



## Genoma humano. Parte II. Reflexión epigenética

Francisco Aguilar Rebolledo\*

\* Director Médico CIMA.

Solicitud de sobretiros:  
Centro Integral de Medicina  
Avanzada A.C. CIMA  
Domingo Alvarado Núm. 18,  
Col. Unidad Veracruzana  
91030 Xalapa, Veracruz, México  
Teléfono: 01 (228) 817 7668  
Xalapa, DF. 5579 5831  
E-mail:  
fran\_aguilar\_invest@yahoo.com.mx  
Página web:  
www.plasticidadcerebral.com  
Afiliado a la Universidad de  
Xalapa.

*Plast & Rest Neurol*  
2006;5 (1): 62-69

### RESUMEN

El proyecto genoma humano ha permitido conocer el código genético del hombre, y por lo tanto la estructura del patrimonio hereditario del individuo, lo que permitirá en un futuro quizás no muy lejano alcanzar mejores posibilidades terapéuticas para las enfermedades más prevalentes en el mundo.

**PALABRAS CLAVE:** Genoma humano, tecnología, polimorfismos, epigenética.

### ABSTRACT

*The human genome project has been to know the human genetic code, and therefore the structure of the individual's hereditary patrimony, what will allow maybe not in a future very distant to reach better therapeutic possibilities for the more prevalent illnesses in the world.*

**KEY WORDS:** Human genome, technology, polymorphism, epigenetic.

### INTRODUCCIÓN

La medicina nunca ha estado libre de la influencia de los genes en la explicación de las diferentes patologías, pero siempre orientada a las enfermedades raras o de menor frecuencia de aparición. Es en este siglo que inicia la aplicación de la genética médica ha ampliado enormemente su territorio al poder predecir la salud de una persona para enfermedades comunes y de presentación tardía como son el cáncer, enfermedades endocrinas, cardiovasculares, neurodegenerativas, preeclampsia, pérdidas gestacionales, así como defectos congénitos, entre otras y esto con la ayuda de la terapia genética y la farmacogenómica.<sup>(1)</sup>

El análisis de los patrones de expresión de los genes, sumado a los métodos de diagnóstico convencionales como el histopatológico, la evaluación de las enfermedades multigénicas, la respuesta a los factores ambientales y medicamentos ha hecho posible este nuevo abordaje.<sup>(1,2)</sup>

El conocimiento del genoma microbiano ha permitido incursionar en pruebas de diagnóstico molecular para estos microorganismos, lo cual ha contribuido a mejorar las expectativas de diagnóstico y pronóstico y ampliar la terapéutica en forma más acertada en las unidades de medicina crítica y en el diagnóstico prenatal.<sup>(1)</sup>

El gran potencial que se abre en esta transformación de la medicina es increíble, la cual debe ser gradual,

para entender perfectamente el contenido del genoma y su función ya que con ello se evitará tener o propiciar errores que pudiesen ser trágicos para la biología humana. En el curso de las siguientes décadas entenderemos el contenido del genoma y lo más importante: las consecuencias fisiológicas de las variaciones de sus secuencias.

La idea es ir paso a paso, incorporando no sólo los nuevos descubrimientos sino también en el cambio de pensamiento y la educación de los médicos y su equipo de salud y más aún en los pacientes. Desgraciadamente no todas las escuelas de medicina y asociaciones académicas han anticipado estos cambios en la genética molecular que se incorpora y transforma a la medicina moderna, lo que ha hecho más difícil su incorporación a la práctica clínica y al desarrollo de centros especializados en la Genética moderna molecular.<sup>(1-3)</sup>

### La era de la genética molecular

La etapa moderna de la genética molecular se inició, efectivamente, en la década de los 70 del Siglo XX, cuando aparecieron en la prensa científica informes acerca de experimentos de clonación molecular, en los que el ADN de una especie de bacteria se transfería a otras especies no relacionadas. El campo de acción de estos experimentos se extendió rápidamente hasta llegar a la inser-

ción y expresión en bacterias de genes aislados en virus, *Drosophila* y anfibios.

En respuesta al furor periodístico resultante, tipificado por un titular del Sunday Times de Londres, del 8 de septiembre de 1974, que preguntaba "Ingeniería Genética: ¿Es hora de ponerle un alto y hacer una revisión?" un grupo de destacados científicos que participaban en los trabajos, la mayoría de ellos residentes en los Estados Unidos, propuso una moratoria mundial temporal y voluntaria de nuevos experimentos, a fin de permitir la evaluación de las posibles consecuencias futuras.<sup>(1,4-6)</sup>

En los Estados Unidos dicha demora tuvo el apoyo de la Academia Nacional de Ciencias y de los Institutos Nacionales de Salud.

