

## Cromosomas humanos recientemente secuenciados

Fabio Salamanca-Gómez\*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

En el avance de la ciencia ningún proyecto de gran alcance ha estado exento de críticas, acaloradas polémicas y no siempre bien intencionadas resistencias. Culturalmente, una buena parte de la sociedad es partidaria del statu quo y nada atenta tanto contra esta postura como la visión revolucionaria que acompaña la actitud del científico. El cambio es visto con reservas, cuando no con temor, porque atenta contra los valores que se suponen sólidamente establecidos.

Tal vez ningún proyecto ha contribuido a modificar tanto estas posturas en la medicina como el proyecto del Genoma Humano e, infortunadamente, muchos colegas no se han dado cuenta todavía que, siguiendo a Khun, la instauración en el conocimiento biomédico de este nuevo paradigma ha revolucionado el ejercicio profesional médico.

El primer cromosoma humano secuenciado fue el número 22 y sólo meses después de lograrse la secuenciación del cromosoma 21 se publicó el primer borrador de la secuencia del genoma humano.<sup>1,2</sup> Esta secuencia se publicó completa dos años más tarde<sup>3</sup> coincidiendo con el cincuentenario del descubrimiento de la doble hélice del DNA.

Estos avances, junto con el desarrollo del proyecto de los haplotipos (proyecto Hap-Map), han permitido el advenimiento de la medicina genómica y lo que es trascendental, el ejercicio médico individualizado que permite reconocer oportunamente genes de susceptibilidad a patologías gravemente limitantes como diabetes, hipertensión, enfermedad isquémica del miocardio, enfermedades auto inmunes, trastornos del comportamiento y cáncer.

Ha surgido, por primera vez, la posibilidad de hacer el diagnóstico presintomático de enfermedades hereditarias reconociendo con mucha anticipación a la aparición del cuadro florido de las manifestaciones clínicas a quienes han recibido un gen anormal, y también por primera vez, se administrará al paciente el medicamento adecuado, en las dosis óptimas, tomando en consideración el genoma, y por lo mismo, el metabolismo que presenta cada sujeto.

Estos avances pueden entenderse mejor si se toma en cuenta la reciente secuenciación completa de otros dos

cromosomas humanos: se trata de los cromosomas 15 y 17 que tienen notable interés desde el punto de vista evolutivo y por la patología que pueden ocasionar algunos de sus genes.

El cromosoma 15 es un cromosoma acrocéntrico que tiene casi 82 millones de bases nitrogenadas y que representa el 2.9 por ciento del genoma humano. Contiene 695 genes y 250 pseudogenes. En este cromosoma se localizan genes relacionados con muy diversas patologías: los síndromes de Prader-Willi y Angelman, acidemia isovalérica, esferocitosis hereditaria, distrofia muscular, síndrome de Marfán, leucemia aguda promielocítica, enfermedad de Tay-Sachs y la tirosinemia tipo I. El cromosoma 15 es uno de los siete cromosomas autosómicos que presenta un número notable de duplicaciones segmentarias. Estas son regiones de más de mil pares de bases que tienen una identidad mayor del 90 por ciento con otras regiones del genoma, se localizan en dos regiones: una proximal (15q11) y una distal (15q25). Las recombinaciones dentro de las duplicaciones segmentarias en la región 15q11-q13 originan las deleciones que producen los síndromes de Prader-Willi o de Angelman, según involucran el cromosoma de origen paterno o el cromosoma de origen materno.

El cromosoma 17 tiene casi 79 millones de bases nitrogenadas, comprende el 2.8 por ciento del genoma y muestra una notable densidad de genes, la segunda dentro del genoma, contiene 1 266 genes y 274 pseudogenes. Los genes que porta están implicados en patología muy variada: ahí se localiza el guardián del genoma, p53, cuyas mutaciones están presentes en más del 80 por ciento de las neoplasias en el humano y es responsable del síndrome Li-Fraumeni, el gen de la enfermedad de Charcot-Maire-Tooth que es la neuropatía periférica heredada más común, el síndrome de Smith-Magenis, el gen BRCA1 de la predisposición a cáncer de mama y cáncer de ovario, la epidermolisis bulosa simple, un gen relacionado con leucemia aguda promielocítica, un tipo de síndrome de Ehlers-Danlos, la osteogénesis imperfecta, trombastenia de Glanzmann, la enfermedad de Pompe, deficiencia de lactógeno placentario y la parálisis periódica hiperkalémica.

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fabio Salamanca-Gómez, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Apartado postal 12-591, 03020 México D.F., México.

El cromosoma 17 es singular porque es el cromosoma humano más grande que presenta sintenia con un simple cromosoma del ratón ya que tiene notable homología con la mitad distal del cromosoma 11 murino. Por otra parte, el cromosoma 17 tiene uno de los mayores números de duplicaciones segmentarias que favorecen recombinaciones no alélicas, y que llevan a microdeleciones responsables de los síndromes de Smith-Magenis (deleción en 17p11.2) y Miller-Dieker (deleción en 17p 13.3) y la neuropatía hereditaria con parálisis por presión (deleción en 17p12). La contrapartida de las microdeleciones son las microduplicaciones que originan la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (duplicaciones en 17p12), que como ya se mencionó, es la neuropatía periférica heredada más frecuente.

La compleja estructura de la región 17p12, que tiene más de 50 kilobases de subunidades repetidas en forma directa o en forma invertida, explica por qué ésta es susceptible a uno de los rearrreglos estructurales más comunes en las células somáticas, el isocromosoma dicéntrico de brazos largos (isodic 17q), que se asocia con varias neoplasias y que constituye un signo de mal pronóstico. Así, por ejemplo, en el caso de la leucemia mieloide crónica, la presencia de esta aberración estructural hace inminente la aparición de la crisis blástica.

Desde el punto de vista evolutivo la comparación con el cromosoma 11 de ratón es muy interesante. La mitad proximal de este cromosoma muestra gran homología o sintenia con regiones de cinco cromosomas humanos: 1, 2, 5, 7 y 22,

mientras que su mitad distal tiene sintenia conservada exclusivamente con el cromosoma 17 humano. La única diferencia es que las duplicaciones segmentarias son mucho más frecuentes en el cromosoma humano, lo que explica su susceptibilidad a los rearrreglos de naturaleza estructural.

Las duplicaciones segmentarias tanto en el cromosoma 15 como en el 17 muestran transcripción activa en gran número de duplicaciones y es posible, entonces, que la transcripción y la estructura de la cromatina en estas regiones contribuyan a los rompimientos cromosómicos y a las patologías que estos puedan ocasionar.

Estos avances contribuyen no sólo a esclarecer los mecanismos etiopatogénicos en muy graves enfermedades humanas, sino que abren posibilidades nunca antes contempladas para entender el complejo proceso de la evolución.

## Referencias

1. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-1351.
3. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-945.
4. Zody MC, Garber M, Sharpe T, Young SK, Rowen L, O'Neill K, et al. Analysis of DNA sequence and duplication history of human chromosome 15. *Nature* 2006;440:671-675.
5. Zody MC, Garber M, Adams DJ, Sharpe T, Harrow J, Lupski JR, et al. DNA sequence of human chromosome 17 and analysis of rearrangement in the human lineage. *Nature* 2006;440:1045-1049.