

## EL CROMOSOMA HUMANO 22

*M. Bueno, J.M. Pérez-González y O. Bueno*

*Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física  
Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza*

El día 2 de Diciembre de 1999 la prestigiosa revista científica **Nature** publicaba un trabajo colaborativo que informaba a la comunidad científica de la secuenciación del cromosoma 22 del cariotipo humano. (1)

Este hito en la historia de la genética es un avance decisivo hacia la revolución biológica y biomédica que propiciará la identificación de todas las unidades (bases) del ADN humano en el año 2002. El Profesor Martín Municio titulaba una tercera de ABC a propósito de dicho trabajo: “La primera página del genoma”. (2)

El cromosoma 22 sólo representa el 1,6-1,8% del total del ADN genómico. Es el segundo cromosoma más pequeño de los cromosomas humanos. Las secuencias obtenidas contienen un mínimo de 545 genes y de 134 pseudogenes, todos ellos identificados en su brazo largo (22q) que es rico en ellos, comparado con otros cromosomas. Los investigadores han renunciado, por el momento, a estudiar el brazo corto (22p), ya que no existen evidencias que indiquen la presencia de genes codificadores de proteínas. El cromosoma 22 es uno de los 5 cromosomas acrocéntricos humanos y su pequeño tamaño relativo, así como la existencia de un mapeado estructural de alta resolución, sugieren que su secuenciación va a ser de gran utilidad para demostrar otras unidades sustanciales del resto del genoma humano.

El interés clínico por las alteraciones morfológicas y numéricas del cromosoma 22 se iniciaron hace 40 años, cuando Nowell y Hungerford (3) estudiando el cariotipo de un paciente con leucemia crónica granulocítica, describen un diminuto cromosoma 22, que desde entonces recibe el nombre de cromosoma Filadelfia (Ph1), recordando que los autores trabajaban en dicha ciudad. La leucemia granulocítica crónica es una enfermedad maligna de las células tronco pluripotenciales. El **cromosoma Filadelfia** es actualmente un importante marcador pronóstico y terapéutico este proceso. Inicialmente, se interpretó que era la consecuencia de la pérdida (delección) de parte del brazo largo (22q); en la actualidad, las técnicas de alta resolución para el estudio de

los cromosomas han aclarado que dicha anomalía se forma como resultado de la translocación del fragmento q34 del cromosoma 9, al fragmento q11 del cromosoma 22 [ t9;22 (q34;q11) ]. Esta translocación está presente en las células leucémicas del 95% de los pacientes da lugar a la fusión molecular de los genes BCR y ABL que configura una proteína quimérica de 210 KDa (p210). En el punto de rotura se fusionan el proto-oncogen c-ABL a una región con cuatro exones/intrones del gen BCR. Esta secuencia última actúa como activador de la tirosinquinasa de ABL, que se convierte en una proteína transformadora para las células hemopoyéticas (4,5). (Fig. 1)

