

23 DE NOVIEMBRE DE 2006

Variación genética: somos más diferentes de lo que creíamos

Nuevo estudio muestra que al menos el 10 por ciento de los genes de la población humana puede tener un número distinto de copias de secuencias de ADN -descubrimiento que modifica la idea actual de que el ADN de dos seres humanos cualesquiera es un 99.9 por ciento similar en contenido e identidad-.

Se espera que este descubrimiento del grado de variación genética, realizado por el becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) Stephen W. Scherer, y sus colegas, cambie la forma en la que los investigadores ven a las enfermedades genéticas y a la evolución humana.

"Puede ser que algunas enfermedades sean causadas por variaciones en el número de copias en lugar de SNPs."

— **Stephen W. Scherer**

Los genes generalmente se encuentran en dos copias, una heredada de cada padre. Scherer y sus colegas encontraron aproximadamente 2.900 genes -más del 10 por ciento de los genes del genoma humano- con variaciones en el número de copias de segmentos específicos de ADN. Estas diferencias en el número de copias pueden influir en la actividad génica y, en última instancia, en la función de un organismo.

Para tener una mejor idea de la importancia exacta que tiene este tipo de variación para la evolución y las enfermedades humanas, el equipo de Scherer comparó el ADN de muestras de 270 personas con ascendencia asiática, africana o europea que habían sido compiladas en el contexto de la colección HapMap y que fueron utilizadas previamente para mapear los cambios en un solo nucleótido a lo largo del genoma humano. El equipo de Scherer mapeó el número de genes duplicados o suprimidos, lo que llaman variaciones en el número de copias (CNVs, por sus siglas en inglés). Publicaron sus resultados en el número del 23 de noviembre de 2006, de la revista *Nature*.

Scherer, genetista del Hospital para Niños Enfermos y de la Universidad de Toronto, y sus colegas, buscaron las CNVs utilizando técnicas de barrido del genoma basadas en microarreglos que son capaces de encontrar cambios que tienen una longitud de al menos 1.000 bases (nucleótidos). Una base, o nucleótido, es el ladrillo de construcción fundamental del ADN. Encontraron un promedio de 70 CNVs con un tamaño promedio de 250.000 nucleótidos en cada muestra de ADN. En total, el grupo identificó 1.447 CNVs distintas que de forma colectiva cubrían cerca del 12 por ciento del genoma humano y del seis al 19 por ciento de cualquier cromosoma -mucho más diseminado de lo que se pensaba antes-.

No sólo eran comunes los cambios, sino que también eran grandes. Encontramos que faltaban pedazos de ADN de una longitud de aproximadamente un millón nucleótidos, dijo Scherer. Estábamos acostumbrados a pensar que si había cambios tan grandes como éste, entonces deberían estar involucrados en una enfermedad. Pero estamos demostrando que todos podemos tener estos cambios.

El grupo encontró casi un 16 por ciento de genes relacionados con enfermedades conocidas en las CNVs, incluyendo genes involucrados en trastornos genéticos raros tales como los síndromes de DiGeorge, de Angelman, de Williams-Beuren, y de Prader-Willi, así como también los relacionados a la esquizofrenia, cataratas, atrofia muscular espinal y aterosclerosis.

En una investigación relacionada publicada el 23 de noviembre de 2006, en una publicación avanzada en Internet de *Nature Genetics*, Scherer y sus colegas también compararon los dos mapas del genoma humano -uno ensamblado por Celera Genomics, Inc., y el otro por el Proyecto Genoma Humano público-. Encontraron miles de diferencias.

Otras personas lo han hecho, [comparar las dos secuencias del genoma humano], dijo Scherer, pero encontraron tantas diferencias que atribuyeron los resultados principalmente al error. No podían creer que las alteraciones encontradas podían ser variantes entre las fuentes de ADN que estaban analizando.

Muchas diferencias son, en efecto, reales y nos hacen una advertencia, dijo.

La secuenciación del genoma personalizada -para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades en distintos individuos- no está tan lejos, hizo notar Scherer. La idea [de comparar las secuencias humanas del genoma] era llegar a una buena comprensión de lo que vamos a conseguir cuando hagamos [la secuenciación personalizada], explicó. Este artículo nos ayuda a pensar lo complejo que será.

En un artículo de News and Views del mismo número de *Nature*, el profesor del HHMI Huntington F. Willard escribe: se ha creado el marco para que los estudios globales exploren de nuevo el significado clínico de la variación humana. Willard es el director del Instituto de Política y Ciencias Genómicas de la Universidad de Duke.

Para extraer completamente datos significativos utilizando mapas del genoma humano, los investigadores deben saber qué falta y cuánta variación existe, dijo Scherer. Nuestros algoritmos computacionales son buenos, pero es difícil encontrar algo si no se encuentra en la referencia que se utiliza para hacer la comparación.

De hecho, el grupo de Scherer encontró unos 30 millones de nucleótidos que aparentemente todavía no están representados en absoluto, o que están en distintos números de copias u orientaciones, al comparar la colección de Celera con la secuencia del genoma humano pública. Se cree que el genoma humano entero contiene cerca de 3 mil millones de nucleótidos.

El descubrimiento de tan grande variación de ADN le da un enfoque completamente nuevo al estudio de enfermedades genéticas. La mayoría de la investigación se ha centrado en alteraciones pequeñas, llamadas polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés). Puede ser, dijo Scherer, que algunas enfermedades sean causadas por variaciones en el número de copias en lugar de SNPs. De hecho, investigación reciente ya ha relacionado a tales variaciones con la enfermedad renal, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la susceptibilidad al SIDA.

El descubrimiento también proporciona una nueva perspectiva sobre la evolución.

Hasta este momento, nuestra atención se ha centrado en el estudio de la evolución a través de ya sea cambios pequeños de SNP o alteraciones cromosómicas más grandes que se pueden observar con un microscopio, porque eso es lo que podíamos detectar, dijo Scherer. Pero ahora se puede considerar toda una nueva clase de variantes de un tamaño intermedio que abarca a millones de nucleótidos de ADN.

Este cambio en la forma en la que los científicos piensan acerca de la genética humana es apasionante, pero sigue siendo muy pronto para comprender lo que todo esto significa, dijo Scherer. Aunque te hace pensar, agregó. Si usted tiene 1 millón de nucleótidos menos que su amigo, ¿no debería tener una ayuda en su handicap de golf?