

10 DE MAYO DE 2007

Catalogación de las variaciones estructurales de la genética humana

Un nuevo e importante trabajo tendiente a descubrir diferencias genéticas, a media o gran escala, entre los seres humanos pronto podría revelar las secuencias de ADN que contribuyen a una amplia gama de enfermedades, según indica un artículo del investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Evan Eichler, y de 17 colegas que fue publicado en el número del 10 de mayo de 2007 de *Nature*. El emprendimiento ayudará a los investigadores a identificar variaciones estructurales en las secuencias de ADN, las cuales dice Eichler llegan a ser tanto como de entre el cinco y el diez por ciento del genoma humano.

Previos estudios sobre las diferencias genéticas humanas generalmente se han centrado en las letras individuales o bases de una secuencia de ADN. Pero las diferencias genéticas entre los seres humanos llegan a ser más que simples errores de ortografía. Cambios estructurales -inserciones, duplicaciones, deleciones e inversiones de ADN- son extremadamente comunes en la población humana, dice Eichler. De hecho, hay más bases involucradas en cambios estructurales en el genoma que en cambios de pares de bases individuales.

"Es mucho trabajo, porque esencialmente es hacer 62 proyectos del genoma humano adicionales."

— **Evan E. Eichler**

En algunos casos, los genes individuales aparecen en copias múltiples debido a duplicaciones de segmentos de ADN. En otros casos, segmentos de ADN aparecen en algunas personas pero no en otras, lo que significa que el genoma humano de referencia producido por el Proyecto del Genoma Humano es incompleto. Estamos encontrando una nueva secuencia en el genoma humano que no está en la secuencia de referencia, dice Eichler.

Estos cambios estructurales pueden influir tanto la susceptibilidad a enfermedades como el funcionamiento normal y aspecto del cuerpo. La ceguera al color, el mayor riesgo al cáncer de próstata y la susceptibilidad a algunas formas de enfermedades cardiovasculares resultan de deleciones de genes particulares o de partes de genes. Copias adicionales de un gen

conocido como *CC3LI* reducen la susceptibilidad de una persona a la infección por el VIH y a la progresión al SIDA. Cantidades menores de lo normal de otros genes pueden llevar a enfermedades intestinales o renales.

La variación en el número de genes o en la regulación génica causada por los reordenamientos estructurales también podría contribuir a enfermedades más comunes. La pregunta que todos nos hacemos es: ¿Cuál es la base genética de enfermedades tales como la diabetes, la hipertensión y los niveles altos de colesterol? dice Eichler. Sabemos que hay un factor genético, pero ¿cuál es la función de cambios de pares de bases individuales versus cambios estructurales?

El proyecto que Eichler y sus colegas describen en su artículo ayudará a contestar esta pregunta. Mediante la utilización del ADN de 62 personas que fueron estudiadas como parte del Proyecto Internacional HapMap, están creando bibliotecas bacterianas de segmentos de ADN para cada persona. Los extremos de los segmentos son luego secuenciados para descubrir evidencia de variación estructural. Siempre que se encuentra tal evidencia, el segmento entero de ADN es secuenciado para catalogar todas las diferencias genéticas entre el segmento y la secuencia de referencia.

El resultado, dice Eichler, será una herramienta que los genetistas pueden utilizar para asociar la variación estructural a enfermedades particulares. Podría ser que si yo tengo una copia adicional del gen A, mi umbral para la enfermedad X podría ser más alto o más bajo. Los genetistas podrán entonces estudiar, o hacer el genotipo, de una gran cantidad de individuos que tengan una enfermedad particular para buscar variantes estructurales que tengan en común. Si una variante dada contribuye a una enfermedad, ocurrirá en una frecuencia más alta en las personas con dicha enfermedad.

El conocer la variación estructural en el genoma humano también permitirá que los genetistas analicen cambios de pares de bases individuales con más eficacia, según dice Aravinda Chakravarti, genetista en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, quien no fue coautor del artículo. Tenemos que observar variantes estructurales desde una perspectiva diferente, porque le quitan o agregan algo al genoma, dice Chakravarti. Al comprender los patrones tanto de variantes estructurales como de cambios de pares de bases individuales de la población, aprenderemos mucho. Para utilizar ambos tipos de información en tándem, Eichler y sus colegas planean incorporar la información estructural que recopilen en bases de datos existentes sobre cambios de pares de bases individuales.

El proyecto, que está siendo financiado por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de los Institutos Nacionales de la Salud, es difícil y costoso, admite Eichler. Es mucho trabajo, porque esencialmente es hacer 62 proyectos del genoma humano adicionales, dice. Después de haber estado involucrado en el primero, juré que nunca lo haría otra vez. Pero en este caso estamos observando las partes más atractivas del genoma.