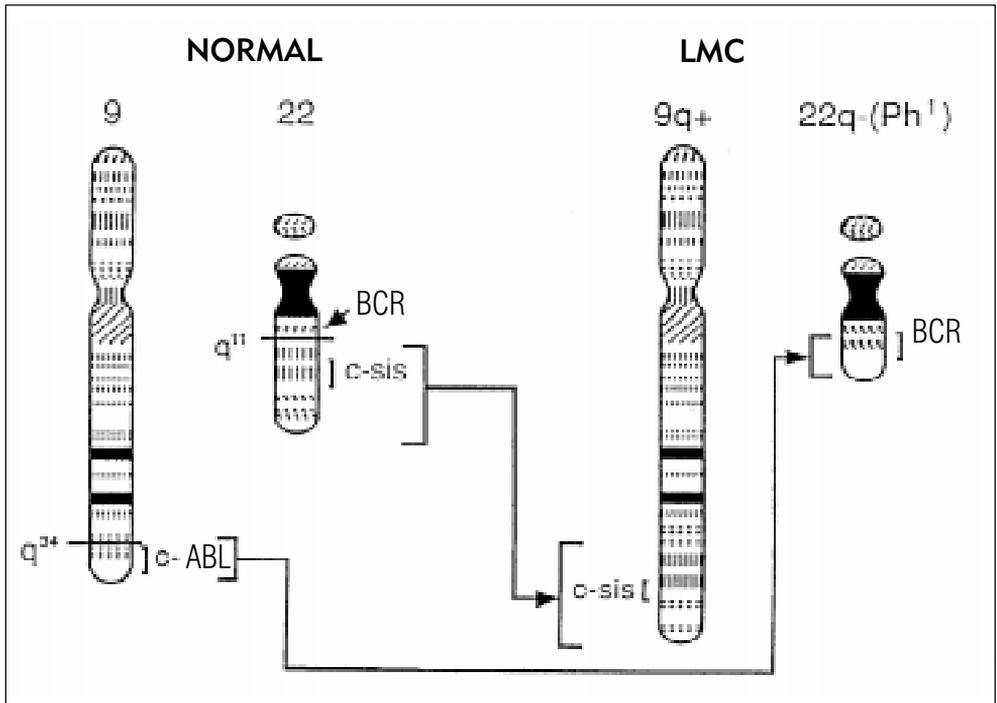


Figura 1

En el año 1971 Hsu et al (6) identifican la **trisomía 22**. Esta aberración cromosómica, de la que hemos descritos tres casos no emparentados (7,8,9), cursa con deficiencia mental severa, alteraciones del lenguaje y fenotipo dismórfico característico. (Tabla I)

En el año 1965, **DiGeorge** describió el síndrome que lleva su nombre, que asocia una deficiencia inmunitaria mediada por células T, aplasia del timo, hipoparatiroidismo congénito y anomalías faciales (10); con posterioridad, se amplió el espectro clínico en defectos cardíacos congénitos (11).

Shprintzen et al (12) describen en el año 1978 el **síndrome velo-cardio-facial**, consistente en características anomalías faciales, alteraciones cardiovasculares, fisura palatina y anomalías del aprendizaje. (Tabla II)

TABLA I

FENOTIPO DE LA TRISOMIA 22

- Debilidad mental profunda
- Hipotrofia pondoestatural
- Dismorfia craneofacial
  - micrognatia
  - orejas grandes en rotación posterior
  - tubérculos o sinus preauriculares
  - philtrum largo y profundo
- Cardiopatía congénita
- Otras malformaciones

TABLA II

FENOTIPO DEL SINDROME VELO-CARDIO-FACIAL

- Debilidad mental moderada
- Retraso del aprendizaje
- Dismorfia craneofacial
  - Retrognatia
  - Fisura palatina
  - Facies alargada en sentido vertical
  - Microcefalia
  - Faringe hipotónica
  - Anomalías auriculares menores
- Cardiopatía congénita
- Hipotonía
- Otras (hipoplasia de adenoides/amidgalas, hipocalcemia, hipoplasia del timo)

Con posterioridad, se demostró que más del 90% de los pacientes con síndrome de DiGeorge y el 75% de los afectados de síndrome velo-cardio-facial presentan **microdelecciones 22q11.2** (13). Esta anomalía cromosómica también se ha encontrado en pacientes con el síndrome facio-troncal (14), síndrome cardio-facial (15), asociación malformativa CHARGE (16) y síndrome de Opitz (17). Actualmente se especula que estos fenotipos diferentes podrían deberse a una haploinsuficiencia cromosómica por una probable afectación cromatínica mediadora de la expresión génica (18). En el caso de los síndromes de DiGeorge/velo-cardio-facial se han descrito hasta 5 regiones críticas dentro del locus 22q11.2. Ambas entidades fueron previamente denominadas síndrome CATCH22, recordando los datos clínicos de estos pacientes (Tabla III).

TABLA III

<p>SINDROME CATCH 22 MICRODELECCION 22q11.2</p> <p>Cardiac malformation Abnormal facies Thymic hypoplasia Cleft palate Hypocalcaemia</p> <p>Mejor    DG/VCF</p> <p>DG = DiGeorge ( &gt; 90% ) VCF = Velo-Cardio-Facial ( &gt; 75% )</p>
---

En el momento presente se reconocen, al menos, los siguientes síndromes hereditarios asociados a la microdelección 22q11.2:

- síndrome del “ojo de gato” (MIM 115470)
- síndrome velo-cardio-facial (MIM 192430)
- síndrome de DiGeorge (MIM 188400).

Otras regiones del cromosoma 22 asociadas con enfermedades humanas son el locus de la susceptibilidad a la **esquizofrenia** y las secuencias que se asocian con la **ataxia 10 espino cerebelosa** (SCA10). También se han relacionado con el cromosoma 22 otros procesos malignos, como el cáncer de mama, sarcoma de Ewing, meningioma y neurofibroblastoma. (1).