Dos de los productos emanados de la ingeniería genética, de gran impacto y utilidad en el mundo, son la insulina y la hormona del crecimiento humano.

Más tarde a raíz de haber sido lanzado a la comunidad científica mundial el llamado "Proyecto Genoma Humano" ha aparecido en nuestros lenguajes nuevos términos, tales como "medicina genómica" y "Medicina predictiva".<sup>(4,7)</sup>

El Proyecto Genoma Humano ha permitido conocer el código genético del hombre, y por lo tanto la estructura del patrimonio hereditario de cada individuo, lo que permitirá sin duda, alcanzar menores posibilidades terapéuticas y fue fundado en septiembre de 1988.<sup>(1)</sup>

El conocimiento de la estructura genética del hombre, principalmente en torno a la identificación de genes patógenos, por lo que en los últimos tiempos se ha concebido y puesto en marcha el ambicioso proyecto a nivel internacional para la secuenciación de todo el genoma humano, con el objetivo de identificar tanto genes normales como enfermos. Dicho proyecto se denomina **Human Genom Project**, y ha sido coordinado por la *Human Genome Organization*, conocida por sus siglas como HUGO.<sup>(1,5,7)</sup>

Estamos ante una nueva visión de la medicina y de la salud, las hazañas científicas y tecnológicas que se han llevado a cabo en el último decenio, han sido espectaculares, todas ellas orientadas a entender los principios biológicos de la vida y la salud. Entramos a los primeros 50 años desde el descubrimiento del ADN (ácido desoxirribonucleico) por Watson y Crick en los años 50 para mayor exactitud en 1953, después de entender el código genético y la síntesis de proteínas esenciales para la vida.

Ya se sabía que el ADN contenía la información genética, pero resultaba necesario conocer su estructura. En esta tarea Participaron Watson y Crick, además de varias personas más, que no fueron tomadas en cuenta al otorgar el Premio Nobel en 1956, como el caso de Rosalind Franklin, que se dedicaba a fotografiar las moléculas, y que fue una de sus fotografías la que proporcionó pruebas definitivas que demostraban la forma helicoidal, información que llegó a Watson y Crick (Figura 1) sin el consentimiento de ella; su nombre nunca apareció en el artículo publicado en la revista Nature.<sup>(1,3)</sup>

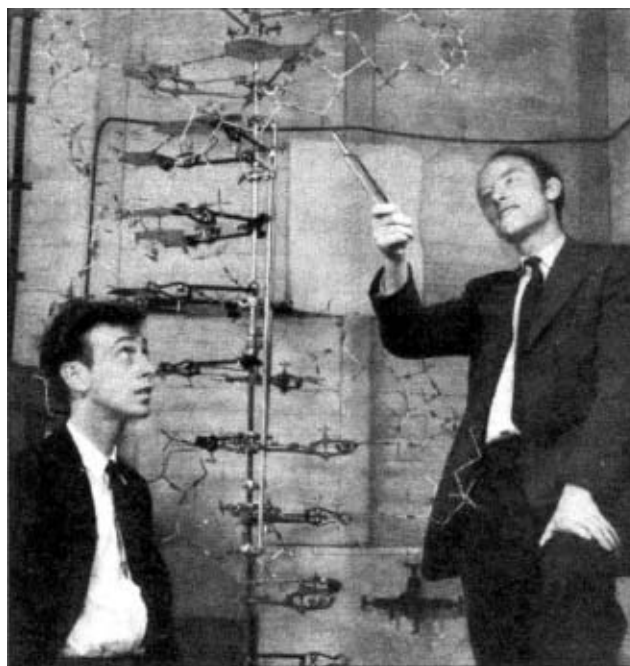


Figura 1. Watson y Crick 1953.

## ORGANIZACIÓN CROMOSÓMICA DEL ADN

El ADN es una macromolécula compuesta de desoxirribonucleótidos, cada uno de los cuales tiene tres componentes: una base nitrogenada (Adenina-guanina-citocina-timina), un azúcar (desoxirribosa) y ácido fosfórico. Actualmente se identifica una quinta base en el ADN que es la citocina-metilada que es fundamental en los procesos de regulación de la expresión génica. La longitud física del ADN es discutida llegando a un metro en condición haploide. El genoma humano contiene -3,000 megabases (Mb) 3,000,000,000 pares de bases (pb) repartida en 22 cromosomas autosomas y 2 cromosomas sexuales (X y Y), así como el ADN mitocondrial (ADNm) de -50 a 260 Mb.<sup>(6)</sup>

## ORGANIZACIÓN SUBCROMOSÓMICA DEL ADN

Los cromosomas humanos son estructuras altamente organizadas. En el extremo de cada cromosoma denominado telómero, se encuentran secuencias que estabilizan y evitan la unión con otros ADN's y a la vez permite la replicación sin secuencias repetidas predominantemente 5' TTAGGG 3'. Cada cromosoma también contiene un solo centrómero con un gran bloque de DNA repetitivo denominado DNA alfoide. Con estos 2 ejemplos de ADN repetitivo se caracteriza el papel de la función de las secuencias repetitivas específicas para la estructura y función de los cromosomas.

