

Tema de reflexión

El proyecto del genoma humanoFabio Salamanca Gómez¹¹Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Tomando en consideración que algunos términos que se utilizan con frecuencia en genética no son del conocimiento general, considero de utilidad iniciar con algunas definiciones pertinentes. **Fenotipo** es la totalidad de la naturaleza física, clínica, bioquímica y fisiológica de un individuo tal como está determinada por su genotipo y el ambiente dentro del cual se desarrolla. **Genotipo** es el conjunto de genes que posee un individuo. **Genoma** todos los genes existentes en los cromosomas de un sujeto. **Haploide**, número de cromosomas de un progenitor, el número normal es de 23. **Disomía**, cuando los dos cromosomas de un par provienen de un mismo progenitor. **Impronta**, la transmisión diferencial de un carácter, según el progenitor del que provenga. **Trisomía**, presencia de un cromosoma adicional, como en el síndrome de Down. **PCR** reacción en cadena de la polimerasa que amplifica o duplica un segmento de material genético. **Endonucleasas** enzimas de restricción que fragmentan o rompen el ADN en sitios específicos de reconocimiento. Ampliación de estos conceptos pueden encontrarse en el libro *Citogenética Humana. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas*, Salamanca F. Editorial Médica Panamericana, 1990

Los avances recientes en la investigación en el área de Genética Humana han permitido el advenimiento, justo en los albores del próximo milenio, de una nueva era que revolucionará la práctica profesional médica.

En una centuria, marcada desde su inicio es por el redescubrimiento de las leyes de Mendel, se ha pasado del análisis de la segregación de las características fenotípicas en los árboles genealógicos, al conocimiento íntimo de la secuencia de los 3.500 millones de bases nitrogenadas que conforman nuestra individualidad genética.

El tránsito ha sido prodigioso desde las cuidadosas descripciones clínicas iniciales de los síndromes malformativos y el reconocimiento de los efectos devastadores de los agentes teratogénicos, al diagnóstico de los errores innatos del metabolismo, a la identificación de las aberraciones numéricas y estructurales cromosómicas, al establecimiento de nuevos mecanismos no clásicos de herencia, como las disomías y la impronta genómica, y finalmente, al descubrimiento de genes involucrados en la aparición del cáncer y de aquellos que tienen notable influencia en nuestro comportamiento.

Estos logros no implican una visión forzosamente reduccionista ni alientan la resurrección de teorías deterministas. Por el contrario, confirman y subrayan el hecho incontrastable de que somos el resultado de una constante y sutil interacción entre los genes, que nos hacen únicos, y del medio ambiente en el que éstos deben funcionar.

Las herramientas metodológicas desarrolladas en los últimos años permiten conocer, cada vez con mayor precisión, ese substrato biológico que hemos recibido de nuestros progenitores.

Esta hazaña no hubiera sido posible sin el desarrollo de las técnicas citogenéticas, sin el descubrimiento de las enzimas de restricción o endonucleasas, sin el invaluable apoyo de la amplificación del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), sin la construcción de cromosomas artificiales de levadura y de cromosomas bacterianos, sin el desarrollo de metodologías automatizadas de secuenciación y de modernos y sofisticados programas de computación, y sin la voluntad y decisión científica y política de llevar a cabo el programa más ambicioso de la ciencia contemporánea como lo es el Proyecto del Genoma Humano.

Este proyecto multinacional, iniciado en 1990, fue programado originalmente para concluirse en el año 2005, pero gracias a los sorprendentes avances de los últimos años, está a punto de alcanzar su primera publicación en el verano del presente año.

Su ambicioso objetivo consiste en establecer la secuencia de los 32,500 millones de bases nitrogenadas que constituyen nuestro genoma haploide y conocer la localización cromosómica de los cerca de 100.000 genes presentes en cada una de nuestras células.

