

Plasticidad y Restauración Neurológica

**Volumen
Volume 3**

**Número
Number 1-2**

**Enero-Diciembre
January-December 2004**

Artículo:

Genoma humano. Parte I. Aspectos generales y neurológicos

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Internacional en Pro de la Plasticidad Cerebral, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



Genoma humano. Parte I. Aspectos generales y neurológicos

Francisco Aguilar Rebolledo*

* Departamento de Neurología,
Hospital de Pediatría, Centro
Médico Nacional Siglo XXI.

RESUMEN

En menos de 50 años se ha recorrido el camino desde la identificación de la estructura del ADN hasta la consecución del proyecto genoma humano. Puede ser esto muy rápido al ritmo previsible o, por el contrario muy lento, y medio siglo es un espacio de tiempo muy dilatado, que podría haberse acortado si se hubiera actuado con un plan predeterminado, apoyados por una decisión política y económica, hasta conseguir la secuenciación del genoma del ADN humano. Qué actitud podríamos tomar ante esta molécula de la vida como fue llamada inicialmente. ¿Se debe tratar con gran respeto por ser la estructura portadora de los genes y de la herencia humana, o utilizarla como una molécula química más, que hay que explotar económicamente para bien de la humanidad y para obtener patentes?... lo cual es un riesgo.

El genoma humano debe aportar el bienestar de la humanidad en prevención de la enfermedad y promoción de la salud, como elemento de una medicina preventiva, como los conocimientos recientes en epilepsia donde se ha encontrado una gran influencia de la genética.

PALABRAS CLAVE: Genoma humano, herencia, genes, epilepsia.

ABSTRACT

In less than 50 years the way has been crossed from the identification of the structure of the DNA to the attainment of the human project genome. It can be this very fast to the foreseeable rate or, on the contrary very slow, and means century are a space of time very expanded, that could have shortened if it had been acted with a predetermined plan, supported by a political and economic decision, until obtaining the sequences of the genome of the human DNA. That attitude we could take before this molecule of the life as were called initially. That attitude we could take before this molecule of the life as were called initially. One is due to deal with great respect to be the carrying structure of the genes and the human inheritance, or to use it like a chemical molecule but, that there is to explode economically for good of the humanity and to obtain patents... which is a risk.

The human genome must contribute to the well-being of the humanity in prevention of the disease and promotion of the health, like element of a preventive medicine, the recent knowledge in epilepsy where has been a great influence of the genetics.

KEY WORDS: Human genome, inheritance, genes, epilepsy.

INTRODUCCIÓN

El Proyecto Genoma Humano (PGH) está enclavado en la tradición científica y tecnológica de los países anglosajones. Esa tradición significa la vinculación permanente de la actividad económica y la investigación, entendida ésta como la incesante y obsesiva idea de experimentar, ensayar y errar, todo con el propósito de explorar en el mundo y facilitar el trabajo ancestral del hombre, es decir, obtener el mayor beneficio con el menor esfuerzo.⁽¹⁾

Los tres proyectos tecno-científicos más importantes del siglo XX surgieron de Estados Unidos de Norteamérica: El Proyecto Manhattan de la bomba atómica en 1942, el Proyecto de la Exploración Espacial en 1958 y el más reciente el hecho del Genoma Humano, en 1990, por el Instituto Nacional de Salud (con las siglas en inglés de NIH) y el grupo DOE comandados por James Watson precisamente uno de los descubridores del mismo y ganador del premio Nobel junto con Francis Crick⁽¹⁻³⁾ (Cuadro I).

Cuadro I. Los tres grandes proyectos del siglo XX

- a. Proyecto Manhattan (1942) EUA. La bomba atómica. L.R. Oppenheimer
- b. Proyecto astronáutica. La NASA (1958) EUA. Werner Von Braun.
- c. Proyecto del genoma humano (1990). NIH y Doe EUA. James Watson

Después del fin de la Segunda Guerra Mundial, Estados Unidos se convierte en la economía más poderosa del mundo; el mayor exportador de bienes y servicios.

