

Editorial

Genética, genoma y gineco-obstetricia

Al final del *milenium*, nos encontramos ante el impacto de una verdadera revolución científica y tecnológica; en las ciencias biológicas la cual se traduce claramente en la manera de trabajar y abordar la investigación en la actualidad, lo que ha generado un cambio en todos los sentidos. El avance de las técnicas moleculares, biotecnología ha permitido que su aplicación muestre la gran potencialidad en la obtención de evidencias, las cuales proporcionan una variedad de información sobre las enfermedades que debemos saber tratar. Esto nos lleva a pensar sobre la necesidad de aplicar, con gran prudencia, nuestros conocimientos, sobre el genoma humano y de otros organismos siguiendo en todo momento los principios de una ética médica que se ha ubicado en el contexto de la evolución científica del siglo XXI. Las expectativas que hoy se tienen en las investigaciones sobre las secuencias de los genes humanos y de otros organismos, ha generado grandes promesas en el conocimiento de la constitución genética del individuo. Sin embargo, el papel de la investigación no sólo es localizar la secuencia génica, sino el funcionamiento y los mecanismos que regulan su expresión o represión, lo cual da sentido al desarrollo de una genética funcional y una medicina genómica.

Si nos detenemos a reflexionar acerca de nuestra historia, nuestra familia y nosotros mismos, y analizamos si pudiese existir algún padecimiento que indicara la presencia de un desorden genético, ante tal posibilidad nos angustiaría y en la mayoría de los casos trataríamos de olvidarla o tal vez aceptarla; pero la mayoría de las veces, esto es sólo una apreciación, ya que se requiere la presencia de evidencias que puedan marcar una pauta de explicación y orientación para el presente y el futuro, y en especial, para cuidar la salud en general y en particular la salud reproductiva de la población.

La Gineco-Obstetricia moderna, en donde confluyen la perinatología y la salud reproductiva, se encuentra apoyada por numerosos estudios del genoma humano, que han permitido encontrar respuestas a entidades clínicas antes desconocidas, y ahora perfectamente ubicadas, con lo cual ha sido posible encontrar estrategias para su mejor manejo. Así, algunos problemas médicos como: la genética de la preeclampsia, las pérdidas gestacionales recurrentes, el diagnóstico prenatal, los defectos congénitos, la esterilidad, la diferencia de la farmacogenética por género, y las neoplasias de la mujer, son algunas, entre otras, de las entidades que son orientadas con apoyo genómico.

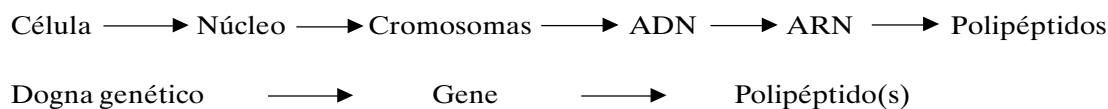
El Proyecto del Genoma Humano se inicia formalmente en 1990, pero años antes, se llevaron a cabo grandes reuniones y esfuerzos para que pudiera ser una realidad. Desde su planeación hace 15 años, los avances tecnológicos se han acelerado y permiten estimar qué será en el año 2003, en que pueda completarse en su totalidad el estudio del genoma, que incluye más de 100 000 genes en el ADN humano, así como el esclarecimiento de la secuencia de por lo menos 3 billones de pares de bases químicas. Para el verano del año 2000, se informa un avance de 66.2% de la secuencia del genoma humano y se espera que el resto se complete para el año 2003.

El proyecto incluye, el mapeo génico, determinación de secuencias, identificación de genes, almacén y análisis de datos y la generación de normas éticas, legales y sociales que permitan el manejo y control prudente del conocimiento en beneficio de la humanidad.

¿QUÉ ES EL GENOMA Y CUÁL SU IMPORTANCIA?

El genoma es todo el ADN de un organismo, que incluye aproximadamente 3 billones de pares de bases. El orden particular de las bases, adenina-timina-citosina-guanina es muy importante, el cual determina la diversidad de los individuos y dicta las características diferenciales del organismo humano y otras especies. La similitud de ciertas secuencias del ADN del genoma no humano, puede servir de modelo para entender la biología humana; sin embargo, se estima que existen de 4 000 a 8 000 distintas poblaciones humanas, por lo que es necesario crear el banco de ADN, o biblioteca genómica que apoye la investigación en relación con la genética de las enfermedades por diversidad étnica-genética y por género, así como de la evolución humana, entre otros tópicos.

