

El proyecto del genoma humano. Nuevas herramientas para el abordaje de la salud del presente y del futuro

Rosa Laura Cornejo Roldán,¹ Dolores Saavedra Ontiveros²

RESUMEN

Desde hace poco más de una década, la evolución en el conocimiento sobre el genoma humano ha revolucionado una serie de paradigmas existentes en el área de la Biología Humana, obviamente incluidas las ciencias relacionadas con la salud. Al verse modificada la situación epidemiológica de ciertas enfermedades nos ha permitido indagar acerca de algunos otros aspectos como son: las bases moleculares del proceso salud-enfermedad. Por lo anterior la trascendencia en la obtención y aplicación del conocimiento acerca de la constitución del genoma humano. Si bien, éste nos permitirá entender la constitución y función molecular de un individuo, también nos dará la pauta para generar nuevas técnicas terapéuticas e incluso cuáles son los factores externos y cómo se interrelacionan con los genes. Luego entonces, los profesionales de la salud les damos la bienvenida al mundo del conocimiento sobre el genoma humano que se abre ante nosotros.

Palabras clave: Genética, proyecto del genoma humano, enfermedades genéticas, biología molecular, ácido desoxirribonucleico (ADN).

El conocimiento acerca del genoma humano ha revolucionado una serie de paradigmas existentes sobre los conceptos que biológicamente tienen impacto en el proceso salud-enfermedad.

La mayoría de las enfermedades hereditarias son raras, pero tomadas en conjunto, cada una de las más

ABSTRACT

Since ten years ago, the human genome Knowledge has been evaluated. This has modified a series of previous paradigm already Seattle in the Human Biology area, including the health sciences, obviously. Because we have been observe a transition in the epidemiological situation of diverse human diseases, we are encouraged to seek on other aspects of them, molecular bases in the health-disease processes. As result, it is transcendental to obtain and apply the knowledge above the human genome's molecular structure and function. If so, we will give me the opportunity to understand the address to develop new therapeutic techniques, we will be also able to know the external factors and its relation with the gene. Welcome to human genome world!

Key words: Genetics, human genome project, genetic diseases, molecular biology, deoxyribonucleic acid (DNA).

de tres mil conocidas hasta hoy, son el resultado de la alteración de uno o varios genes cuyo efecto es la afección de millones de vidas sanas y productivas. Hoy poco se puede hacer para tratar dichas enfermedades; sin embargo, uno de los objetivos primordiales del proyecto del genoma humano, al estudiar la estructura y caracterizar las alteraciones moleculares o mutaciones de los genes, es conocer las bases moleculares de dichas enfermedades. Por ejemplo, el progreso en el entendimiento de las causas y mecanismo de producción del cáncer, ha permitido el descubrimiento de genes íntimamente relacionados con esta patología y así orientar su terapéutica.

Actualmente el panorama de Salud en México se encuentra bajo la llamada "Transición Epidemiológi-

¹ Investigadora Asociada "A".

² Directora de Investigación.

Hospital General "Dr. Manuel Gea González" Secretaría de Salud.

Correspondencia:

Dra. Dolores Saavedra Ontiveros.

Directora de Investigación. Hospital General "Dr. Manuel G. G."
Calzada de Tlalpan 4800. México, D.F. Tel. 56-66-60-21.

ca", lo cual significa que las enfermedades "infecto-contagiosas" y la desnutrición, que se encontraban como las principales causas de mortalidad, han disminuido, habiendo dado lugar al aumento en la presentación de las enfermedades conocidas como "crónico-degenerativas", que son las responsables, al igual que en los países desarrollados, de la mayor cantidad de procesos morbosos con los que se enfrentan los equipos de Salud.

En base a estas características epidemiológicas de la Salud, se creó en los Estados Unidos de Norteamérica, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI), para coordinar las investigaciones que en esta materia se desarrollan a lo largo y ancho del mundo.

El día 26 de junio de 2000, en una conferencia de prensa simultánea, los presidentes de los Estados Unidos, Bill Clinton y de la Gran Bretaña, Toni Blair, dieron una gran noticia: "Se ha completado el genoma humano en un 97%". Desde entonces, éste ha sido un tema de gran actualidad.