El antagónico que más se le acerca es la Unión Soviética que militarmente sirve de contrapeso, pero su economía es limitada y casi sin ninguna influencia externa. La extraordinaria actividad económica norteamericana resulta ser el mejor incentivo para el desarrollo y realización de los proyectos científicos y tecnológicos del siglo XX. Los 40 mil doctores en ciencia que se forman al año en Estados Unidos están vinculados con la investigación en física teórica y experimental, biotecnología informática; desarrollo de la industria militar, exploración espacial, alimentos, sociología, antropología, paleontología, geopolítica y todo debido a que la prioridad ética de los países anglosajones, es el trabajo incesante como misión sagrada (ética protestante)^(2,3) y el liderazgo mundial en tecnociencia.

Un poco de historia

El 26 de junio del 2000, los gobiernos de EUA y Gran Bretaña anunciaron al mundo, el primer borrador de la secuenciación total del genoma humano que representan 3.12 giga bases de información genética. Esta gran aventura del conocimiento se conoce como PROYECTO DEL GENO-

MA HUMANO (PGH), en la cual participan los países más avanzados en biotecnología del mundo: EUA, Gran Bretaña, Japón, Francia, Alemania y Canadá.

Un código es un sistema de señales y signos que sirven para enviar mensajes. El código genético es un conjunto de 4 señales moleculares (A) adenina, (G) guanina, (C) citosina y (T) timina. El genoma humano se compone de 3 mil millones de pares de estas bases nitrogenadas (3×10^9) (3 gigabases) que integran el ácido desoxirribonucleico (ADN). El orden de la secuencia de las 4 letras se desconocía hasta la primera mitad de este siglo XX. Sucede que Watson y Crick en 1953 inician la era de la biología molecular con el descubrimiento de la estructura espacial de la molécula de ADN, base química de la herencia (los genes)⁽¹⁻³⁾ (Figura 1).



Figura 1. Representación esquemática y virtual de la doble hélice a 50 años de su descubrimiento.

Todo inició en marzo de 1986, cuando el Departamento de Energía de los EUA (DOE), organizó una reunión en Santa Fe Nuevo México para discutir los planes de la secuenciación del genoma humano.⁽³⁾ Craig Venter, otro de los protagonistas del proyecto nos describe en forma metafórica, que si pudiéramos leer a una velocidad de 10 letras por segundo tardaríamos 11 años en recitar toda la información contenida en el libro del genoma.

Las oficinas del Proyecto del Genoma Humano se establecen en el Instituto Nacional de Salud en 1988 y se nombra a James Watson (codescubridor de la doble hélice de ADN, 1953) como su primer director. Venter en ese entonces trabaja para el NIH e intenta patentar los primeros fragmentos de ADN donados a partir de tejido cerebral; pero Watson se opone y pronuncia su frase célebre: "Máquinas automáticas para seleccionar ADN pueden ser operadas por monos".

Las diferencias con Venter continúan y Watson renuncia al proyecto, sustituyéndolo Francis Collins que ya era famoso por haber donado el primer gen humano de la fibrosis quística, enfermedad muy frecuente en la población caucásica. Craig Venter deja el NIH y funda una empresa privada en Rockville Maryland llamada Instituto para la Investigación del Genoma con el propósito de comercializar los productos de la investigación genómica. Esta empresa se hará famosa con el tiempo y cambiará de nombre al de CELERA GENOMICS.^(1,3)

Los planes del NIH y del DEU (Instituto Nacional de Salud y Departamento de Energía de los EUA), era completar la secuenciación del genoma humano para el 2003; sin embargo, no contaban con que CELERA GENOMICS de Craig Venter, anuncie en enero del 2000, que ha cubierto el 90% del genoma.

