

19 DE JUNIO DE 2003

Finalización de la secuencia del cromosoma Y revela un castillo de cristal genómico

Un equipo de 40 investigadores ha terminado la secuenciación del cromosoma Y, menospreciado cromosoma sexual masculino al que en referencia al comediante norteamericano se lo llamó “el Rodney Dangerfield del genoma humano” porque los investigadores creían que no contenía ningún gen de interés.

El Y podría ganar un poco de respeto ahora que los investigadores han descubierto que es realmente un “castillo de cristal genómico”, debido a que contiene genes que afectan la fertilidad masculina, extensas regiones especulares de ADN y varios genes funcionales y vestigiales.

"Durante años, me habían dicho que el cromosoma Y estaba lleno de repeticiones inútiles, que era un baldío genético."

— David C. Page

Lo más importante es que los nuevos estudios han descubierto un mecanismo asombroso que utiliza el cromosoma Y para mantener su funcionalidad. Parece que el Y protege su integridad genética al intercambiar copias múltiples del mismo gen dentro de su propia estructura.

“Durante años, me habían dicho que el cromosoma Y estaba lleno de repeticiones inútiles, que era un baldío genético”, dijo el autor senior David C. Page, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en el Instituto Whitehead para Investigación Biomédica del MIT. “Las personas nos preguntaban por qué perdíamos el tiempo mapeándolo y secuenciándolo. Pero, de hecho, lo que ahora hemos descubierto es que es un castillo de cristal”.

Los investigadores publicaron sus resultados en dos artículos del número del 19 de junio de 2003, de la revista *Nature*. Page colaboró con colegas del Instituto Whitehead, de la Facultad de Medicina de la Universidad Washington y del Centro Médico Académico en Amsterdam. (Para ver una animación que resalta algunos de los descubrimientos claves del trabajo, por

favor haga clic aquí .)

Según Page, la detallada secuenciación genómica del cromosoma Y humano que realizó el equipo llevará a una mejor comprensión de la infertilidad masculina, así como de ciertos trastornos genéticos ligados al sexo en mujeres. También especuló que sus resultados podrían ofrecer explicaciones genómicas para las diferencias que existen en la susceptibilidad a enfermedades entre hombres y mujeres.

Los cromosomas sexuales de animales y de seres humanos incluyen al cromosoma X y al cromosoma Y, que es mucho más pequeño. Las hembras tienen un par de cromosomas X y los machos tienen un cromosoma X y uno Y.

Page dijo que aunque se han declarado “completas” las secuencias de varios organismos con cromosomas Y -entre los que se encuentran las moscas de la fruta y los ratones-, esas secuencias genómicas no incluían al cromosoma Y. En el caso del cromosoma Y humano -y probablemente de otros animales- las técnicas de secuenciación estándares no han funcionado debido a las largas porciones de ADN casi idéntico que carecen de las señales necesarias para dirigir el ensamblaje de secuencias de segmentos más pequeños, dijo Page.

El Y es único entre los cromosomas ya que tiene largas porciones especulares, o “palindrómicas”, secuencias de ADN que casi impidieron la secuenciación. “Nadie ha visto palíndromos de esta escala y grado de precisión en ningún lugar del genoma”, dijo Page. “Antes de comenzar con este proyecto, cuando nos preguntamos por qué sería tan difícil mapear y secuenciar el cromosoma Y, yo solía decir que se parecía a una sala llena de espejos. No tenía ni idea de lo exacta que era esa analogía, ya que el Y es literalmente una sala de espejos. El tratar de secuenciar el cromosoma Y es comparable con lo que sería entrar a una sala llena de espejos, dar vueltas y tratar de dibujar el plano de la sala después de salir. Se está desorientado”.

