

# GENES QUE INTERVIENEN EN LA DISYUNCIÓN CROMOSÓMICA

## RESUMEN

La revisión de la literatura nos lleva a considerar que la explicación de los hallazgos de las alteraciones cromosómicas que causan abortos recurrentes en gestantes mayores y en mujeres jóvenes tiene una base genética. Lo que parece muy claro en estos estudios es que la meiosis, el *crossing over* y la disyunción meióticas ocurren bajo control de múltiples genes. En los estudios en la levadura, en el ratón y la oveja, se ha identificado numerosos genes que se activan solo en estos periodos. En la mujer y en el varón se ha identificado también algunos genes similares, cuya función aun se desconoce.

**PALABRAS CLAVE:** Genes, alteraciones cromosómicas, aborto recurrente.

## Genes that intervene in chromosome disjunction

### ABSTRACT

A review of the literature provides an explanation for the chromosomal defects found in recurrent pregnancy loss in older and younger women. What seems to be apparent in these studies is that meiosis, crossing over and disjunction occur under genetic control. Studies in yeast, rats and sheep have identified numerous genes that are activated only in this period. Some of these genes have been identified in men and women but their function is still unknown.

**Key words:** Genes, chromosome alterations, recurrent abortion.

### INTRODUCCIÓN

La pérdida gestacional y las trisomías se asocian con la edad materna. Se considera que esto se debe a que, desde antes del nacimiento de la mujer, los cromosomas de los óvulos entran en la profase de la meiosis I y permanecen así hasta la pubertad (dictioteno) y que esto podría condicionar una inadecuada separación cromosómica más adelante. Esta explicación, que se consideraba como la más probable

y correcta, tenemos que reevaluarla y revisar los mecanismos que causan no disyunción, al haber encontrado genes que intervienen en la disyunción y el *crossing over* de los cromosomas durante la meiosis.

Estos estudios muestran la recurrencia de diferentes tipos de aneuploidias (trisomías, monosomías) en mujeres jóvenes con abortos recurrentes. Estos defectos ocurren con mayor frecuencia por errores en la meiosis I del óvulo en estos casos<sup>(1)</sup>.

Asimismo, en la meiosis paterna se observa muchos casos de aneuploidias en espermatozoides, por medio de la hibridación *in situ* con inmunofluorescencia (FISH), lo que lleva a desvirtuar el argumento de que la permanencia en dictioteno que ocurre en la meiosis femenina sea el único factor en la no disyunción<sup>(2)</sup>.

Miguel Chávez-Pastor\*,  
Eva Klein de Zigelboim\*\*

\*Instituto Nacional de Salud del Niño  
– Universidad Peruana Cayetano Heredia  
\*\*Instituto de Medicina Genética

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:175-178.

Estos hallazgos sugieren causas propias de la meiosis, ajenas o sumadas al efecto de la edad materna. Los errores en los factores genéticos de la disyunción meiótica, que llevan a pérdidas gestacionales o a la no disyunción cromosómica, son poco conocidos y los estudios han sido realizados sobre todo en levaduras, ratones y ovejas<sup>(3)</sup>.

### Mecanismos de separación cromosómica en la meiosis

La supervivencia de las células depende de una adecuada transmisión del material genético a su progenie. En la anafase, las proteínas y las conexiones topológicas entre las cromátidas hermanas se hacen evidentes, permitiendo la separación una de otra a los polos opuestos de la célula, a través del huso mitótico (Figura 1). La cohesina es una de las proteínas responsables del ligamiento de las cromátidas hermanas. Durante la mitosis, el corte

