

## Genes y evolución del cerebro humano

■ A lo largo del proceso evolutivo del hombre se ha generado el fenómeno de la duplicación de genes. Estas nuevas copias permiten que se incremente la complejidad genómica y en algunos casos facilitan la aparición de nuevas funciones; de esta manera el gen original conserva su función mientras que la copia acumula cambios moleculares que la conducen a una nueva. Parece ser que estas duplicaciones dieron lugar a un gen que pudo haber contribuido a que el cerebro humano incrementara su tamaño y se hiciera más adaptable en comparación con el de sus antepasados. Al decodificarse los genomas del humano y del chimpancé se presentó una oportunidad para entender cómo los cambios en la secuencia del ADN propiciaron la evolución de las funciones cognitivas en el humano. Ejemplo de ello es la identificación de cómo funciona el gen que codifica para la proteína 2 activadora de la enzima GTPasa SLIT-ROBORHO (SRGAP2); con ello se comprendieron mejor los mecanismos moleculares y celulares que pueden vincular la evolución de este gen con la de nuestro cerebro.

Se sabe que el gen SRGAP2 está involucrado en el desarrollo cerebral y que los humanos tienen por lo menos tres copias similares del mismo, mientras que los primates no humanos portan sólo una copia. Sin embargo es complejo estudiar a los segmentos duplicados del ácido desoxirribonucleico (ADN) debido a que, exceptuando a los cromosomas sexuales, las células humanas llevan dos juegos de cromosomas (uno heredado de cada progenitor), lo que hace difícil distinguir las copias duplicadas de las parentales originales. Una forma de superar este problema es analizar copias de SRGAP2 en el genoma de una mola hidatiforme que es un embrión humano anormal y no viable que resulta de la fusión de un espermatozoide con un óvulo que ha perdido su material genético y que por lo tanto tiene los cromosomas derivados sólo del padre.

Hay evidencia de que el gen SRGAP2 (que se encuentra en una sola copia en los genomas de la mayoría de los mamíferos) se duplicó tres veces durante la evolución de los ancestros humanos para dar lugar a cuatro versiones similares denominadas A, B, C y D, que están presentes en los humanos en diferentes segmentos del cromosoma 1. Esto se identificó al comparar las secuencias de los genes con la del SRGAP2 del orangután y del chimpancé. Los autores estimaron que el gen SRGAP2 se duplicó en el linaje humano hace alrededor de 3.4 millones de años, generando a SRGAP2A (la versión ancestral que compartimos con otros primates) y a SRGAP2B. Posteriormente, duplicaciones

adicionales dieron lugar a SRGAP2C y a SRGAP2D hace 2.4 y un millones de años respectivamente. Se considera que la versión ancestral del gen (SRGAP2A) estimula la maduración de las espinas dendríticas en la superficie neuronal, mientras que la del SRGAP2C promueve un aumento del número de espinas inmaduras. Este desarrollo podría haber contribuido a la evolución de las capacidades cognitivas humanas.

Los niveles de expresión de los genes SRGAP2B y SRGAP2D son bajos y más susceptibles a presentar variaciones de secuencia en comparación con las copias A y C. Por lo tanto, se sugiere que SRGAP2C pudo haber desempeñado un papel importante en la aparición del linaje "homo" hace dos a tres millones de años, cuando las especializaciones del cerebro humano (como las que conducen al desarrollo del lenguaje, la cognición social y la resolución de problemas) probablemente iban evolucionando. Se han realizado estudios específicos sobre el papel de los genes SRGAP2 en el desarrollo de las espinas dendríticas. Ya varios estudios habían documentado que los humanos tienen un mayor número y densidad de las espinas dendríticas que otros primates, pero los mecanismos moleculares de esta diferencia eran desconocidos. El estudio de algunas células de ratones modificados genéticamente junto con el tejido cerebral humano sugiere que el gen SRGAP2C pudo haber contribuido a la expansión de la corteza y al aumento en la cantidad de espinas de los ancestros humanos, y por lo tanto a la evolución de la función cerebral y la plasticidad (la capacidad de alterar las conexiones neuronales en respuesta a nuevas experiencias).

Hay pocos trabajos de investigación en humanos que aborden el estudio de este fenómeno. Uno de éstos, llevado a cabo en un grupo de pacientes jóvenes con trastornos del desarrollo, identificó a unos cuantos individuos con duplicaciones o deleciones de ADN que afectaban a los genes SRGAP2A o SRGAP2C. Aunque el tamaño de la muestra es limitado los hallazgos indican que las mutaciones en estos genes podrían estar relacionadas con la enfermedad. Esta hipótesis es consistente con la opinión de muchos expertos en el tema quienes consideran que la evolución que dio lugar a un cerebro más grande y más complejo en el linaje humano indujo simultáneamente una mayor susceptibilidad a padecer trastornos neurológicos.

En conjunto, los hallazgos añaden información valiosa para la investigación sobre el genoma humano y proporcionan un ejemplo de cómo las duplicaciones de genes específicos pueden modular la función cerebral humana. También aportan datos que ayudan a entender por qué el cerebro humano en desarrollo requiere de un largo y prolongado periodo para lograr su maduración. Al hacer más lenta la

maduración de las espinas y la migración neuronal, el gen SRGAP2C podría relacionarse con que el ambiente tenga una influencia más prolongada en el desarrollo cerebral en los humanos en comparación con otros mamíferos en los que el desarrollo hacia la maduración se da en tiempos más cortos.

Las hipótesis evolutivas derivadas de la genómica comparativa de los seres humanos y otros primates pueden ser probadas en cultivos celulares y en modelos animales. Este

trabajo ofrece un punto de partida para comprender mejor la manera en que los genes duplicados específicos al ser humano se relacionan con el desarrollo cerebral y de su posible contribución a la evolución del cerebro y a la aparición de trastornos del neurodesarrollo.

## **Bibliografía**

GESCHWIND DH, KONOPKA G: Neuroscience: Genes and human brain evolution. *Nature*, 486:481-482, 2012.