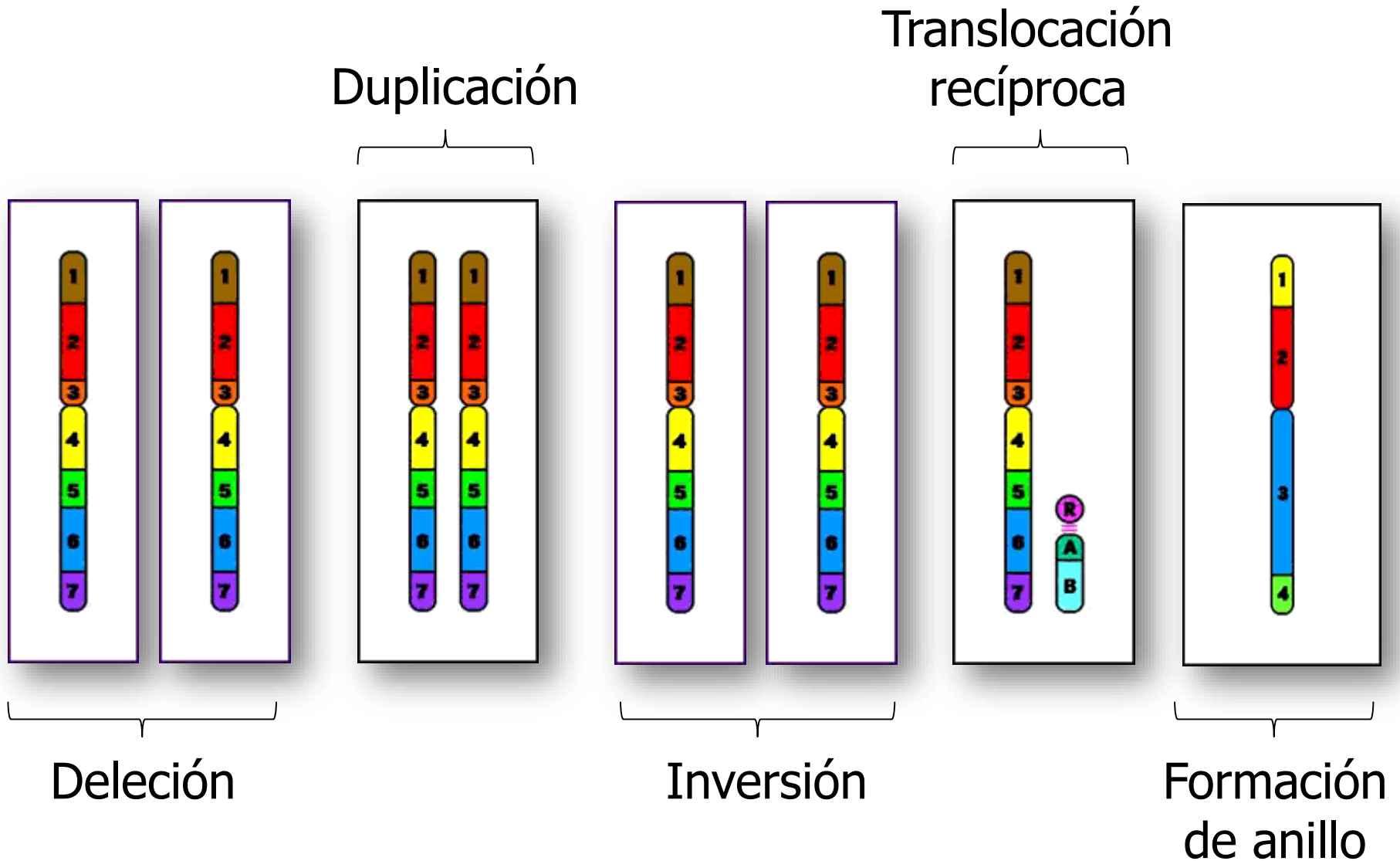
Variaciones en el Genoma



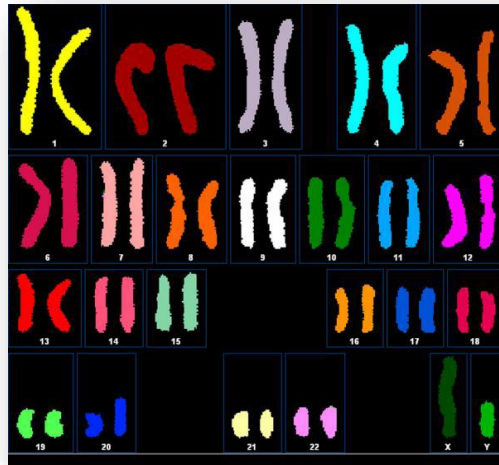
Alteraciones Cromosómicas Estructurales



Anomalías Cromosómicas Estructurales

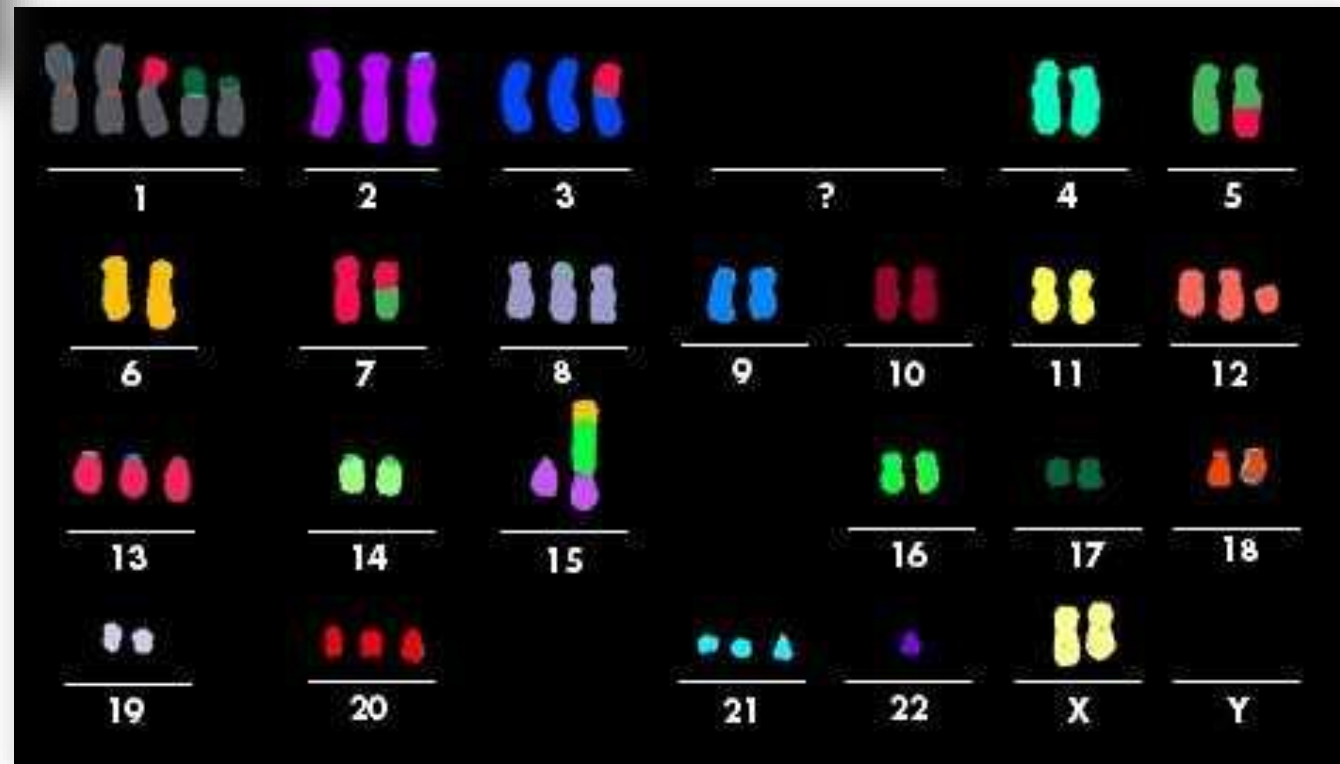


Anomalías Cromosómicas Numéricas



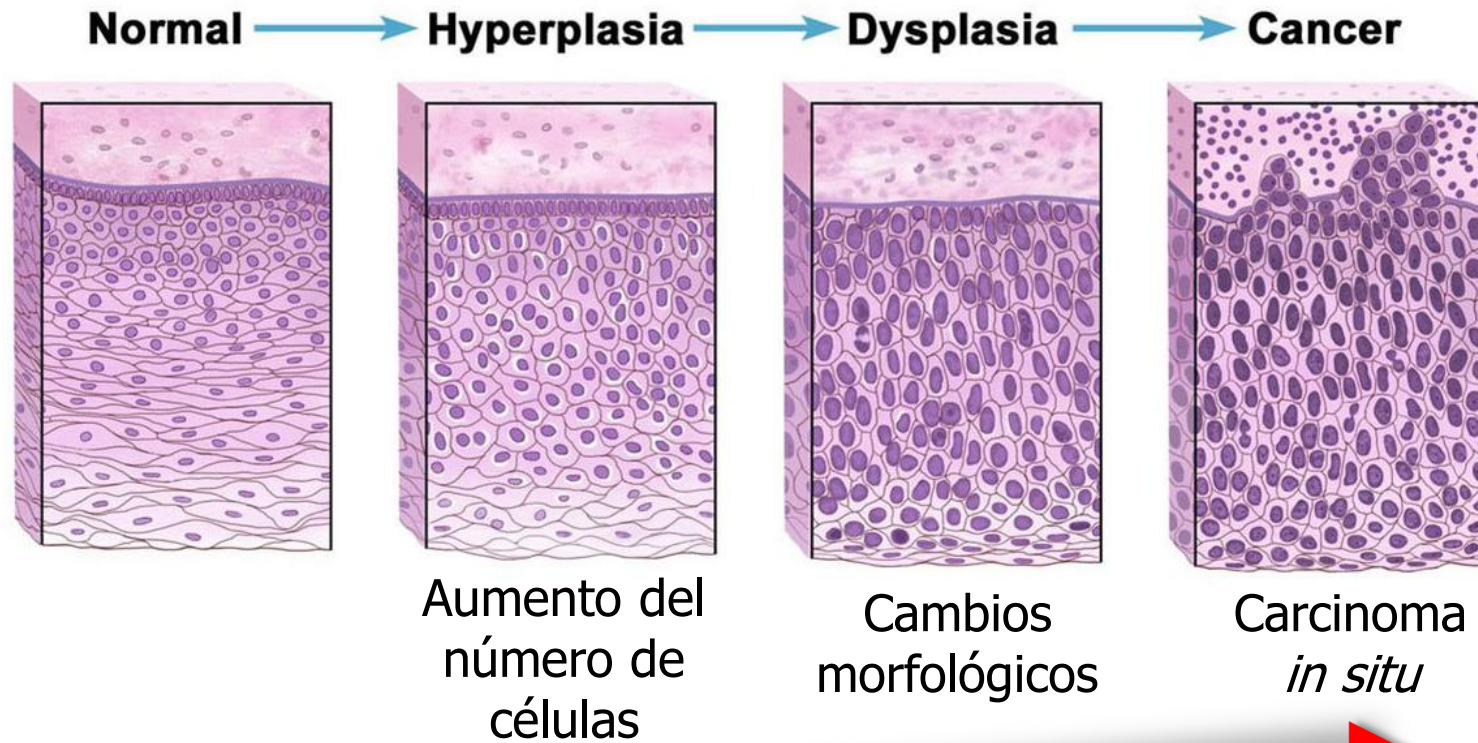
Normal

Tumor



Acumulación de Alteraciones

El cáncer se genera a través de un proceso de acumulación sucesiva de alteraciones genéticas



MUTACIONES

¿Todas las Mutaciones Contribuyen?

Passenger mutations



Driver mutations



Resumen

- El cáncer es un grupo de enfermedades relacionadas, gatilladas por alteraciones en el genoma
- Las células tumorales presentan características distintivas en cuanto a su fenotipo y comportamiento biológico
- El desarrollo tumoral ocurre en etapas e involucra la acumulación de mutaciones

Links Bibliográficos

- **Molecular Cell Biology** (4th edition). Harvey Lodish, Arnold Berk, S Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21475/>
- **Holland-Frei Cancer Medicine**, 6th edition. Donald W Kufe, Raphael E Pollock, PhD, Ralph R Weichselbaum, Robert C Bast, Jr, Ted S Gansler, James F Holland and Emil Frei, III (Editors).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12354/>
- **The Biology of Cancer**. Robert Weinberg