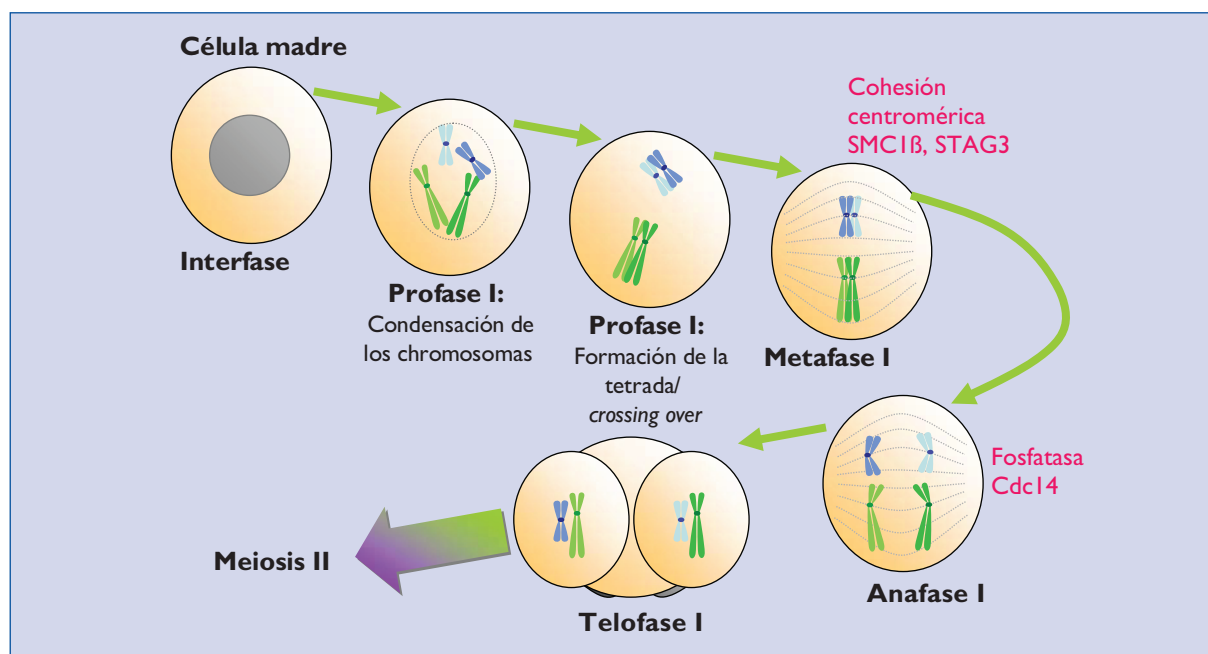


Figura 1. Estados de la meiosis: meiosis I

de la cohesina permite la separación de éstas. Los genes *SMC1β* y *STAG3*, entre otros, son genes específicos para la cohesión centromérica. Otros genes, como *Sgo1*, *CHI4*, *Iml3*, se expresan al inicio de la anafase II<sup>(4,5)</sup>. Esto demuestra el control génico de la meiosis.

Durante la meiosis se activan varios genes. En las levaduras *Saccharomyces cerevisiae* se expresan más de 25 genes, solo durante la esporulación. Algunos de ellos son llamados genes meióticos, como *URS1*, *UASH* o *T4C*, *NRE*, *UME6*, *Mei1*, el RNA de *MER2* dependiente de *MER1*. Estos han sido identificados, pero aún no se sabe exactamente su función. Cuando estos genes son reprimidos, no permiten una división correcta y causan no disyunción<sup>(6)</sup>.

El grupo de genes repetitivos ribosomales requiere la actividad de la fosfatasa *Cdc14* para la separación de las cromátidas. *Cdc14* dirige la segregación del ADNr (ADN repetitivo ribosomal), para permitir la unión de la