En contraste, existen secuencias repetitivas que se encuentran dispersas entre secuencias únicas de ADN. Existen 2 clases mayores de estas secuencias: las cortas (SINE, *Short Interspersed nucleotide element*) y las largas (LINE, *long interspersed nucleotide element*), el SINE co-

responde a las secuencias ALu en—300 pb, con un promedio de 3 a 10.<sup>(8,99)</sup>

En septiembre de 2000 cerca del 90% de las secuencias del DNA se reportan y en abril de 2001 se completa el 99.9% que corresponde a la secuencia 3.1 giga ases de las secuencias de DNA excepto por los centrómeros y segmentos no clonables, por lo cual es posible que se incluyan aproximadamente entre 30,000 a 35,000 genes, un número sustancialmente menor a lo previsto.<sup>(8,9)</sup>

La distribución de los genes es estudiada en el genoma, en donde particularmente encontramos cromosomas con una alta densidad génica en comparación con otros, por ejemplo el 17, 19 y 22 vs 4, 8, 13, 18 e Y; la densidad varía siendo más alta en áreas ricas en citosina guanina, más que en adenina y timina, los cromosomas 13, 18 y 21 son 3 autosomas con pocos genes y también los 3 cromosomas que con mayor frecuencia presentan trisomía y que permiten viabilidad al nacimiento, con letalidad a corto plazo.<sup>(10)</sup>

No todos los genes residen en los cromosomas del núcleo, varias docenas involucradas con el metabolismo energético se localizan en el cromosoma mitocondrial, el cual es esencialmente heredado por línea materna.

Es ahora, que enfrentamos noticias sobre los resultados del proyecto genoma, la medicina genómica y la proteómica, y a la vez noticias preocupantes donde esta por nacer el

primer ser humano clonado.....???? y esto último, sin todavía conocer las repercusiones que pueden traer al futuro ya que todavía quedan grandes espacios en el conocimiento de la Medicina Genómica (Figura 2), de la factibilidad a la realidad hay una brecha, debido a los cambios que el hombre ha integrado a su propia evolución y no siempre tendremos resultados del todo satisfactorios. Pero es legítimo pensar en los riesgos genéticos inherentes reales y potenciales que se involucran en la aplicación de esta tecnología. El cerrojo queda en los genes, la genética y la epigenética que corresponden a los bloqueadores naturales de la variabilidad y equilibrio de la vida humana.<sup>(11)</sup>

Es de reflexión, como los avances en la ciencia ha generado una gran preocupación histórica, tanto en la comunidad científica como en la población general conciente del momento en que vive, esto nos permite hacer un paréntesis en la vida y una reflexión para ubicar la comunión que debe existir entre la ciencia que es un arte con la ética que es una norma moral, para ser aplicada en beneficio de la humanidad y del mundo.

Los esfuerzos por consolidar este equilibrio son muchos y de muchos, buscando siempre los lineamientos para la aplicación y control ideal, Avanzar en el camino adecuado es parte del diseño de los trabajos de investigación a corto, mediano y largo plazo. El obtener beneficios con la informa-