En conclusión, el conocimiento de más del 97% de las unidades del ADN cromosómico 22 es la consecuencia de un amplio estudio colaborativo en el que han intervenido investigadores de la Universidad de Oklahoma (EEUU), del Centro Sanger (Inglaterra) y de la Universidad de Keio (Japón), así como de las Universidades de Washington, St. Louis, Pennsylvania, Instituto Tecnológico de California y Departamento de Medicina Molecular del Hospital Karolinska de Estocolmo. Se trata del primer fruto decisivo del Proyecto Genoma Humano.

A lo largo del siglo XXI, una vez secuenciado todo el genoma humano, es decir, identificadas y colocadas en perfecto orden las bases de ADN, los científicos procederán a “leerlas” para descifrar la estructura y funcionamiento de nuestros genes. Entonces será posible diseñar fármacos y utilizar terapias génicas que reemplacen a los genes defectuosos del organismo humano que, causan miles de enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dunham I, Shimizu N, Roe BA: *Chisoe S et al. The DNA sequence of human chromosome 22*. Nature 1999;402:489-495.
2. Martín Municio A: *La primera página del genoma*. ABC 1999, 2 de diciembre, p3.
3. Nowell PC, Hungerford DA: *Chromosome studies of normal and leukaemic human leukocytes*. J Natl Cancer Inst 1960;25:85-109.
4. Daley GQ, Van Etten RA: *Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome*. Science 1990;247:824-830.
5. Rowley JD. *Leukemias: Lymphomas, and Other Related Disorders*. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE (eds). “Principles and Practice of Medical Genetics”. 3th ed . Vol II, New York: Churchill Livingstone 1996;76:1687-1701.
6. Hsu LYF, Shapiro LR, Gertner M, Lieber E, Hirschhorn K: *Trisomy 22: a clinical entity*. J Pediatr 1971;79:12-19.
7. Bueno M, del Amo A, García-Fuentes M, Delgado A: *Trisomía G (?) en un paciente no mongólico*. Rev Esp Pediatr 1969;25:395-403.
8. Bueno M, Bueno I, Pérez-González JM, Olivares JL, Ventura P, Sarría A: *Trisomía 22: aportación de un nuevo caso*. Pediatría 1982;2/6:543-548.
9. Bueno I, Pérez-González JM, Ventura P, Bueno M, Ramos FJ: *Apport d’ouvel cas de trisomie partielle 22 d’origin maternelle. Seiziemes Journées du Club Européen de Conseil Génétique*. Zaragoza, septiembre, 1970.
10. DiGeorge AM: *A new concept of the cellular basis of immunity (discussion)*. J Pediatr 1965;67:907-908.
11. Lischner HW: *DiGeorge syndrome (s)*. J Pediatr 1972;81:1042-1044.
12. Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D, Wolford L: *The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis*. Pediatrics 1981;67:167-172.

13. Borgman S, Luhmer I, Arslan-Kirchner M, Kallfelz H-C, Schmidtke J: *A search for chromosome 22q11.2 deletions in a series of 176 consecutively catheterized patients with congenital heart disease: no evidence for deletions in non-syndromic patients.* Eur J Pediatr 1999;158:958-963.
14. Burn J, Takao A, Wilson D, Cross I, Momma K, Wadey et al.: *Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11.* J Med Genet 1993;30:82-824.
15. Giannotti A, Digilio MC, Marino B, Mingarelli R, Dallapiccola B: *Cayler cardio-facial syndrome and del 22q11: part of the CATCH 22 phenotype.* Am J Med Genet 1994;53:303-304.
16. Emanuel BS, Budarf ML, Sellinger B, Goldmuntz E, Driscoll DA: *Detection of microdeletions of 22q11.2 with fluorescence in situ hybridization (FISH): Diagnosis of DiGeorge syndrome (DGS), velo-cardio-facial (VCF) syndrome, CHAR-GE association and conotruncal cardiac malformations.* Am J Hum Genet 1992;51:A3,1.
17. McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Bason L, Christensen K, Lynch D, Sullivan K et al.: *Autosomal dominant "Opitz" GBBB syndrome due to a 22q11.2 deletion.* Am J Genet 1995;59:103-113.
18. Amati F, Conti E, Novelli A, Bengala M, Digilio MC, Marino B et al.: *Atypical deletions suggest five 22q11.2 critical regions related to the DiGeorge /velo-cardio-facial syndrome.* Eur J Hum Genet 1999;7:903-909.