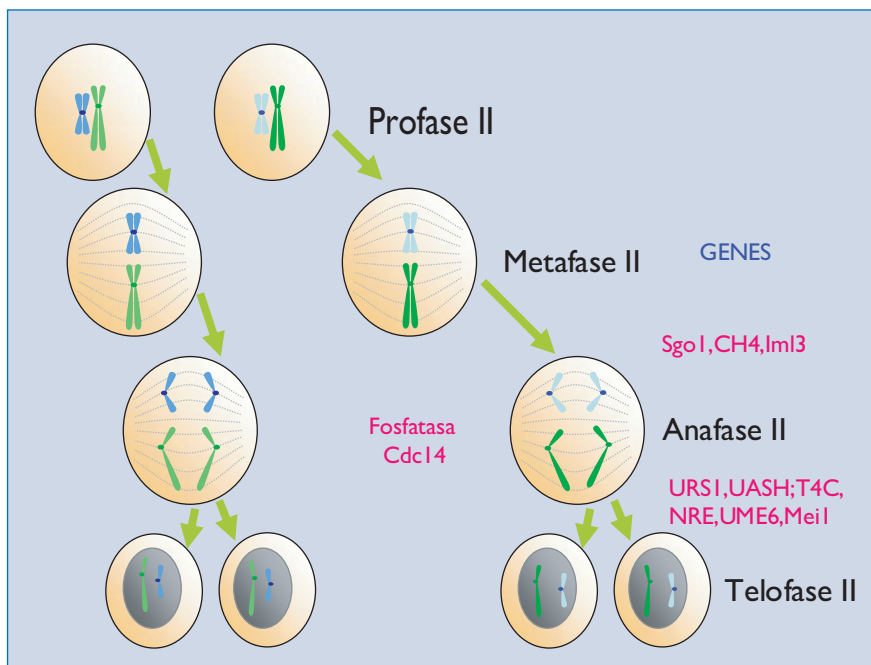
condensina al ADNr. La condensina es una proteína compleja, necesaria para la condensación del cromosoma. La fosfatasa *Cdc14* es importante para la segregación de los cromosomas al final de la mitosis. Se regula a sí misma por una proteína inhibitoria *net1*, que permanece unida a la cromatina nucleolar durante todo el ciclo, excepto en la anafase. Esto se lleva a cabo por mecanismos complejos, relacionados al tamaño del sustrato<sup>(7)</sup>.

En las gónadas del ratón, durante la profase de las divisiones meióticas, se ha identificado, entre otros, *Med1* (*Meiosis defective 1*). Se piensa que, en los humanos, *MED1* actúa a través de la proteína *spo11*. En la levadura, para el *crossing over* y la disyunción se ha descrito otras 9 proteínas, para la formación de *DSB* (*double-strand breaks*). Por ello, la falta de formación de *DSB*, por falla en cualquiera de estos genes o proteínas, lleva a defectos en la recombinación meiótica. En ratones, cuando hay mutaciones de *spo1* y *Mei 1* no solo se presentan defectos de

segregación cromosómica sino pérdida de células germinales por apoptosis, tanto en machos como en hembras (atresia de folículos)<sup>(8)</sup>.

Los estudios en ovejas muestran genes muy conservados, lo que permite establecer mayor similitud con lo que ocurre en otros mamíferos e incluso en el humano. Se ha estudiado los genes *dmc1*, *spo11*, *msh4*, *msh5*, *dazl* y *Boule*, además de otros factores derivados del ovario -*ovol1*, *siah2*, *diaph2*, *foxl2* y *fgf9* (Figura 2). Todos cumplen alguna función en el proceso de la división celular. En ovejas, se encontró que estos genes se activan en los inicios de la formación del ovario y del testículo. Algunos de ellos han sido encontrados y clonados en humanos y en ratones<sup>(9)</sup>.

En la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, el análisis de los genes requeridos en el *crossing over* (entrecruzamiento de las cromátidas) del ciclo meiótico muestran que mutaciones en la proteína *ZMM* (*Zip*, *Msh*, *Mer*) y *spo16* causan interferencia en este proceso<sup>(10)</sup>.



**Figura 2.** Estados de meiosis: meiosis II

en apoptosis tendrán problemas en la disyunción cromosómica en la primera división meiótica, llevando a infertilidad masculina. TEX11 interactúa con SYP2, el cual es un componente integral del complejo sinaptotémico. Por lo tanto, TEX11 promueve la iniciación y el mantenimiento de la sinapsis y la formación de *crossing over*, estableciendo su interrelación<sup>(12)</sup>.