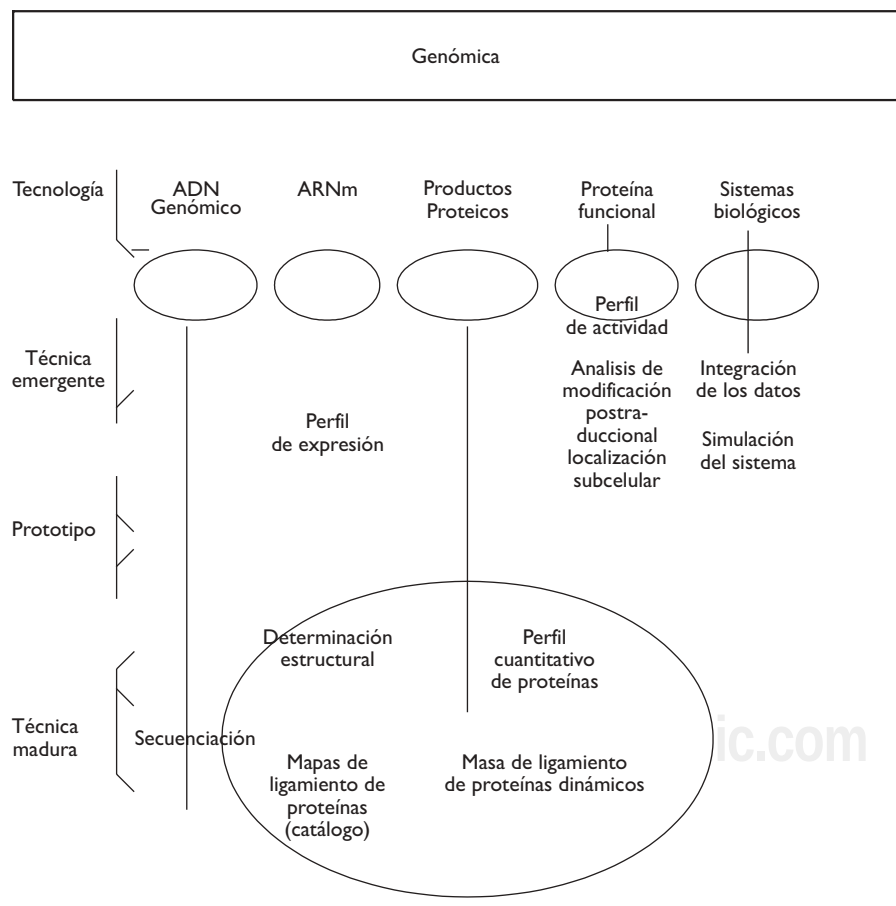


Figura 2. Evolución y secuencia de las técnicas genómicas.

ción y evidencias a través de la investigación son fundamentales para los cambios que puedan ser generados en la salud humana.

Actualmente, el conocer las secuencias del ADN como la anatomía genética es un gran paso, pero persiste el trabajo en reconocer la forma de cómo funciona el material genético que es ahora el gran reto, es así como en el siguiente cuadro podemos entender la trascendencia de la expresión genética.

En los últimos años la preocupación de los investigadores del genoma es el ¿Cómo, dónde y porqué? los genes son regulados en su expresión.

El trabajo orientador se obtiene en comprender la influencia del ambiente sobre la expresión del genoma, con la epigenética, *que se entiende como el estudio y análisis de los cambios en la función de los genes que son heredables y que no involucran un cambio en la secuencia original del ADN*, esto representa las expresiones alternas de un mismo gen y esto implica el no sólo definir al gen por sus componentes químicos sino en su expresión(es) y con esto volver a preguntarnos ¿Qué es el gen?

Waddington en 1942 define epigenética como el estudio de la relación entre el genotipo y fenotipo o «*proceso por el cual el genotipo genera el fenotipo*» y en 1987 Robin Holliday puntualiza que los cambios en la expresión genética no sólo se llevan a cabo en el desarrollo temprano sino también en el estado adulto.<sup>(1,3)</sup>

El control en la expresión genética depende de numerosos procesos dinámicos, así como también de la estructura silente del ADN o sea no codificante que incluye intrones y elementos repetitivos. Entre los factores controladores de gran importancia en la actualidad se encuentra la metilación y la acetilación del ADN, que regula la expresión tejido específico. La presencia de patrones de mutilación en el ADN humano determina cierta protección para la conservación de las secuencias, y reducir la capacidad de mutación. En *Drosophila melanogaster* la mosca de la fruta, no existe la metilación y la capacidad de mutación es sumamente elevada.<sup>(1,5)</sup> La metilación tiene sitios específicos de gran afección para capturar los grupos metilo (CH<sub>3</sub>), y estos sitios son las llamadas islas de citosina-guanina CpG en el ADN, se asocian a genes funcionales especialmente cerca de los promotores o del primer exon, aunque no exclusivamente. Actualmente muchas enfermedades como retardo mental en niños como es el síndrome de Rett, anomalías craneofaciales, neoplasias, inestabilidad de los centrómeros e inmunodeficiencias, son potencialmente causadas por cambios en la maquinaria de la mutilación. Ciertos grupos diagnósticos albergan pacientes con enfermedades neurogenéticas<sup>(12-15)</sup> (Cuadro I). Esto es importante debido a que este proceso no sólo se presenta en el desarrollo prenatal sino a lo largo de toda la vida.

En la mayoría de las enfermedades genéticas tienen un comienzo lento y sutil y una evolución crónica y prolongada. Muchas empiezan en la niñez, aunque otros más empie-

zan en la edad adulta tardía (especialmente cuando son autosómicos dominantes). La consanguinidad (el apareamiento entre parientes de sangre) constituye un indicio de trastornos autosómicos recesivos. Por otro lado, algunas enfermedades son más frecuentes en determinados grupos étnicos, ejemplo de ellos sería la enfermedad de Tay Sachs en judíos del este de Europa, la epilepsia mioclónica báltica de los finlandeses, la atrofia dentatorrubropalidolusiana (DRPLA) en japoneses y la ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (AEC) en portugueses.<sup>(14-18)</sup>

Estas enfermedades concebidas como reservorios neurogenéticos son categorías generales que al aplicarse a pacientes concretos los diagnósticos pueden cambiar.