En marzo del mismo año la misma empresa privada da la noticia del primer borrador completo del código de códigos. El 26 de junio el presidente Clinton junto con el primer ministro británico Tony Blair convueven al mundo al dar la buena nueva del Genoma Humano totalmente secuenciado, tres años antes de lo previsto.⁽⁴⁾ En la segunda semana de febrero del 2001, se publica en forma simultánea en las revistas Science y en Nature. Por el grupo de Venter y Collins respectivamente, la decodificación completa del genoma humano^(4,5) (Cuadro II).

Noticia que conmovió al mundo científico

En la segunda semana de febrero del 2001 se publica en forma simultánea en las revistas Science y en Nature por el grupo de Venter y Collins respectivamente, la decodificación completa del Genoma Humano.^(4,5)

Fue la culminación de una carrera de alta velocidad en el mundo científico sin precedentes; el grupo de CELERA GENOMICS empresa privada cuyo director es el Dr. Craig Venter, se adelanta por 5 años a lo planeado, utilizando secuenciadores robóticos patentados por su empresa y que obviamente compartió con los institutos de salud del gobierno norteamericano, dirigido por Francis Collins; lo cual hizo posible que tanto la parte pública y la privada llegaran a la meta empatados.⁽⁶⁾

- Todo lo anterior con el propósito de que el país más poderoso del mundo (EUA) siga siendo el líder mundial en biotecnología molecular. Este liderazgo tecno-científico también les permite ser los líderes en el mercado mundial de la medicina genómica: sondas de ácidos nucleicos, secuenciadores, termocicladores, estufas, genes donados, fármacos de ADN recombinante, etc.⁽⁷⁾

- Todas o la mayoría, son patentes norteamericanas, que forzosamente tendremos que consumir el resto de los países no productores de tecnología genómica.

- Es fácil predecir que la medicina del futuro basada en el genoma, será una medicina cara, que sólo podrán pagar y a la que sólo podrán tener acceso los ricos privilegiados.

- Es obligación de la bioética hacer una crítica integral y valiente en todos los foros y en todas las dimensiones de la actividad sanitaria planetaria.

- La bioética no está en contra del desarrollo de la tecno-ciencia, está en contra de un desarrollo al margen de un marco de valores éticos y morales.

- México ya tiene ganado un lugar especial en el mundo de la bioética, gracias al Dr. Manuel Velasco Suárez⁽⁸⁾, por lo cual estamos seguros que jugará un papel importante en la lucha de aplicar la ética a los nuevos descubrimientos genómicos.⁽⁸⁾

Cuadro II. Proyecto Genoma Humano

Longitud del AFN haploide	3.12 gigas Pb
No. aprox. de genes estructurales	30 a 40 mil haploide
ADN funcional	50 MbPb (2%)
ADN no funcional	98%
Minisatélites (5 a 30 PB)	1,500 LOCI (0.1%)
Longitud prom. de un gen	50 Kb
No. de genes X cromosoma	2 a 5 mil
No. de mutaciones X gen	400
No. de genes mórbidos catalog.	11,841 (agosto 2000)
No. de SX cromosómicos	1,000
Cromosoma 22 secuenciado	2 dic 1999
Cromosoma 21 secuenciado	Mayo 2000
CELERA y HGP genoma completo	12 de febrero 2001

Universo cósmico

El mapa de nuestra galaxia, la Vía Láctea, ha tenido serias repercusiones filosóficas y antropológicas: el conocimiento cósmico de la grandeza del universo con su *big bang* (nacimiento) hace 15 mil millones de años; la expansión de las galaxias en número inmenso, que se dirigen hacia quién sabe dónde, que se dilata y que tal vez se contraiga y así al infinito.

Miles de millones de galaxias y cada galaxia con miles de millones de soles con sus polvos cósmicos llamados planetas y en algunos de esos polvos infinitamente insignificantes criaturas que verdadero valor, el verdadero destino del ser.

Criaturas vivientes negantrópicas, sistemas abiertos que atrapan energía solar de las estrellas para trasformarla en códigos de información digital y bioquímica.

En la Vía Láctea, en un brazo periférico llamado Orión, yace y se encuentra una estrella como cualquier otra, que nació hace 5 mil millones de años con diminutos polvos girando alrededor de él.