Poco se sabe de lo que realmente significa este anuncio, que no es sinónimo de un descubrimiento, porque el conocimiento del genoma humano se debe al trabajo de muchas personas, a lo largo de más de 10 años. En esta tarea han participado científicos de todo el mundo: biólogos moleculares, bioquímicos, físicos, ingenieros en computación, matemáticos, médicos, etc., principalmente de los Estados Unidos, de la Comunidad Europea y de Japón. El trabajo se había planeado para concluirlo en el 2005, pero dado el avance tecnológico en la materia, se aceleró el proceso.

Otro de los objetivos del proyecto del genoma humano ha sido el equipar a los investigadores con técnicas biomédicas para la investigación de los genes en forma rápida y a bajo costo. Una vez que los genes hayan sido reconocidos y aislados, entonces los investigadores podrán iniciar el reconocimiento de los errores genéticos que dan como resultado una enfermedad. Sólo esta información puede proveer nuevas alternativas de tratamiento que incluyan la cura total para muchas enfermedades, sufridas por quienes, sin ello, tienen pocas esperanzas. Al estudiar cómo trabajan los genes, se desarrollará un entendimiento íntimo de los procesos biológicos, de como, a partir de una sola célula, se desarrolla un individuo completo.

Asimismo, el desarrollo del proyecto del genoma humano ha aportado a los científicos nuevas herra-

mientas en el entendimiento de las bases moleculares de otras enfermedades devastadoras como la esquizofrenia, el alcoholismo, la depresión maníaca y otras adicciones. Es necesario mencionar que diversas mutaciones génicas también se ven involucradas en muchas de las patologías actualmente más comunes, como las enfermedades cardíacas, la diabetes, las enfermedades del sistema inmune, las enfermedades mentales y los defectos al nacimiento, entre otras, cuyas manifestaciones clínicas son el resultado de la interacción compleja entre genes y factores medioambientales, ya que los genes no sólo determinan nuestra apariencia, sino también en muchos casos, las enfermedades que padeceremos.

Entonces, una vez que el gen se haya localizado y se conozca su secuencia, los científicos podrán determinar la proteína que el gen es responsable de producir y encontrar la función de ésta en los procesos biológicos de un individuo. Éste es el primer paso en el entendimiento de los mecanismos de las enfermedades genéticas, para que finalmente, sea posible tratar dichas enfermedades, al corregir errores en el propio gen o reemplazar su proteína anormal con la normal.

Como sabemos, nuestro cuerpo está compuesto principalmente de proteínas, cerca de cien mil clases diferentes, que varían ampliamente en tamaño y función. La mayoría de las proteínas son enzimas, que pueden regular la actividad de las reacciones químicas en las células y que producen energía o sustancias químicas necesarias para el organismo: otras proteínas, semejantes a las de las membranas, tejido conectivo y fibras musculares, aportan soporte estructural; finalmente, otras proteínas tales como las hormonas regulan un amplio rango de actividades biológicas, incluyendo el crecimiento, el metabolismo, la reproducción celular, la respuesta al estrés y a otros factores medio ambientales.

Debemos recordar que cada una de los varios trillones de células que conforman el organismo humano, tiene una copia completa del genoma humano (todos los genes que constituyen las órdenes para formar a un hombre o a una mujer). Estas instrucciones, contenidas dentro de nuestras células, tienen un lenguaje químico, ya que están conformados por el ADN o ácido desoxirribonucleico, cuyo alfabeto consta de cuatro letras A, C, G y T, letras que representan a cada una de las cuatro bases nitrogenadas (nucleótidos): adenina, citocina, guanina y timina, respectivamente. Se ha calculado que exis-

ten aproximadamente tres billones de estas bases nitrogenadas, las que conforman los aproximadamente cien mil genes que caracterizan al ser humano, contenidos en sus 46 cromosomas.