Paralelamente se establecieron programas para conocer la secuencia de los genomas de otros organismos. El primero, secuenciado en 1995, fue el genoma del *Hemophilus influenzae* con una longitud de 1,830 kilobases (kb). Posteriormente, entre otros, el *Helicobacter pylori* con 1,667 kb, el *Escherichia coli* con 4,639 kb, el *Treponema pallidum* con 1,138 kb, el *Mycobacterium tuberculosis* con 4,411 kb, el *Saccharomyces cerevisiae* de 12 Megabases (Mb), el *Caenorhabditis elegans* de 97 Mb, y en el mes de marzo del presente año, el de la *Drosophila melanogaster* de 170 Mb. Hay también

notables avances en la secuenciación del genoma del ratón.

En el mes de diciembre del año anterior se ha conocido el primer cromosoma humano secuenciado, el acrocéntrico número 22, que tiene genes relacionados con la leucemia, con malformaciones congénitas y con la predisposición a la esquizofrenia. En mayo del año en curso se ha publicado la secuenciación del cromosoma 21, relacionado con el síndrome de Down, con la hemocistinuria y con la Enfermedad de Alzheimer. Así mismo están por publicarse las secuencias de los cromosomas 5,16 y 19.

Debe advertirse que estas secuencias han sido publicadas afortunadamente por el consorcio público del proyecto del genoma humano, que difunde libremente la información a medida que se va generando y que se opone, en forma categórica, a la pretensión de una compañía privada interesada en patentar los genes, que son patrimonio de la humanidad.

Al completarse la secuencia de los genes humanos no sólo se podrán conocer sus mutaciones sino también la amplísima gama de polimorfismos o variantes genéticas que explican, en gran parte, cómo respondemos de manera única a las diferentes influencias nocivas ambientales y a la administración de los distintos medicamentos. Este es el campo de la farmacogenética.

Se está entonces en posibilidad de llevar a cabo, por primera vez en la historia de la Medicina, el diagnóstico presintomático, es decir, reconocer con mucha anticipación al cuadro florido de las manifestaciones clínicas, a quienes han recibido el gen normal o el gen mutado, y de administrar en forma completamente individualizada, el medicamento en las dosis adecuadas y óptimas, según el metabolismo, y por lo mismo, el genoma de cada paciente.

Se abre así un nuevo capítulo en el enfoque preventivo del ejercicio médico, que ha permitido ya el desarrollo del campo

de la epidemiología molecular. En vez de llevar a cabo las medidas preventivas en forma indiscriminada sobre toda la población, éstas se centrarán ahora sobre los sujetos identificados como genéticamente susceptibles.

El diagnóstico presintomático tiene muy importantes implicaciones éticas, legales y sociales, particularmente en aquellas enfermedades gravemente limitantes, que carecen actualmente de tratamiento, como la corea de Huntington o la enfermedad de Alzheimer. Si no se mantiene la estricta confidencialidad de la información el sujeto puede verse obligado a enfrentar graves dificultades para conseguir un empleo, ganar un ascenso y obtener un seguro. Además, debe respetarse el libre albedrío para someterse o no a la prueba diagnóstica. También se ha logrado ampliar considerablemente el horizonte de las pruebas diagnósticas prenatales en aquellas parejas a riesgo de tener un producto afectado con un grave padecimiento genético. Aquí, de nueva cuenta, es fundamental considerar los aspectos éticos y legales del diagnóstico temprano *in útero*.

El campo más promisorio, sin embargo, es el de la terapia génica que por primera vez ofrece, al utilizar las técnicas de la manipulación genética, una terapia racional para los padecimientos de índole hereditaria. Ya se cuenta con resultados alentadores tanto experimentalmente como en el tratamiento directo de pacientes.

Nuestro país debe prepararse para ofrecer a la población todas las enormes ventajas y para afrontar los formidables retos que implica la Medicina Genómica. Es apremiante incrementar en forma importante el apoyo a la investigación en este campo, reforzar los programas de formación de recursos humanos de alto nivel, actualizar los programas de genética del pregrado y del bachillerato, y desarrollar tareas de educación y difusión de este conocimiento en la población general.