Qué inmensidad, qué infinitud incommensurable, qué intrascendencia. ¿Lo que suceda o deje de suceder en esos polvos cósmicos, a quién le importa? OH..... indiferencia!!!.

¿Vamos hacia algún destino? ¿Tiene algún sentido la existencia? o sólo estamos en un laberinto del eterno retorno, en un verdadero laberinto de la soledad. Para esto ha servido conocer el mapa cósmico, para caer en un profundo nihilismo, en una profunda paz interior que se logra con la conciencia de nuestra infinita insignificancia.

¡La paradoja!, por el contrario, la noticia de la total secuenciación de las 3.12 gigas de información digital, de las cuatro letras del genoma humano, han abierto una inmensa esperanza para las criaturas vivientes de poder manipular dicha información, para beneficio de la biosfera: curación, anticipación, predicción; prolongar la fantasía de inmortalidad, de eterna juventud, de eterna lucha en contra del caos.⁽⁹⁾

Genoma y enfermedades neurológicas. Epilepsia

El mapeo genético tiene como objetivo primordial identificar el o los genes responsables de una característica heredada y así mismo entender los mecanismos mediante los cuales la mutación genética altera el funcionamiento celular.

Su estrategia es identificar el grado de segregación de los rasgos de la enfermedad con un marcador genético una vez que se tiene una localización cromosómica conocida. Entre más asociación del rasgo en estudio con el marcador, menor es la posibilidad de que un evento recombinante pueda disociarlos. Se dice que un gen está ligado cuando se transmite a la progenie conjuntamente (co-segregado) con más frecuencia de lo que se esperaría por azar.⁽¹⁰⁾

El análisis de ligamiento se basa en estudios de la frecuencia de transmisión de las diferentes combinaciones posibles de alelos de padre a hijo en una familia dada.

Se dice que los genes están ligados cuando se transmiten juntos a la progenie, es decir que se co-segregan más a menudo de lo que podría esperarse por casualidad.

En el ligamiento se analizan datos para obtener un resultado LOD o logaritmo de los pares, el cual es el logaritmo de la probabilidad de observar un conjunto particular de datos familiares si dos rasgos se ligan cerca en el mismo cromosoma, comparado con la probabilidad de obtener los mismos datos si los dos rasgos no estuvieran ligados.

Si se sabe el modo de herencia un resultado Lod (o Icd score en inglés) y el mismo es de más 3 (es decir una probabilidad de 1000:1) generalmente se acepta como prueba de ligamiento, mientras que un resultado de menos 2 es considerado que dos lod cromosómicos no están ligados.

El análisis de ligamiento depende de la identificación de un gran número de marcadores genéticos polimórficos (dos o más alelos) distribuidos en forma densa y homogénea a través del genoma humano.

La unidad de medida genética es el centimorgan (cM), que mide la distancia entre genes. Un centimorgan representa 106 pares de bases de nucleótidos. El total de la longitud del genoma humano es de 3,400 Cm.⁽¹¹⁾

Marcadores genéticos

Los primeros marcadores genéticos utilizados fueron los antígenos de grupos sanguíneos y algunas proteínas séricas. El número de estos marcadores fenotípicos es extremadamente limitado pero se han identificado nuevos: los RFLP o los fragmentos de restricción de longitud pleomórfica fueron inicialmente usados para mapear el genoma humano, posteriormente fueron usados los VNTR o repetidos en posición tandem de número variable.

Más recientemente con el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual amplifica pequeñas cantidades de ADN para su análisis, ha permitido el descubrimiento de una clase de micro-VNTRS que presentan una secuencia de citosina-adenina o de guanina-timina que tienen un gran número de variantes alélicas en sitios específicos.

