

11 DE AGOSTO DE 2000

## El índice de mutaciones del cromosoma sexual masculino es menor de lo esperado

La secuenciación y el análisis genético de regiones de los cromosomas X e Y de los seres humanos, chimpancés y gorilas, han mostrado que existe una diferencia mucho más pequeña entre los índices de mutaciones de los dos cromosomas determinantes del sexo, dicen investigadores del Instituto Médico Howard Hughes, en el Instituto Tecnológico de Massachusetts.

Los resultados ponen en duda la idea de que la producción de espermatozoides es intrínsecamente más propensa a presentar errores, que la producción de óvulos. El descubrimiento también indica que las mutaciones causantes de enfermedades genéticas, que habían sido atribuidas a lo que se pensaba era un índice de mutación considerablemente mayor en hombres, ahora deberán explorarse en términos de sus causas subyacentes individuales, dice el investigador del HHMI, David C. Page, quien se encuentra en el Instituto Whitehead para Investigación Biomédica, en el MIT. Page y sus colegas de Whitehead, Hacho B. Bohossian y Helen Skaletsky informaron sus resultados en el número del 10 de agosto de 2000, de *Nature*.

---

"Cuando comenzamos este proyecto, pensaba que tan sólo obtendríamos una estimación más exacta de este índice, agregando algunos decimales más. Y en cambio, conseguimos una respuesta muy distinta."

— **David C. Page**

---

"Nos llevó a perseguir esta problemática el hecho de que el entendimiento de cómo se presentan las mutaciones es uno de los pilares fundamentales de la genética humana", dijo Page. "Sin las mutaciones no habría variación genética y, en consecuencia, ninguna genética. Y esta cuestión particular del equilibrio de las mutaciones que se presentan en madres con respecto a padres, ha sido una pregunta fundamental en la genética por más de medio siglo".

Page y sus colegas se aprestaron a examinar las diferencias en los índices de mutaciones porque creían que las medidas anteriores podían estar sesgadas, dado que los estudios anteriores se habían basado en comparaciones de genes correspondientes a los cromosomas X e Y, que pudieron haber estado bajo diversas presiones evolutivas. El equipo de Page decidió comparar las secuencias de ADN que se encuentran dentro de regiones grandes de los cromosomas humanos X e Y, que no mostraron ninguna evidencia de albergar genes y, de esta manera, sería más probable que estas representaran con mayor exactitud el índice básico de mutaciones de esos cromosomas.

Las regiones de X y de Y estudiadas por el equipo de Page mostraron una identidad de casi un 99 por ciento, debido a que estas regiones habían experimentado un intercambio masivo de secuencias de ADN entre los dos cromosomas sexuales, que tuvo lugar hace tan sólo unos tres o cuatro millones de años, durante la evolución de los seres humanos. Para comprobar las secuencias originales y primitivas de esas regiones, los científicos utilizaron los segmentos homólogos de los cromosomas X de chimpancés y de gorilas, quienes están más emparentados con los seres humanos que las especies que se utilizaron en estudios anteriores.

"En esos estudios anteriores se habían considerado eventos de duplicación en primates que eran mucho más antiguos, usando secuencias que divergían mucho más una de la otra", dijo Page. "Con regiones que contenían un 99 por ciento de semejanza, fue muy fácil para nosotros encontrar esas únicas substituciones de nucleótidos, y estar seguros de que representaban eventos únicos y aislados".

"Es como ir temprano por la mañana a una playa que está completamente lisa, luego que la marea ha bajado, y contar gotas de lluvia en la superficie sin marcas. Se trataba de un experimento muy limpio por naturaleza, en el cual cada mutación individual era capturada".

Los científicos eligieron como objetivo de estudio a una porción de las regiones altamente homólogas-compuestas de unos 38.600 nucleótidos-que fue encontrada en los cromosomas X e Y de humanos, y en los cromosomas X de chimpancé y de gorila. Su secuenciación y comparación reveló que este segmento de los cromosomas humanos X e Y se diferenciaban en solamente 441 nucleótidos.

Entonces, los científicos identificaron las mutaciones en el cromosoma sexual humano, comparando cada variación de nucleótidos con los datos de secuenciación de las secuencias del cromosoma X de chimpancé y de gorila. Por ejemplo, si una alteración en un nucleótido particular era encontrada en el cromosoma humano Y, pero no en el cromosoma X de humano, de chimpancé o de gorila, se presumía que la mutación había ocurrido en el cromosoma humano Y.

Utilizando esta técnica, los científicos podían deducir qué cromosoma humano sexual albergaba originalmente una substitución nucleotídica determinada. De estos datos, calcularon un índice de mutación hombre-mujer de alrededor de 1,7 (mucho más bajo que el índice previamente sugerido de

5).

"Cuando comenzamos este proyecto, pensaba que tan sólo obtendríamos una estimación más exacta de este índice, agregando algunos decimales más", dijo Page. "Y en cambio, conseguimos una respuesta muy distinta".

El hallazgo de una diferencia tan modesta entre los índices de mutaciones de X y de Y podría tener consecuencias importantes para los estudios genéticos de enfermedades hereditarias, dijo Page.

"Hasta este momento, el número de divisiones celulares implicadas en la fabricación de un espermatozoide, que es mucho mayor que el número de divisiones implicadas en la fabricación de un óvulo, ha proporcionado una racionalización muy atractiva para lo que parecía ser un índice de mutación mucho más alto en las células germinales masculinas que en las femeninas", dijo. "Sin embargo, nuestros resultados sugieren que hay algo más cercano a la paridad sexual en el índice de mutación". Esta paridad implica que las divisiones celulares implicadas en la fabricación de espermatozoides son de una fidelidad mucho más alta de lo que se pensaba previamente, dijo Page. También, dijo, el hallazgo desafía a los científicos a explorar diferencias entre las divisiones celulares en términos de riesgo de mutaciones.

"Nuestros resultados tienen implicancias no sólo para los trastornos que están ligados al sexo, sino para todos los trastornos genéticos donde las mutaciones son un contribuyente importante, independientemente de los sitios cromosómicos y de si afectan a muchachos o muchachas", enfatizó Page.

La mayor incidencia de mutaciones en el cromosoma Y, que producen algunas enfermedades hereditarias, podría deberse a posiciones nucleotídicas específicas altamente mutables-sitios altamente mutables-que representan desviaciones del índice de mutación normal. De este modo, el entender estos sitios de mutaciones anómalas puede requerir una mejor comprensión sobre cómo las secuencias particulares pueden ser propensas a las mutaciones, dijo Page.

"Actualmente hemos movido considerablemente la línea de fondo, de modo que estos sitios mutables parecen ser ahora casos muy especiales, que realmente tienen que ser estudiados y entendidos como casos especiales", dijo.