Esto es particularmente cierto para la parálisis cerebral infantil (PCI), la epilepsia, el retraso mental y la esclerosis múltiple.

En las PCI en la que se estudian con diagnósticos genéticos (Cuadro II), (estudios de consanguinidad, consejo genético, pruebas genéticas de ADN) se termina por descubrir una paraplejía espástica familiar, ataxia telangiectasia o enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. En pacientes etiquetados con demencia no específica sufren formas genéticas de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y demencia frontotemporal.<sup>(14,17)</sup>

En los pacientes diagnosticados con esclerosis múltiple pueden recibir uno nuevo tales como arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL: *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), así como diversas formas de leucodistrofias genéticas.<sup>(14,18)</sup>

En las personas con trastorno del movimiento de causa desconocida pueden sufrir enfermedad de Huntington, ataxias hereditarias y formas genéticas de distonía.

En la epilepsia inexplicada pueden descubrirse casos de epilepsia mioclónica con fibras rojas rotas (MERRF: *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*), y epilepsia mioclónica báltica autosómica recesiva.<sup>(14)</sup>

Las llaves enzimáticas (metilasas), son estudiadas actualmente para determinar su papel en la estabilidad cromosómica y de la cromatina, y a su vez entendiendo este proceso como un estado epigenético que puede ser controlado o

#### Cuadro I. Reservorios de enfermedades neurogenéticas

Parálisis cerebral  
Retraso mental  
Epilepsia  
Trastornos del movimiento  
Ataxias  
Demencias  
Esclerosis múltiple atípica  
Degeneración cerebelosa

**Cuadro II. Diversos aspectos del consejo genético sus indicaciones y su abordaje**

| Antecedentes familiares positivos                      | Diagnóstico                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Similitud con un síndrome genético conocido            | Educación <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgos de recidiva</li> <li>• Expresión</li> <li>• Penetrancia</li> <li>• Historia natural</li> <li>• Pronóstico</li> </ul>                                     |
| Evolución clínica crónica, progresiva                  | Necesidad de realizar más pruebas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas basadas en el ADN</li> <li>• Otras pruebas</li> <li>• En otros miembros de la familia</li> </ul>                                 |
| Consanguinidad                                         | Opciones genéticas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas prenatales</li> <li>• Adopción</li> <li>• Falsa paternidad</li> <li>• Inseminación artificial</li> <li>• Diagnóstico preimplantación</li> </ul> |
| Aumento de la frecuencia en un grupo étnico específico | Opciones terapéuticas                                                                                                                                                                                               |
| Nueva mutación                                         | Derivación a consultores                                                                                                                                                                                            |
| Penetrancia disminuida en la familia                   | Grupos de apoyo                                                                                                                                                                                                     |
| Expresión leve en la familia                           |                                                                                                                                                                                                                     |
| Herencia mitocondrial                                  | Seguimiento                                                                                                                                                                                                         |
| Anomalía cromosómica                                   |                                                                                                                                                                                                                     |

modulado por los cambios ambientales siendo un área de intensa investigación actualmente, ya que los eventos no son claros.

## POLIMORFISMOS

Un amplio panorama se abre actualmente en el estudio de las variaciones genéticas que pueden ser la clave de predisposición a las enfermedades genéticas, y la variación individual a la respuesta de los factores ambientales. La identificación y geno-tipificación de un gran número de polimorfismos en grandes poblaciones, aumenta la posibilidad de identificar genes de las enfermedades especialmente las comunes y de presentación tardía y para ello la tecnología se aplica en el estudio de microarreglos en el ADN como son los SNPs (polimorfismos de nucleótido simple), de esto dependerá en un futuro el cambio en la práctica médica al prescribir con una medicina basada en el entorno genético del paciente.<sup>(10)</sup>

## CUESTIONAMIENTOS ÉTICO Y FILOSÓFICO EN RELACIÓN A LA ERA GENÓMICA

Estos cambios en la medicina son altamente gratificantes para todos aquellos profesionales de la salud inquietos por conocer y explicar los mecanismos de las enfermedades basadas en genes, con el fin de beneficiar el modelo de las ciencias médicas tratando de responder las siguientes preguntas:

- ¿Cómo podríamos mejorar a las siguientes generaciones de médicos para llevar a cabo una medicina genética práctica?
- ¿Cómo facilitar el conocimiento de la genética haciéndola accesible a todos los médicos practicantes en base a sus necesidades?
- ¿Cómo podríamos convencer del costo del cuidado de la salud explicando con métodos basados en genes y quien podría pagar por ello ante una medicina genómica preventiva?