Se estima que hay de 50,000 a 100,000 de estas secuencias en el genoma humano. La localización tan cercana de estos marcadores ayuda en la localización de genes que posteriormente son estudiados por su secuencia de mutación responsable por la enfermedad fenotípica.^(10,11)

Asimismo, la inserción o delección de los pares de bases entre dos puntos reconocidos puede alterar el tamaño de los fragmentos de restricción producidos por la digestión de la enzima.

El uso de tales polimorfismos de restricción de fragmento largo (RFLPs) para investigar herencia ha sido un gran avance en el mapeo genético.

La donación de un gen de una enfermedad conociendo el cromosoma en que se encuentra pero sin conocer su función se ha denominado donación posicional. A diferencia de los genes que son estudiados en base de su función sin importar su posición cromosómica, en la donación los genes se seleccionan en base a su localización. Un ejemplo de este enfoque es el reciente descubrimiento de que el gen de la epilepsia frontal nocturna autosómico dominante es una mutación de la subunidad alfa 4 del receptor cerebral nicotínico de la acetilcolina.⁽¹⁰⁾

Recuérdese que expresividad es el grado de manifestación clínica del trastorno genético en los individuos, mientras que la penetrancia es la falta de manifestación de determinado rasgo (fenotipo) aun teniendo el individuo el genotipo que lo define. La falta de expresión se denomina no penetrancia.

Epilepsias generalizadas idiopáticas estudiadas por mapeo genético

Aunque se ha tratado de identificar un gen común para las epilepsias generalizadas idiopáticas,⁽¹²⁾ el desa-

rrollo de nuevos modelos de estudio genético y marcadores han permitido confirmar genes específicos para la mayoría de estos síndromes,⁽¹²⁻¹⁸⁾ aunque sus mecanismos patogénicos todavía están por determinarse. El cuadro III presenta los genes de epilepsias identificados hasta ahora.

CONCLUSIÓN

Sin duda que debe mirarse con todo respeto cualquier elemento que la naturaleza nos impone, máxime cuando es la base esencial de la vida. Por tanto deberá usarse para tratar de avanzar todo lo posible en el conocimiento de la vida y aportar todos los progresos posibles para el bienestar de la humanidad en prevención de la enfermedad y promoción de la salud, como elemento de una medicina preventiva. Los estados y la sociedad civil, no obstante, deben mantener un estricto control, impidiendo la "privatización" de la molécula y de sus manipulaciones. El bien debe ser público. Debe ser la base de avances biológicos importantes para el conjunto de la humanidad.

Cuadro III. Locus cromosómicos identificados en epilepsias generalizadas y parciales idiopáticas

Epilepsias	Cromosomas	Referencias
Generalizadas idiopáticas Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)	6p11	Delgado-Escueta et al, 1989, 1990 Durner et al, 1991; Liu et al, 1995, 1996; Serratosa et al, 1996
Epilepsia mioclónica juvenil asociada con ausencias Epilepsia mioclónica juvenil clásica y EMJ con ausencias	1p	Westling et al, 1996
Epilepsia de ausencias de la niñez clásica Epilepsia de ausencias de la niñez que evoluciona a EMJ	15q	Grupo de Gardiner, 1997; Sander et al, 1997; Emslie et al, 1997
Epilepsia pura gran mal del despertar (región HLA) Epilepsia generalizada idiopática	8q24, 3p, 6p	Gee et al, 1997; Fong et al, 1998 Westling et al, 1996 Greenberg et al, 1996 Pandolfo 1997, Zara et al, 1995; Janzetal, 1992
Convulsiones neonatales familiares benignas Convulsiones infantes familiares benignas Convulsiones febriles familiares Mioclónicas progresivas Epilepsia mioclónica progresiva (EMPI Unverricht-Lundborg)	18q, 20q 19q 8q13-21 19p 21q	Leppertetal, 1989 Malafosse et 1, 1992 Lewis et al, 1993 Ryan, 1990, 1993 Wallace et al, 1996
Lipofuscinosis neuronal ceroide tipo juvenil (CLN3) Enfermedad de Gaucher juvenil Síndrome de mioclónias con manchas rojo cereza (sialidosis tipo 1)	16p 1q21-q31 10q	Lehesjoki et al, 1991, 1992 Virtaneva et al, 1996 Gardiner et al, 1990
Crisis de ausencias	5q	Bameveld et al, 1983 Mueller et al, 1985 Greenberg et al, 1987, 1988; Durner et al, 2001