La función de los genes es instruir a las células para ensamblar cadenas de aminoácidos y conformar una proteína y, para que una proteína funcione adecuadamente, su cadena de aminoácidos debe haber sido ensamblada adecuadamente. Si un solo nucleótido de la secuencia de un gen está cambiado, el proceso de construcción proteínica puede ser distorsionado parcial o totalmente. Por tal motivo, el conocimiento de la secuencia de las bases nitrogenadas a lo largo de la gran cadena de DNA es tan importante. Un gen humano típico puede contener cientos de miles de cada uno de los cuatro nucleótidos, juntos y en un orden preciso. Por lo tanto, la secuenciación del ADN ayuda a los científicos a entender la anatomía de un gen y determinar así cual parte hace que el gen se exprese para producir una proteína normal. Un gen consiste de dos partes básicamente: secuencias de DNA que codifican parte de una proteína, que se denominan exones, éstos generalmente no contienen secuencias repetidas de determinadas bases nitrogenadas ya que frecuentemente son secuencias únicas; y la otra parte, está constituida por componentes más comunes, no codificadores, que se denominan intrones con un contenido más repetitivo de bases nitrogenadas y cuya función aún no está completamente entendida.

Podemos considerar que existen tres tipos de ADN: 1) de secuencia única o región codificadora de los genes; 2) medianamente repetitivo o región no codificadora de los genes; y 3) altamente repetitivo, que forma algunas estructuras en los cromosomas y cuyas funciones han sido reconocidas recientemente. El DNA repetitivo ha sido relacionado con la evolución filogenética y en particular, con la evolución humana.

En los cromosomas, los genes se encuentran en pares (alelos) y ocupan sitios iguales (locus) en cromosomas homólogos, estos últimos, de origen paterno uno, y de origen materno el otro. Si en ambos cromosomas los alelos son iguales, se denomina homocigoto para ese gen al individuo que los posee y si son diferentes, heterocigoto. El gen que se expresa en el heterocigoto se llama dominante, mientras que el recesivo sólo se expresa en estado homocigoto (ambos genes iguales). Si en un heterocigoto se expresan ambos genes, se denominan codominantes.

Para estudiar los genes se debe aislar el ADN y debido a que las células humanas ordinariamente no sobreviven por un largo tiempo bajo condiciones de laboratorio, los científicos han tenido que inventar formas para conservarlas vivas el tiempo suficiente para realizar estudios detallados dentro de las células. Ya que todas las células del cuerpo contienen la misma información genética, casi cualquier célula puede ser utilizada como fuente de ADN. Las células blancas tipo linfocitos son las más comúnmente usadas debido a su fácil obtención en una muestra sanguínea, para tener células el mayor tiempo posible en el laboratorio, los científicos infectan linfocitos en el tubo de ensaye con un virus común, conocido como EBV. Este virus, que es el causante de mononucleosis, interrumpe el ciclo de la vida normal, así que literalmente se desconoce el momento en que muere la célula. Las células inmortalizadas por el EBV crecen y se dividen indefinidamente en cultivos de laboratorio, aportando a los investigadores cantidades ilimitadas de ADN para estudios genéticos.

Uno de los procesos mediante el cual se ha completado el mapeo genético, es el establecimiento de marcadores sobre cada uno de los veintitrés pares de cromosomas humanos, de tal manera que los cazadores de genes puedan trabajar sobre sectores pequeños y más claramente definidos en su búsqueda de genes. Ya que las características humanas no pueden ser analizadas a través de experimentos en la descendencia, la mayoría de los mapas genéticos estructurados mediante este proceso están basados en estudios moleculares en diversas familias específicas en las que se ha observado la transmisión de una determinada enfermedad. La ligera diferencia entre dos personas radica en sólo dos a diez millones de bases nucleotídicas, una cantidad cercana al 1% o menos, del total de ADN. Debido a esta pequeña diferencia en la variación de persona a persona, no importa de quien provenga el genoma, puesto que será el conjunto de genes que caracterizan como especie a los seres humanos. Este mapa completo será la referencia a lo que los investigadores compararán el ADN tomado de una persona en particular, buscando por genes específicos que confieran ciertas características o produzcan algunas enfermedades. Aunque el contenido genético de un sitio específico pueda cambiar ligeramente de persona a persona, la localización del sitio será el mismo, en cada genoma de las diferentes personas.