Las pruebas genéticas constituyen un importante componente de la valoración de las familias con enfermedades neurogenéticas y que en la actualidad son objeto de un desarrollo ininterrumpido. El número de variedad de pruebas diagnósticas basadas en el ADN crece rápidamente (véase Cuadro II). Sin embargo, los aspectos éticos de riesgos y beneficios deben tratarse cuidadosamente<sup>(8,14)</sup> (Cuadro III).

Así como procura la genómica grandes beneficios, también trae implicaciones negativas, por lo que el manejo de la información que se obtenga de la genómica estructural, es decir de la secuencia del genoma humano deberá mantenerse en el dominio público, porque cualquier restricción limitará su aplicación.<sup>(16-20)</sup>

De igual forma, el conocimiento genotípico individual con fines comerciales o relacionados a conseguir seguros

de vida llevaría a la pérdida de la privacidad, discriminación y la estigmatización de las personas, al ser conocidas su susceptibilidad genética a sufrir cierto tipo de enfermedades. Por otro lado el desarrollo de fármacos especializados, nuevas vacunas y terapéuticas avanzadas podrían ser inaccesibles para la población de los países pobres, generando como consecuencia una disminución mayor en su calidad de vida.<sup>(17,18)</sup>

Se ha conocido el carácter hereditario de las enfermedades humanas desde siglos atrás. Por décadas el conocimiento de la genética ha tenido poco impacto en el cuidado de la salud, pero consideramos que ha sido un periodo de transición en base a conocimientos específicos de la genética que son críticos para el cuidado efectivo de la salud y la prevención. La genética es el estudio de un simple gen y sus efectos, y genómica es mucho más, es el estudio de genes, su función, regulación y su interacción con todos los genes del propio genoma. La ciencia genómica explica las alteraciones comunes y la interacción de múltiples genes y factores ambientales pudiendo conocer un papel de protección en la expresión patológica de la enfermedad; la genómica contribuye al entendimiento de las enfermedades infecciosas como el SIDA y la tuberculosis, así como enfermedades neoplásicas y neurodegenerativas, la clonación, el banco de células madres.<sup>(14)</sup>

## FARMACOGENÓMICA

Una aplicación directa de la genética y la genómica a la medicina clínica es conocer mejor porqué algunas personas son más sensibles o menos sensibles o reactivas a algunos medicamentos.<sup>(16)</sup> La farmacogenética es el estudio de las diferencias heredadas que presentan las personas en su respuesta a los fármacos. Las diferencias en las respuestas a los medicamentos suelen deberse a variaciones en los genes que afectan a la absorción, el metabolismo, la aclaramiento (o la distribución del medicamento en la sangre y los tejidos) y la excreción de los fármacos.

La constitución genética de algunos individuos puede permitirles absorber y metabolizar algunos compuestos químicos de una forma más o menos eficaz que otras personas. Este proceso afecta a la respuesta de cada paciente en

particular al uso de algún medicamento. En otros casos, la heterogeneidad de locus genéticos puede explicar porque algunos pacientes no responden a un tratamiento mientras que otros sí lo hacen. Mecanismos genéticos distintos pueden dar lugar a fenotipos similares. Pero el tratamiento de las enfermedades producidas por diferentes mecanismos genéticos puede ser también muy distinto aunque los pacientes sean parecidos fenotípicamente.

La genómica ha potenciado la farmacogenética proporcionando los instrumentos y secuencias del genoma humano que facilitan la identificación de las variaciones genéticas responsables de las distintas respuestas individuales a los medicamentos.

Muy pronto, e incluso ya se ha iniciado en algunas enfermedades:

- Síndrome del QT largo –mutación en el gen KCNQ1 del canal de potasio, en el cromosoma 11p15.5–, opción terapéutica beta bloqueadores, implantación de marcapasos, algunos pacientes son no respondedores a bloqueadores beta y si respondedores a bloqueadores de canales de sodio –mexiletine– conociendo la mutación podemos prevenir que el paciente tenga una muerte súbita dando un medicamento que si tenga afinidad y respuesta para el defecto molecular iónico.<sup>(19)</sup>
- La demencia como sabemos es la cuarta causa de muerte en Estados Unidos. El costo directo e indirecto del tratamiento y atención de los enfermos con demencia supera los 100,000 millones de dólares anuales. Algunas formas de deterioro cognitivo pueden tratarse con éxito con inhibidores de la acetil-colinesterasa (AChE-I) como la tacrina por ejemplo. En el estudio original con tacrina en demencia de Alzheimer no hubo beneficio alguno; sin embargo, cuando el estudio se realizó estratificando a los pacientes según su genotipo ApoE, se demostró que los pacientes con el alelo E4 no respondían a la tacrina, pero los pacientes con genotipos no ApoE respondían bien.<sup>(20-25)</sup>