Los niveles de organización biológica para el abordaje genético, incluyen:



Así, los niveles de abordaje genético del paciente genético incluyen:

- **Nivel I.** Identificación clínica del paciente que orienta a la presencia de una alteración genética.
- **Nivel II.** Apoyo al diagnóstico clínico con estudios, generales o particulares, de laboratorio y gabinete.
- **Nivel III.** Estudio citogenético-cariotipo (estudio de los cromosomas con técnica habitual, molecular o ambos).
- **Nivel IV.** Estudio del ADN en la búsqueda de secuencias involucradas, con mutaciones conocidas (Southern blot, PCR, RFLP VNTR).
- **Nivel V.** Estudio de ARNm para determinar el mensaje correcto para la síntesis de polipéptidos (Northern blot).
- **Nivel VI.** Estudio de polipéptidos (Western blot)

Conocer las variaciones del ADN entre individuos y sus efectos, puede permitir generar pruebas para identificar individuos portadores de mutaciones, así como establecer el diagnóstico, tratamiento y prevención de las miles de alteraciones genéticas encontradas en el ser humano.

La medicina molecular-genómica, permite implementar herramientas para el diagnóstico, la detección de la predisposición para enfermedades genéticas, la respuesta a fármacos y la posible asignación de terapia génica.

La genética clínica, como una especialidad médica, ha sido apoyada desde hace muchos años en Estados Unidos. Surge en los años sesenta, ante la necesidad de aplicar el conocimiento de la genética humana en las enfermedades y es en 1966 que aparece publicada la primera edición del libro del Dr. Victor McKusick "Mendelian Inheritance in Man", la cual contiene cerca de 1 500 características hereditarias. Para 1994 se informaba sobre la existencia de 6 678 entidades, donde 4 458 son autosómicas dominantes, 1 730 recesivas, 412 ligadas al cromosoma "X", 19 ligadas al "Y" y 59 localizadas en el ADN mitocondrial, actualmente se conocen más de 7 000 entidades.

Entre los antecedentes históricos de importancia podemos citar los siguientes: en 1956, Tijo y Levan informan que el número de cromosomas en el humano es de 46 y no de 48; años más tarde Lejeune, determina que el síndrome de Down presenta 47 cromosomas; una notable contribución



a la genética clínica, la proporciona Mary Lyon, que determinó el comportamiento de la cromatina sexual o cuerpo de Barr, que involucra a uno de los dos cromosomas "X", utilizado como identificador del sexo en atletas, y recién nacidos con genitales ambiguos. De esta manera, el comportamiento del cromosoma "X" es fundamental, tanto en el hombre, como en la mujer, por su participación en el control de la gametogénesis, donde son necesarios los dos "X" (en la mujer para ovular y en el hombre se requiere de un proceso de metilación (o inactivarlo) para la espermatogénesis).

Actualmente, dos de los cromosomas humanos más pequeños, el cromosoma "21" y el "Y", han sido totalmente mapeados. El "Y" tiene 60 millones de pares de bases, David Page y col., en Boston, han caracterizado 196 fragmentos del cromosoma "Y", entre los que se encuentra el gene SRY de brazo corto, fundamental para la diferenciación testicular. En el brazo largo el gene de antiazospermia (AZF) o de espermatogénesis. El cromosoma 21, el más pequeño de los autosomas, completa su estudio en mayo del 2000, el cual representa alrededor del 1-1.5% del genoma humano, se han localizado 127 genes, 96 posibles genes y 59 pseudogenes. Una copia extra de este cromosoma causa el síndrome de Down, que es la causa más frecuente de retraso mental, padecimiento que afecta aproximadamente a 1:700 recién nacidos en México. Catorce mutaciones se han identificado en el cromosoma 21, con patrón monogénico, algunas de las alteraciones clínicas que causan son: la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la homocistinuria, la epilepsia mioclónica progresiva, la holoprocencefalia tipo 1, entre otras.

Los cromosomas 5, 16 y 19, se terminaron de estudiar en abril del 2000. Por su parte, el genoma de *Drosophila*, se completó en marzo del 2000; mientras que el primer cromosoma secuenciado ha sido el "22", concluido en diciembre de 1999.