**Estudios en humanos**

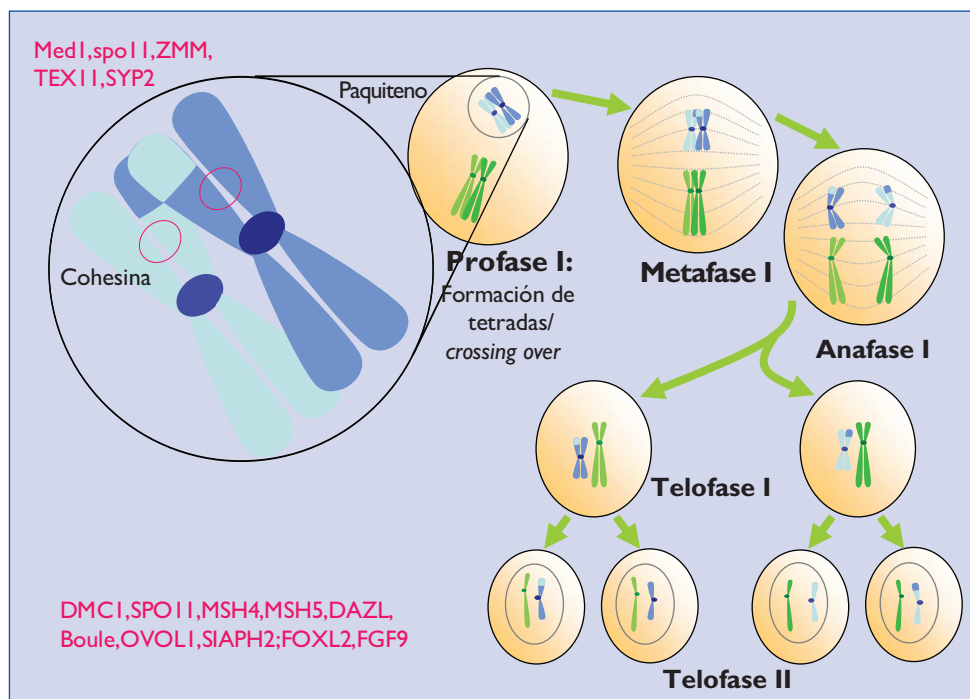
En otros estudios, realizados en madres jóvenes de 188 individuos con síndrome Down por errores de la meiosis II, la frecuencia del alelo E4 de la apolipoproteína E fue 30% mayor que el encontrado en madres añosas (p=0,03), sugiriendo que el alelo E4 es un factor de riesgo para la no-disyunción en la meiosis II. La ApoE es producida en varios órganos, inclusive en el ovario, y la no disyunción podría

Los polimorfismos de ciertas apolipoproteínas (AIV:360) se asocian a la ocurrencia de síndromes cromosómicos, como las trisomías 18 y 21, y esto sugirió su participación en la segregación cromosómica (Figura 3), porque se presentan significativamente con más frecuencia en progenitores de individuos con síndromes cromosómicos<sup>(11)</sup>.

Se ha descrito, en ratones, que la pérdida o mutación del gen *tex11* da como resultado el silenciamiento de la meiosis en los cromosomas sexuales. Se piensa que este gen está involucrado en la constitución de nódulos de recombinación y su pérdida causa asinapsis y reduce la

formación del *crossing over*, llevando a la eliminación de espermatoцитos en el paquiteno y anafase I, que posteriormente los lleva a la apoptosis. Aquellos espermatoцитos que no entran

en apoptosis tendrán problemas en la disyunción cromosómica en la primera división meiótica, llevando a infertilidad masculina.



**Figura 3.** Crossing over: Gracias al *crossing over*, cada gameto recibe una única dosis de información genética.



también explicarse por la unión de sus isoformas con las proteínas asociadas al microtúbulo. El papel biológico de la ApoE en la segregación cromosómica todavía no ha sido aclarado<sup>(13)</sup>. El estudio de Ezquerro y col.<sup>(14)</sup> observó aún mayor frecuencia del alelo E4, en madres de individuos con síndrome Down resultantes de errores en la meiosis I y no de la meiosis II.

La participación de los genes de la pre-senilina en la no-disyunción cromosómica fue confirmada en madres de individuos con síndrome Down que presentaron errores en la meiosis II<sup>(15)</sup>. Los autores apuntan hacia la localización nuclear de las pre-senilinas, en centrómeros y cinetocoros, estructuras que participan de la regulación y división celulares, como posibles responsables de la no-disyunción.