La posibilidad de que estas técnicas permitan a los médicos desarrollar planes de tratamientos especializados, específicos para el perfil genético de cada paciente, es decir identificar el

**Cuadro III. Pruebas genéticas riesgos y beneficios**

| Riesgos                          | Beneficios                                                   |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Depresión                        | Diagnóstico específico                                       |
| Atención excesiva a los síntomas | Planificación familiar                                       |
| Alteración de las relaciones     | Planificación económica                                      |
| Problemas con los seguros        | Disminución de la ansiedad                                   |
| Problemas de empleo              | Ser candidato a ensayos clínicos de tratamiento o prevención |
| Aislamiento social               |                                                              |

fármaco, la dosis más apropiada para ese paciente en particular, de acuerdo a su perfil genético, mejorando la respuesta y disminuyendo así los efectos adversos del medicamento.

## EXPECTATIVAS CIENTÍFICAS

Cuando se fundó el Proyecto se esperaban tener varios beneficios al término de su finalización, con la colaboración de alrededor de tres mil científicos en todo el planeta, entre los que destacaban:

- a) La posibilidad de localizar los genes responsables de las enfermedades hereditarias y de poder proceder posteriormente a la terapia génica.<sup>(26)</sup>
- b) La realización de un archivo internacional de todas las bases nitrogenadas que componen y representan el genoma humano.<sup>(27)</sup>
- c) La tipificación de algunos sujetos mediante el empleo de polimorfismos de DNA, en general para uso en criminología o para investigar la paternidad, o mas aún, para conocer las predisposiciones a la enfermedad en un ambiente laboral particular.<sup>(28)</sup>

Junto a estas expectativas positivas hay una serie de riesgos y problemas de naturaleza ética, vinculados con la posibilidad de nuevos conocimientos en genética, como son:

- a) La posibilidad de una aplicación más amplia del diagnóstico prenatal con fines eugenésicos, pues se pueden conocer más ampliamente en la fase prenatal los genes enfermos y los sujetos portadores.
- b) El establecimiento de un banco de datos acerca de los sometidos a investigación, que deberían ser accesibles solamente para una finalidad científica o por disposición de una orden de un tribunal, y por lo tanto inaccesibles a los particulares, a las industrias y a las compañías de seguros.
- c) Otros riesgo es el de hacer posible mediante monitoreo genético la discriminación en el puesto de trabajo en contra de todos aquellos sujetos que pudieran ser genéticamente sensibles a ciertos agentes químicos en el ambiente laboral.

El estudio continuo de la genética humana ha permitido la publicación, en abril, de 2003, de la secuencia completa del genoma humano.<sup>(8,29)</sup>

Gracias a los trabajos científicos de una miríada de estudiosos, hace unas semanas se dio a conocer en Corea del Sur que un grupo de expertos, coordinado por Woo Suk Hwang y Shi Yong Moon, de la Universidad Nacional de Seúl, había llevado a cabo la clonación de células madre humanas, mediante la transferencia nuclear de células somáticas, que ya había sido usada para producir células madre embrionarias en ratones y otros animales, como la oveja Dolly (Figura 3).

Así, la ciencia avanza a pasos agigantados para crear, posiblemente, nuevos seres, ante la mirada estupefacta del

ser humano, que ignoramos aún, a mi parecer, si esta manipulación genética será beneficiosa o no para la raza humana y por lo tanto el futuro de la Tierra.

## CONCLUSIONES

La investigación básico-clínica combinada con la actitud médica de cambio, traducirá en corto tiempo la mejor atención y el éxito en los casos en los cuales hoy por hoy son prioridades en salud y verdaderos paradigmas. Las presiones asistenciales sólo deben ser la llave que module e influya sobre las decisiones médicas, ya que de ello depende en gran parte la calidad de la atención y el éxito en la consolidación de la salud de un país. No podemos ignorar el valor de las terapias cuya profunda influencia es parte de los progresos y del redescubrimiento de las ciencias médicas que nos permite apoyar el éxito de la tarea médica ética y humana que desarrollamos.

Las sociedades tenemos un gran desafío en materia de salud: Introducir a la genómica y la tecnología que derive de ella para aplicarse en los países en vías de desarrollo, en los problemas de salud de cada país. Esperándose tener frutos dentro de 5 ó 10 años teniendo una capacidad científica ya desarrollada y el apoyo de políticas gubernamentales que permitan la creación, utilización, adaptación y difusión de la genómica.