Para superar las problemáticas duplicaciones de la secuencia de ADN, Page y sus colegas emplearon un método iterativo para lograr una imagen total del mapa de Y. Luego, refinaron la técnica para realizar secuenciaciones más exactas de segmentos individuales del cromosoma Y. Al secuenciar el cromosoma Y en segmentos, pudieron detectar diferencias minúsculas entre los palíndromos casi idénticos. Entonces introdujeron nuevamente dentro de su mapeado los datos de esas secuencias para mejorarlo.

Para reducir al mínimo las complicaciones debidas a la variabilidad genética normal entre hombres, se realizó la secuenciación en el cromosoma Y de un solo hombre, cuya identidad sigue siendo anónima.

Page dijo que gran parte del crédito de la secuenciación de alta precisión lo merece el Centro de Secuenciación Genómica de la Universidad Washington, cuyos investigadores alcanzaron una exactitud en la secuencia del cromosoma Y de un error entre 100.000 y 1.000.000 de pares de bases de ADN. Esta hazaña es aún más impresionante cuando se considera que para deducir la secuencia de aproximadamente 24 millones de pares de bases del

cromosoma Y, el equipo tuvo que secuenciar bastante más de 50 millones de pares de bases de ADN, según los cálculos de Page.

La secuencia final revela que el cromosoma Y es un mosaico de dos tipos de secuencias genómicas: secuencias eucromáticas, que representan genes activos, y secuencias heterocromáticas, que no son funcionales.

Las secuencias eucromáticas funcionales incluían tres clases, dijo Page. “Estas tres clases realmente gritan mensajes sobre la evolución del cromosoma Y y de los cromosomas sexuales en general, y actualmente sobre la función del cromosoma Y”, dijo.

Las tres clases de secuencias se llaman “X degenerada”, “X transpuesta” y “amplicónica”. Las secuencias de X degeneradas son reliquias de una época antigua cuando los cromosomas X e Y evolucionaron por primera vez a partir de un cromosoma común o autosomal. Los genes dentro de estas secuencias -que se asemejan a genes en el cromosoma X- muestran evidencias del decaimiento constante debido a mutaciones, y muchas de estas secuencias no son funcionales. “Podemos ver evidencias de que a pesar de que genes en el X son copias funcionales, en muchos casos los genes correspondientes en el Y son chatarras que ya no hacen nada”, dijo Page. “Y en cierta medida esto nos hace ver al cromosoma Y como si fuera un cromosoma X descompuesto”.

Las secuencias X transpuestas son genes que fueron intercambiados conjuntamente a partir del cromosoma X, hace aproximadamente entre tres y cuatro millones de años, después de que los antepasados de los seres humanos y de los chimpancés divergieran en líneas separadas. Hay pocos genes funcionales en esta región, dijo Page.

Finalmente, las secuencias amplicónicas son las que existen dentro de segmentos palíndromos múltiples y repetidos. “Los genes amplicónicos son la gran sorpresa”, dijo Page. “A pesar de que los genes X degenerados tienden a ser expresados a lo largo del cuerpo en muchos tejidos y tipos de células distintos, la expresión de los genes de las secuencias amplicónicas está muy restringida a los testículos. Y hasta el punto en el que los hemos estudiado en detalle, parece que en realidad sólo se expresan en las células espermatozoides mismas”. De este modo, dijo Page, estos genes probablemente tengan una función extremadamente importante en la generación del esperma. Esta función ha sido confirmada por trabajos anteriores que demuestran que las mutaciones en el cromosoma Y son las causas genéticas conocidas más comunes de infertilidad masculina.

Quizás el descubrimiento más importante que surge de la secuenciación del cromosoma Y, dijo Page, es la forma en la que los genes amplicónicos evitan la degradación que resulta de las mutaciones. A diferencia de los dos cromosomas X de las hembras, el cromosoma Y no tiene un compañero con quien intercambiar genes durante la división celular para reemplazar a los genes que han sufrido mutaciones deletéreas, dijo Page.