Por lo anterior, los investigadores habían tenido que utilizar familias existentes para desarrollar mapas de ligamiento y localizar los genes. Estudiando qué tan frecuente se presenta la enfermedad y otras características que se heredan juntas, por varias generaciones, los científicos han podido localizar algunos genes en los cromosomas. Sin embargo, sólo los genes responsables para características físicas realmente visibles, pudieron ser mapeados por ligamiento génico. Lo anterior limitó severamente la cantidad de detalles sobre el mapa humano. Actualmente, se cuenta con nuevas herramientas en biología molecular para la construcción de mapas cromosómicos, a través de la utilización de marcadores o segmentos únicos de ADN, que pueden ser seguidos de una generación a otra, como marcas en un mapa. Tales marcadores de ADN, generalmente no juegan un papel en la enfermedad, sino más bien actúan como señales dirigidas hacia la identificación de la localización de un gen enfermo en particular, el cual por sí mismo no podría ser fácilmente identificado.

Un segundo proceso para obtener el mapa del genoma humano, es el mapa físico. Existen muchos tipos de mapas físicos, que muestran diferente clase de detalle o resolución. El mapa con más alta resolución de genes o marcadores sobre los cromosomas, mide el número de bases de ADN entre ellos. La mayor utilidad de un mapa físico recae sobre técnicas que, a través de enzimas de restricción, cortan cromosomas en pequeños fragmentos de ADN. Usando varios métodos ingeniosos, estas piezas de ADN, clonadas, pueden ser realineadas en el orden en el cual ocurrieron originalmente sobre los cromosomas. Conociendo cuales piezas están cerca una de otra, se construye un mapa que muestra su localización sobre el cromosoma. Las piezas, entonces, pueden ser usadas para otros estudios tales como el hallazgo de genes o la secuenciación de ADN. Para construir estos mapas eficientemente, a los científicos les gusta detallar mapas con la menor cantidad de piezas posibles y disminuyendo hasta lo menos posible la distancia entre ellas. Igual que los rompecabezas, los mapas con menos número de piezas son más fáciles que aquellos con gran cantidad de piezas; sin embargo, recientemente se han desarrollado métodos para aislar y clonar grandes cantidades de piezas de ADN, las cuales han podido hacer posible el mapeo de todos los cromosomas.

Una vez que los genes han sido localizados, el siguiente paso es determinar su secuencia y el orden de

sus bases nucleotídicas. Para tal efecto, se han desarrollado procedimientos químicos elaborados y recientemente máquinas que han permitido identificar de forma automática las secuencias en el ADN genómico. La secuenciación del ADN genómico humano ha sido costosa e intensivamente laboriosa, pero ya se ha completado en un 97%. El gen humano más largo secuenciado hasta ahora, es una cadena de sesenta y seis mil cuatrocientos noventa y cinco nucleótidos que constituyen el gen de la hormona de crecimiento. Una de las aplicaciones acerca de este conocimiento ha hecho factible reproducir la hormona en el laboratorio, generando un medicamento disponible comercialmente, hormona de crecimiento biosintética, que es administrada a pacientes con deficiencia natural de esta sustancia, evitando así la totalidad de las anomalías en el crecimiento que se presentan cuando falta esta hormona. Otros medicamentos hechos con tecnología biogenética, incluyen el interferón, la eritropoyetina y la insulina, entre otros.

El caso de la insulina, indispensable para los diabéticos tipo I, es otra proteína que se ha podido producir por técnicas de biología molecular, y en donde después de haber secuenciado el gen, éste se clonó y se insertó en una bacteria (*E. coli*) de donde se está obteniendo insulina humana, la cual tiene menor antigenicidad que la insulina porcina que hasta hace poco se aplicaba a los diabéticos. Este es sólo un ejemplo de la revolución médica que traerá aparejada la "terapia génica", cuando un gen sea reconocido, clonado e insertado al organismo deficiente. Este procedimiento, se está realizando de manera experimental en los países desarrollados y será la terapéutica empleada de rutina para la mayoría de los padecimientos dentro de algunos años.

