

26 DE OCTUBRE DE 2005

## Secuencias genéticas invertidas iluminan la evolución humana y las enfermedades

Al comparar el genoma humano con el de chimpancé, el pariente vivo más cercano del hombre, unos investigadores han descubierto que pedazos de ADN similares que se han invertido y reinsertado en los cromosomas son cientos de veces más comunes en primates de lo que se pensaba anteriormente. Estos grandes cambios estructurales en el genoma, llamados inversiones, podrían explicar gran parte de la diferencia evolutiva entre las dos especies. Además podrían esclarecer los cambios genéticos que llevan a las enfermedades humanas.

Aunque los seres humanos y los chimpancés divergieron entre sí genéticamente hace aproximadamente seis millones de años, las secuencias de ADN de las dos especies son aproximadamente idénticas en un 98 por ciento. Gracias a la publicación de 2005 del borrador de la secuencia del genoma de chimpancé, los investigadores ahora pueden identificar fácilmente las diferencias entre los genomas de ser humano y de chimpancé. Estas diferencias ayudan a comprender la forma en la que los primates evolucionaron, incluyendo características específicas de los seres humanos.

---

"Estamos utilizando una metodología evolutiva para identificar mutaciones que podrían predisponer a las personas a las enfermedades."

— **Stephen W. Scherer**

---

Los investigadores publicaron sus resultados en el número del 28 de octubre de 2005, de la revista *Public Library of Science Genetics* (*PLoS Genetics*). El artículo fue publicado de forma adelantada en Internet. El autor senior Stephen W. Scherer es un becario internacional de investigación del HHMI, científico senior del Programa de Genética y Biología Genómica en el Hospital para los Niños Enfermos en Toronto, Canadá, y profesor asociado de genética molecular y médica en la Universidad de Toronto.

Esta investigación amplía un artículo de *Nature* publicado el 1 de septiembre de 2005, por el investigador del HHMI, Evan E. Eichler en la Universidad de

Washington. El grupo de Eichler determinó que las duplicaciones nuevas del material genético de los seres humanos también contribuyen perceptiblemente a las diferencias entre las especies.

En lugar de identificar cambios en la secuencia entre los dos genomas a nivel de pares de bases, Scherer enfocó su investigación en variaciones estructurales grandes en los cromosomas de seres humanos y de chimpancés, específicamente en inversiones genéticas. Las inversiones pueden interrumpir la expresión de genes en el punto donde se rompe el cromosoma, así como genes adyacentes a los lugares de ruptura.

“Desde una perspectiva genética médica, hay probablemente cientos de genes de enfermedades que todavía no se han caracterizado”, dijo Scherer. “La amplia mayoría de los descubrimientos de genes asociados a enfermedades se ha basado en la secuenciación génica, pero ésta no es una visión amplia de los cromosomas. Estamos utilizando una metodología evolutiva para identificar mutaciones que podrían predisponer a las personas a las enfermedades”.

Según Scherer, antes de esta investigación, sólo se habían identificado nueve inversiones entre los seres humanos y los chimpancés. Utilizando una metodología computacional, el grupo de Scherer identificó 1.576 supuestas inversiones entre las dos especies, 33 de las cuales abarcan regiones más grandes que 100.000 pares de bases -un gran pedazo de ADN-. El gen humano promedio es más pequeño, sólo tiene cerca de 60.000 bases de longitud.

El equipo de Scherer confirmó experimentalmente a 23 de 27 inversiones estudiadas hasta el momento. Por otra parte, al comparar el genoma de chimpancé con su antepasado, el genoma de gorila, determinaron que más de la mitad de las inversiones validadas tuvieron lugar en algún momento durante la evolución humana.

Quizás aún más interesante que la abundancia de inversiones que el grupo de Scherer reveló fue su descubrimiento de que un subconjunto de inversiones son polimórficas -toma distintas formas- dentro de los seres humanos, lo que significa que el genoma humano todavía está evolucionando. Cuando las 23 inversiones confirmadas experimentalmente fueron examinadas en un panel de muestras humanas, los científicos encontraron tres inversiones con dos alelos o pares de genes que presentaban la inversión humana en algunas personas, mientras que otros tenían un alelo de la secuencia invertida humana y un alelo de la secuencia normal de chimpancés.

El tener un alelo con una inversión y un alelo sin ella representa una bomba de tiempo en términos genéticos, dijo Scherer, dado que estos alelos se podrían alinear y recombinar incorrectamente durante la replicación, causando en última instancia deleciones de ADN o una pérdida de ADN que las generaciones siguientes heredarán. La investigación anterior de Scherer sobre el síndrome de Williams-Beuren, enfermedad causada por microdeleciones de ADN, identificó una incidencia perceptiblemente más alta de inversiones entre los padres de pacientes afectados.

Es interesante que una de las inversiones que identificó Scherer como polimórfica en su artículo actual incluye un gen que se sabe está involucrado en el cáncer colorrectal. Todavía no se sabe si los individuos polimórficos para esta inversión tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

Scherer dijo que su grupo sólo observó un subconjunto muy pequeño de la población humana cuando determinó el predominio de polimorfismos. Sospecha que los polimorfismos y las variaciones estructurales en general pueden ser mucho más comunes de lo que sugieren sus análisis preliminares.

“Estos resultados podrían hacer que las personas reconsideren sus ideas sobre la forma en la que evolucionaron las especies”, dijo Scherer. “Además destacan cómo los mecanismos de evolución pueden estar relacionados con las enfermedades”.

Scherer determinó que aproximadamente el 10 por ciento de las supuestas inversiones contienen un gen completo dentro de la región modificada, constituyen una región invertida dentro de un gen o causan un punto de ruptura en alguna parte dentro de un gen. Estas inversiones representan blancos de ataque principales para el descubrimiento de genes relacionados con enfermedades, que el equipo de Scherer está explorando aún más.