El desafío que encaran las naciones industrializadas y las que están en desarrollo es construir redes internacionales



Figura 3. La oveja Dolly, el primer experimento animal de clonación.

que compartan los frutos del conocimiento que llevarán indudablemente al control de las enfermedades al impactar en la epidemiología actual con un cambio o disminución de enfermedades.

Como nuestra susceptibilidad es distinta y el riesgo de desarrollar efectos adversos también es diferente, resulta evidente que para la medicina clínica y la medicina preventiva, el conocimiento de la constitución genética del individuo (e3I genotipo y la secuencia genética), permitirán desarrollar planes terapéuticos específicos para cada individuo. Para conseguir esto como médicos y científicos necesitamos la confluencia y colaboración entre los campos de la genética, la genómica y la medicina.

La terapia génica, la epigenética, las pruebas genéticas la epidemiología genética, la clínica y la prevención y manejo de las enfermedades comunes del adulto, del embrión y del feto le dan la bienvenida a todos los integrantes del equipo de salud y a la humanidad a la ERA GENÓMICA.

## REFERENCIAS

1. Kresina TF. An introduction to molecular medicine and gene therapy. Wiley-Liss New York 2001:23-43.
2. Murray AW. Whiter genomics? *Genome Biology* 2000;1(1):31-36.
3. Tenant MR, Miyamoto MM. The role of medical libraries in undergraduate education: a case study in genetics. *J Med Libr Assoc* 2002;90(2):181-193.
4. Burke W. Genomics as a probe for disease biology. *New Engl J Med* 2003;349(10):969-974.
5. Ciarleglio LJ, Bennett RL, Williamson J, Mandell JB, Marks JH. Genetic counseling throughout the life cycle. *J Clin Invest* 2003;112:1280-1286.
6. Shi MM. Technologies for Individual genotyping detection of genetic polymorphism in drugs targetand disease genes. *Am Pharmacogenomics* 2002;2(3):197-205.
7. Guttmacher AE, Collins FS, Drazen JM. *Genomic medicine*. The John Hopkins University Press and the New England Journal of Medicine. 2004:402.
8. Green ED. The Human Genome Project. And its Impact On The Study of Human Disease. *NISC* 2003:201-211.
9. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
10. International SNP Map Working Group A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphism. *Nature* 2001;409:928-933.
11. International Human Genome Sequencing Consortium. *Science* Epigenetics 2001;293(5532):1001-1208.
12. Pagon RA. Genetic diagnosis and counseling. In: Dale DC, Federman DD. Eds. Subsec VIII. New York NY: Scientific American. *Inc Sci Am Med* 2001;2(9):290-301.
13. Bird T. Risk and Benefits of DNA testing for Neurogenetic Disorders. *Seminars in Neurology* 1999;19:253-259.
14. Stankiewicz P, Lupski JR. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet* 2002;18(2):74-82.
15. Yu A, Zhao C, Fan Y et al. Comparison of human genetic and sequence-based physical maps. *Nature* 2001;409:951-953.
16. Merikangas KR, Risch N. Genomic Priorities and Public Health. *Science* 2003;302:599-601.
17. Meléndez-Herrada E, Cervantes-García E, Ramos-González MA, Cravioto A. Impacto de la genómica bacteriana en la medicina humana. *Rev Fac Med UNAM* 2005;48:18-23.
18. Brodrssosy L. Oligonucleotide microarray microbial diagnostic. *Curr Opin Microbiol* 2004;7:245-254.
19. Almeida-González L, Franco-Paredes C, Pérez LF, Santos-Preciado JL. Enfermedad por meningococo, Neisseria meningitidis: perspectiva epidemiológica, clínica preventiva. *Salud Pública Mex* 2004;46:428-450.
20. Matsuura T et al. Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet* 2000;26:191-194.
21. Kuokkanen S et al. Genomewide scan of multiple sclerosis in Finnish multiplex families. *Am J Hum Genet* 1997;61:1379-87.
22. Roses AD. A model for susceptibility polymorphisms for complex diseases: apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Neurogenetics* 1997;1:3-11.
23. Schwartz PJ et al. Genotype-Phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
24. Poirier J et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Acad Sci USA* 1995;92:12260-4.
25. Weatherall DJ. Genomics and Global Health: Time for Re-appraisal. *Science* 2003;32:597-598.
26. Sellers TA. Review of proteomics with application to genetic epidemiology. *Gen Epidemiol* 2003;24:83-98.
27. Preston RJ. Molecular epidemiology potential impacts on the assessment of public health. *Rev Mut Res* 2003;543:121-124.
28. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003;422:835-847.
29. Guttmacher AE, Collins PS. Welcome to the Genomic Era. *N Engl J Med* 2003;349:996-998.