Sin embargo, a pesar del conocimiento casi total del mapa genético, y a pesar que ya sabemos cómo está constituido nuestro material hereditario, aún dista mucho el entendimiento de la función de todos y cada uno de los genes dentro del ciclo biológico del ser humano. Así, el proyecto del genoma humano ha implicado un enorme esfuerzo de muchos centros de investigación, quienes han estudiado sólo porciones de un cromosoma, de tal manera que el mapa completo para un solo cromosoma ha sido derivado de muestras colectadas de varias personas no relacionadas, por investigadores de muchos laboratorios diferentes; de esta forma también los genes anormales han sido descritos por diferentes laboratorios

localizados alrededor del mundo. En México existen diversos grupos que emplean técnicas de biología molecular para el estudio de enfermedades particularmente frecuentes o graves que aquejan a nuestra población, tales como la fibrosis quística, la distrofia muscular tipo Duchene, el mal de Alzheimer, algunas craneosinostosis, etc.

Si bien se conoce el papel que los genes tienen en la etiopatogenia de enfermedades como las anteriormente señaladas, no se había visualizado un enfoque curativo real, sino sólo el control sintomático de ellas. Es por ello, que los conocimientos generados en el desarrollo del proyecto del genoma humano han revolucionado el conocimiento en general, pero en particular a la medicina, ya que como se mencionó anteriormente se podrá en un futuro no muy lejano reemplazar el gen anormal o su producto, por un gen o una proteína normal.

Para llegar a la terapia génica, se habrá de contar con métodos de diagnóstico molecular de las enfermedades, incluso en estado presintomático. Como ejemplo, es la enfermedad de Alzheimer, que aparece en la quinta o sexta década de la vida, existe la posibilidad de diagnosticarla si se posee el gen muchos años antes de que inicie la enfermedad. Es importante mejorar estos métodos de diagnóstico molecular a fin de realizarlos prenatalmente, o mejor aún, preconcepcionalmente.

Sin embargo, conforme avanzan los adelantos científicos, se especula sobre las expectativas que estos conocimientos han generado y sobre lo que se debe plantear a futuro.

Ante este cúmulo de conocimientos es inevitable pensar ¿Hasta dónde debemos llegar? ¿Existe un límite para el uso de la biotecnología en ingeniería genética? La respuesta es incierta, pero el límite es el beneficio del ser humano.

De la misma forma que se ha estudiado el genoma humano, existen grupos de investigadores analizando los genomas de otros seres vivos, tanto para encontrar similitud con los genes humanos y develar el gran misterio de la evolución, como para conocer las características propias de dicha especie a fin de mejorarla y emplearla en beneficio también del ser humano. De esta forma se han obtenido vegetales resistentes a plagas y ganados con mayor calidad alimenticia. Una de las técnicas utilizadas para ello ha sido la manipulación de los genes y la sustitución o agregación de un gen de otra especie que les confiere ciertas características, de ahí se

derivan los alimentos transgénicos que tanto temor producen. Cabe señalar que el DNA de los alimentos que ingerimos, no es incorporado a nuestro genoma, sino que tomamos los elementos necesarios y eliminamos el resto, sean transgénicos o no.

Es por ello que se ha planteado un nuevo cuestionamiento: ¿A quién le pertenecen todos los aspectos concernientes con el genoma? ¿A la humanidad! Afortunadamente la UNESCO lo ha declarado así.

Mientras que existen pocas diferencias físicas de persona a persona, en la mayoría de sus órganos, las características clave son las mismas; así, aunque los seres humanos sean diferentes uno de otro, son realmente muy similares en la mayoría de sus peculiaridades biológicas. Esto es lo que nos hace ser humanos. Por lo anterior, el mapa del genoma humano puede estar basado en información colectada de muchas personas diferentes y la mayoría de la información en este mapa, le pertenece a cada uno.