Uno de los eventos más importantes en la actualidad y vinculado estrechamente con la obstetricia, es el papel funcional no-equivalente del material genético materno y paterno, a través del proceso conocido como impronta genómica (imprinting genómico) la señal diferencial del genoma materno y paterno para el desarrollo, que explica la formación de la mola hidatidiforme, completa como la representación de sólo el material genético paterno, que constituye un androgenote y con ausencia del embrión, lo que permite conocer el papel de los genes paternos en la construcción de la placenta; y por otra parte el ginogenote en el ovario, que constituye la explicación del teratoma ovárico o quiste dermoide. Es así como este proceso genético es regulado por mecanismos de metilación, y cuando se pierde la impronta, se generan patologías como pérdidas gestacionales, neoplasias y alteraciones de la gametogénesis.

Es frecuente que se informen los estudios de "ligamiento" (linkage), donde al conocer la localización de los sitios para genes conocidos, pueden ser estudiados genes que se encuentran cercanos o junto a éstos, en el mismo cromosoma y localizar el sitio anatómico "locus" de estos genes. En otras palabras, el mapeo genético por ligamiento es aplicado actualmente para determinar la forma de transmisión y recombinación de genes que pueden ser ocasionalmente separados, o no, por la recombinación en la producción de gametos.

Áreas de desarrollo y retos actuales

A continuación, se listan las áreas en desarrollo y retos actuales que tienen la genética molecular y celular:

- Papel del ambiente en la expresión génica.
- Preeclampsia.
- Modificación genómica por metilación.
- Efectos de los fármacos en la expresión génica.
- Terapia génica.
- Genética de la longevidad.
- Micronutrientes y genética.
- Prevención de los defectos congénitos.

- Diagnóstico prenatal de las alteraciones genéticas.
- Clonación.
- Genética de la relación feto-placentaria.
- Pérdidas gestacionales de origen genético.
- Genética y cáncer.

Así, hoy por hoy, la genética y la obstetricia moderna, han aportado una gran información sobre los profundos procesos del desarrollo humano, explicando eventos fundamentales en la integración y formación del embrión y el feto así como proporcionar pautas para la detección de enfermedades y sus posibles manejos.

Crear un puente de comunicación, entre el feto y el médico, ha permitido aplicar una serie de herramientas de diagnóstico genético, que permiten obtener información del bienestar fetal o bien de la enfermedad, lo cual genera un nuevo paciente, al que hay que tratar y saber manejar para obtener las mejores condiciones terapéuticas a tiempo y proporcionar una mejor calidad de vida.

Los conocimientos obtenidos del Proyecto del Genoma Humano son ricos pero complejos, su desarrollo es promisorio, lo que culminará en el estudio del genoma completo, lo que permitirá conocer la localización, función, e identificar productos génicos necesarios para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades humanas, en un tiempo muy cercano.

Ricardo García-Cavazos

Subdirector de Investigaciones Biomédicas
Instituto Nacional de Perinatología

BIBLIOGRAFÍA

1. Caskey TC, Lander ES. HUGO Statement on Patenting of DNA Sequences. 1995
2. Maxam AM and Gilbert W. A new method for sequencing DNA. Proc Natl Acad Sci USA 74; 1977: 560.
3. Hayden MR. The New Clinical Genetics: towards the millennium Editorial. Clin Genet 00: 00-00. 1998.
4. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al. The ADN sequence of human chromosome 21. Nature 2000; 405: 311-20.
5. McKusick VA. "The Human Genome Organization : History, Proposes, and Membership" Genomics. 1989; 5: 385-7.
6. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. Baltimore: John Hopkins University Press. 1994.
7. Lyon MF. Epigenetic inheritance in mammals. Trends Genet 1993; 9: 123-8.
8. Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. Hereditas 1956; 42: 1-6.
9. Tilghman SM. The Sins of Fathers and Mothers: Genomics Imprinting in Mammalian Development. Cell 1999; 96: 185-93.
10. Varmuza S, Mann M. Genomic imprinting-defusing the ovarian time bomb. Trends Genet. 1994; 10: 118-23.
11. Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, Vignal A, Morissette J, Millasseau P, et al. A second-generation linkage map of the human genome. Nature 1992; 359: 749-801.