A nivel neurológico, particularmente en la epilepsia la influencia de la genética ha sido extensa. No solamente por la asociación de epilepsia con enfermedades específicas determinadas genéticamente (tales como los defectos transportadores de glucosa), sino también la ocurrencia de epilepsias mendelianas simples debidas a mutación en genes específicos, los cuales determinan excitabilidad neuronal como es el caso para los genes que codifican canales de calcio, o receptores de canales de calcio o GABA_A.⁽¹⁹⁻²¹⁾ La influencia de la genética se extiende más allá, por ejemplo, a las epilepsias adquiridas cuya influencia genética puede determinar o predisponer la esclerosis hipocampal.

Estos conocimientos conducen a un paradigma complejo de la influencia genética en epilepsia, ya que puede haber susceptibilidad de genes, genes que determinan fenotipos, y quizás, genes que determinen otros aspectos tales como la respuesta a medicamentos.

REFERENCIAS

1. Lee TE. El Proyecto Genoma Humano. Gedisa editorial 1991.
2. Dean H, Copeland P. El Misterio de los genes. Vergara Editorial 1998.
3. Singer P. Ética Práctica. 2a Edición, Cambridge. 1984.
4. Dickson D. <http://www.nature.com>, 29 de junio 2000.
5. Science,
6. Susuki D, Knudtson P. Gen-Ética. EDITTECNOS. 1991.
7. Weber M. La Ética Protestante, y el espíritu del capitalismo. Diálogo. 53 ed. 1998.
8. Rubio CJ. El Hombre y la Ética. Antropos, 1987.
9. Rosenberg R. An introduction to the molecular genetics of neurological diseases (Editorial). 7 Arch Neurol 1993;50:1123-27.
10. Treiman L, Treiman D. Genetic aspects of epilepsy. In: Wyllie 2001;151-163.
11. Delgado-Escueta AV, White R, Greenberg DA, Treiman U. Looking for epilepsy genes: clinical and molecular genetic studies. Adv Neurol 1986;44:77-95.
12. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (Juvenile myoclonic epilepsy). Acta Neurol Scan 1985;72:449-59.
13. Berkovic SF, Scheffer LE. Epilepsies with single gene inheritance. Brain Dev 1997;19:1:13-8.
14. Serratosa JM, Delgado-Escueta Ay, Medina MT et al. Juvenile myoclonic epilepsy: D6S313 and D6S258 flank a 40 cM JME region. Annals of Neurology 1996;39:58-66.
15. Serratosa JM, Pascual-Castroviejo I, Lopez-martin V, Medina MT, Rodriguez-Bermejo V, Delgado-Escueta A. Genetics of the electroencephalographic traits associated with childhood absence epilepsy (abstract). Epilepsia 1992;33(suppl 3):74.
16. Bookman K, Wang D, Korenke CG. Autosomal Dominant Glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. Ann Neurol 2001;50:476-485.
17. Briellman RS, Jackson GD, Torn- Broers Y, Berkovic SF. Causes of epilepsies: insights from discordant monozygous twin. Ann Neurol 2001;49:45-52.
18. Wallace RH, Dheffer IE, Barnet S et al. Neuronal sodium-channel 1 subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. Am Hum Genet 2001;68:859-865.
19. Jouveneau A, Euson LH, Spauschus A et al. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. Lancet 2001;358:801-807.
20. Durner M, Keddache MA, Tomasini L et al. Genome scan of idiopathic generalized epilepsy: evidence for major susceptibility gene and modifying genes influencing the seizure type. Ann Neurol 2001; 49:328-335.
21. Johnson MR, Sander JW. The clinical impact of epilepsy genetics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:428-430.