“Éste fue el apoyo teórico para la noción tradicional de que el Y era un baldío genético -el Rodney Dangerfield del genoma-”, dijo Page. “Pero creemos que hemos descubierto que muchos de los genes en el Y, y virtualmente todos los genes amplicónicos, se encuentran en pares. Y por eso, los pares de genes en el Y se pueden intercambiar, no con los genes de otro cromosoma, sino con un compañero en el palíndromo idéntico correspondiente. Pienso que esta conversión genética Y-Y es el descubrimiento más importante de nuestro trabajo”. Sin embargo, agregó, la misma recombinación interna es la base de las aberraciones cromosómicas que llevan a la infertilidad masculina.

Para confirmar que los genes amplicónicos en los palíndromos del cromosoma Y se han estado recombinando a través del tiempo, Page y sus colegas también realizaron un análisis comparativo de las secuencias de esas regiones de los cromosomas Y de seres humanos y de chimpancés. Según lo publicado en el segundo artículo de *Nature*, esa comparación reveló que, en efecto, tal recombinación existe en ambas especies.

“Los cromosomas sexuales representan un experimento magnífico de la naturaleza”, agregó Page. “Y en nuestro trabajo, cada algunos años logramos observar ciertos aspectos inesperados de este experimento. Y de todos estos aspectos, esta conversión genética Y-Y es una de las más audaces”.

Page acentuó que las implicaciones científicas y clínicas de la secuenciación del cromosoma Y son profundas. Por ejemplo, la secuenciación comparativa del cromosoma Y entre varias poblaciones humanas revelará mucho sobre su variación y sobre sus funciones.

De forma más general, dijo, “a pesar de que la secuenciación del genoma humano ha tenido un valor extraordinario, pienso que nuestro trabajo ilustra que esas partes del genoma más complicadas que aún no han sido secuenciadas podrían contener gemas particulares dignas de ser encontradas”. Y la excavación adicional en regiones heterocromáticas de ADN especialmente complicadas, que también contengan bloques de material genético duplicados masivamente, también podría ofrecer nuevas pistas genómicas.

Los médicos clínicos ya están utilizando los datos de la secuenciación del cromosoma Y para comprender los orígenes genéticos de la infertilidad masculina, dijo Page. Esos datos genómicos ayudarán a comprender el síndrome de Turner, uno de los trastornos cromosómicos más comunes en las mujeres. El trastorno se presenta debido a la carencia de un cromosoma sexual, y el gen ausente podría ser un gen X degenerado o su contraparte en el cromosoma X, dijo Page.

Más especulativamente, Page dijo que los genes en el cromosoma Y podrían influir en las diferencias específicas de los géneros a la susceptibilidad a enfermedades. Se ha obtenido evidencia de que el cromosoma Y desempeña una función en la determinación del sexo gonadal, en el crecimiento esquelético, en la tumorigénesis de las células germinales y en el rechazo a injertos, dijo.

“Sabemos que existen muchas enfermedades para las cuales los hombres o las mujeres presentan un riesgo más alto”, dijo Page. “Se ha asumido convencionalmente que estas diferencias en la susceptibilidad a enfermedades reflejan la acción de las hormonas sexuales, y no la acción de los cromosomas sexuales directamente”. Pero esa asunción se determinó cuando se pensaba que el Y no tenía ningún gen, dijo Page.

En algún momento, los investigadores creían que durante el desarrollo de las hembras, todos los genes de un cromosoma X se inactivaban, dejando sólo un suplemento completo de genes en el otro cromosoma X. Y puesto que el Y supuestamente no tenía ningún otro gen a excepción de los genes relacionados reproductivamente, los hombres y las mujeres eran supuestamente equivalentes genéticamente.

“Pero ahora sabemos que hay muchos genes en el X que escapan a la inactivación, así que están presentes en dos copias en las hembras y en una copia en los machos. De este modo, quizás debamos repensar las funciones de los segundos cromosomas sexuales en estas diferencias frecuentemente dramáticas que existen entre la susceptibilidad a las enfermedades de los hombres y las mujeres”.