La no disyunción cromosómica es causante de abortos recurrentes y parece claramente demostrado que intervienen mecanismos genéticos, aunque no se conoce con claridad cuáles son. Por otro lado, aún no se ha identificado un gen o genes cuya mutación sea responsable de errores en estos procesos, pero la frecuencia de no disyunción o de aneuploidias variables en algunas parejas jóvenes parece indicar un pro-

ceso casi mendeliano del mismo. Todos estos estudios muestran acercamientos experimentales que se pueden extrapolar en humanos para explicar los mecanismos genéticos que dirigen la disyunción cromosómica y también la no disyunción<sup>(16)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warren WD, Goringe KL. A molecular model for sporadic human aneuploidy. *Trends Genet.* 2006;22(4):218-24.
2. Spriggs EL, Rademaker AW, Martin RH. Aneuploidy in human sperm: the use of multicolour FISH to test various theories of nondisjunction. *Am J Hum Genet.* 1996;58(2):356-62.
3. Pacchierotti F, Adler ID, Eichenlaub-Ritter U, Mailhes JB. Gender effects on incidence of aneuploidy in mammalian germ cells. *Environ Res.* 2007;104(1):46-69.
4. Storre J, Schäfer A, Reichert N, Barbero JL, Hauser S, Eilers M, Gaubatz S. Silencing of the meiotic genes SMC1beta and STAG3 in somatic cells by E2F6. *J Biol Chem.* 2006;280(50):41380-6.
5. Marston AL, Tham WH, Amon HA. A genome-wide screen identifies genes required for centromeric cohesion. *Science.* 2004;303(5662):1367-70.
6. Mitchell AP. Control of meiotic gene expression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;58(1):56-70.
7. Machin F, Torres-Rosell G, De Piccoli JA, Carballo RS, Cha, Jarmuz A, Aragon L. Transcription of ribosomal genes can cause non disjunction. *JCB.* 2006;173(6):893-903.
8. Barchi M, Jasin M. Seeking new meiotic genes. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(26):15287-9.
9. Mandon-Pepin B, Oustry-Vaisman A, Vigier B, Puimi F, Crihiu E, Cotinot C. Expression profiles and chromosomal localization of genes controlling meiosis and follicular development in the sheep ovary. *Biol Reprod.* 2003;68(3):985-95.
10. Shinohara M, Oh SD, Hunter N, Shinohara A. Crossover assurance and crossover interference are distinctly regulated by ZMM proteins during yeast meiosis. *Nat Genet.* 2008;40(3):299-309.
11. Flank ET, Quirino AA, Ramos LR, Seabra CM, Rodriguez BR, Arruda-Cardoso MS. Association of chromosome X loss in elderly women with apolipoprotein a-iv:360 polymorphism. *Int J Morphol.* 2004;22(2):139-44.
12. Yang F, van der Heijden GW, Eckardt S, Leu NA, Page DC, Benavente R, Her C, Hög C, McLaughlin KJ, Wang PJ. Meiotic failure in male mice lacking an X-linked factor. *Genes Dev.* 2008;22(5):682-91.
13. Avramopoulos D, Mikkelsen M, Vassilopoulos D, Grigoriadou M, Petersen MB. Apolipoprotein E allele distribution in parents of Down syndrome children. *Lancet.* 1996;347:862-5.
14. Ezquerro M, Ballesta, F, Queralt R, Aledo R, Gomez D, Guitart M, Egozcue J, Ascaso C, Oliva R. Apolipoprotein E epsilon 4 alleles and meiotic origin of non-disjunction in Down syndrome children and in their corresponding fathers and mothers. *Neurosci Lett.* 1998;248:1-4.
15. Petersen MB, Karadima G, Samaritaki M, Avramopoulos D, Vassilopoulos D, Mikkelsen M. Association between presenilin-1 polymorphism and maternal meiosis II errors in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;93:366-72.
16. Eddy EM, O'Brien DA. Gene expression during mammalian meiosis. *Curr Top Dev Biol.* 1998;37:141-200.