Por otro lado, existe el derecho de saber que mutaciones tenemos y que enfermedades vamos a desarrollar, pero también existe el derecho de no saber. Debe existir la libertad para tener el conocimiento de su propio genoma y la confidencialidad de éste en relación a no establecer diferencias entre los individuos por razón de su contenido genético.

Hasta ahora se presenta en la población el fenómeno de panmixia, es decir, la misma probabilidad de que un gen sea transmitido a la siguiente generación, existiendo sólo selección natural de aquellos genes que confieren ventaja selectiva. Sin embargo, al identificarse la presencia de algunos genes, podrá haber selección positiva o negativa de ellos. Podrá así mismo, haber discriminación hacia la persona que los posea o restricciones por parte de las compañías aseguradoras o de los generadores de trabajo. Así, por ejemplo, el descendiente de un paciente con mal de Alzheimer podrá optar por hacerse el diagnóstico molecular de la enfermedad, pero de ninguna manera deberá ser condicionante para la obtención de un puesto laboral o de un seguro médico. Lo mismo aplica para otras enfermedades aún más comunes.

Para evitar éste y otros muchos conflictos que podrían plantearse, paralelamente al desarrollo científico se ha formado un Comité Ético Multinacional que vigile la aplicación de la biotecnología y de la ingeniería genética en los seres humanos, auspiciado por la UNESCO. Sin embargo, el desarrollo de la ética es más lento que el desarrollo de la ciencia y no existe

aún legislación al respecto de las técnicas de biología molecular. Recientemente se ha permitido en Inglaterra realizar clonación en humanos, y un científico italiano ha propuesto al parlamento de su país mantener células vivas de todos los recién nacidos, a fin de que si lo requieren, puedan ser fabricados órganos mediante la clonación.

Debemos señalar que se ha solicitado la liberación de la clonación en humanos; es decir, ¿Qué se sugiere mediante esta técnica? ¡Obtener células adultas! ¡Extraer su DNA e injertarlo en un óvulo cuyo núcleo haya sido previamente removido! De tal manera, se obtiene un "huevo" con las características idénticas a la célula que le dio origen, pero al estar expuesto a los inductores existentes en el citoplasma del óvulo, se volverá una célula indiferenciada. Debemos recordar que todas las células de nuestro organismo tienen el mismo ADN y que son los procesos de regulación génica, los que logran la diferenciación celular haciendo que cada célula adquiera sus características y funciones propias. Por un mecanismo inverso, una célula diferenciada puede volverse indiferenciada y totipotencial, de tal forma que podría formar hígado, riñón o corazón, según fuera inducido: de esta forma se contaría, según fuera necesario, con órganos de repuesto para el individuo del cual provino el ADN, con el mismo contenido antigénico, de tal manera que el rechazo al órgano trasplantado que limita este tipo de terapéutica, sería eliminado.

Por lo anterior, debemos observar que existen diversos derroteros que ha abierto el proyecto genoma humano con sus implicaciones estructurales y funcionales sobre el conocimiento de los genes y la aplicación de la tecnología. Es por ello que tenemos que mirar con gratitud los avances científicos realizados hasta ahora, para el conocimiento de nosotros mismos y de nuestras enfermedades y, cuyas aplicaciones no tardaremos en reconocer. Sin embargo, debieran dedicarse más recursos, primordialmente en países como el nuestro, para hacer accesible esta tecnología y promover la investigación en genética humana, cuyos beneficios se traducirán a mediano y largo plazo, en una disminución de los costos de tratamiento de las enfermedades tan comunes y sus complicaciones, tales como la diabetes, la obesidad, las enfermedades vasculares y el cáncer, entre otras.

Por todo lo anterior, debemos regocijarnos con el resto del mundo por los avances del proyecto genoma humano.

REFERENCIAS

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed. New York: Garland; 1994.
2. Eberhard Passarge. *Color Atlas of Genetics*. New York: Thieme; 1995.
3. Lewin B. *Genes VII*. New York: Oxford University Press; 2000.
4. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1994.