

El Genoma Humano

*Carlos Rivera Williams**

La Operación Genoma Humano es el proyecto más ambicioso de este milenio. Su meta- descifrar el mapa genético del ser humano a partir de su ADN. Prácticamente se inicia en 1990, como un proyecto internacional, tanto público como privado; el 26 de junio Celera Genomics y el Proyecto Genoma Humano hicieron el anuncio conjunto del primer borrador del "Genoma Humano". En esta primera fase se ha logrado descifrar las "unidades biológicas básicas" presentes en los aproximadamente 60,000 genes que forman un ser humano, ahora en un segundo paso se debe anotar correctamente la formación secuenciada del genoma humano y describir variaciones genéticas.

El consenso de las investigaciones es que esas variaciones, aunque tan sólo sean de una unidad de ADN, indican la predisposición de una persona para desarrollar una larga y dolorosa lista de diferentes enfermedades hereditarias, que actualmente son casi 3,000. Después, en otra etapa, comenzará el largo proceso de identificación de cada gen para determinar que papel desempeña en el funcionamiento del cuerpo humano. Este trabajo será difícil, porque también hay que descubrir como interactúan los genes; por ejemplo, se cree que hay al menos 3 tipos de genes implicados en el cáncer.

Este portentoso descubrimiento, el más importante de este siglo marca, sin embargo, el inicio de una lucha para saber a quien pertenece el gran mapa de la vida, al cual lo consideran muchos grupos "patentable". Alarmado por esta lucha por apropiarse de los genes, el biólogo Lee

Silver plantea en su libro "Vuelta al Edén", un terrible vaticinio; él afirma que dentro de un siglo existirán dos tipos de seres humanos: los inmunes a las enfermedades porque sus padres invirtieron dinero en seleccionar los genes que se transmitirán a sus sucesores, y los que por falta de recursos económicos seguirán muriendo de cáncer o de diabetes.

Al igual que lo sucedido con el descubrimiento del átomo, desde el enunciado de la Teoría de la Relatividad de Einstein hasta el estallido de la bomba atómica, han pasado más de 100 años de avances entre Mendel y "el árbol de la vida". En 1866 un monje austriaco llamado George Mendel describe por primera vez los mecanismos de la herencia. Se constituye así el primer hito histórico de la Genética, con el enunciado de las Leyes de Mendel en sus experimentos de fecundación cruzada con variedades de habichuelas. Sucesivamente y cronológicamente, como una reacción en cadena se van dando los siguientes descubrimientos:

- 1869, el bioquímico suizo Friedrich Miescher descubre el ácido nucleico.
- 1876, Oscar Hertwing averigua que la sustancia genética es transmitida a la descendencia por ambos progenitores.
- 1882, el citólogo alemán Walther Flemming comprueba la división longitudinal de los cromosomas desde la mitosis celular.
- 1883, Francis Galton desarrolla los conceptos de su abuelo y crea la ciencia denominada Genética, señalando que la herencia está en los cromosomas y en los genes. Actualmente se sabe que los genes son pequeñas cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que se encuentran en el interior de los cro-

* Pediatra.
Dirigir correspondencia a: Laboratorios Durón, Clínicas La Plazuela. Barrio La Plazuela, Tegucigalpa.

mosomas. El gen se compone de guanina (G), timina (T), adenina (A) y citosina (C). La importancia de los genes radica en que son la estructura básica de la vida. Cuando se activan segregan las proteínas que permiten que el cuerpo funcione, pero si producen proteínas defectuosas o activan su producción cuando no corresponde, generan una propensión de riesgo a una enfermedad determinada; por otro lado, los cromosomas son cadenas moleculares en el interior de las células que contienen la receta genética para producir un ser humano. De los 46 cromosomas (23 pares) del genoma humano, 44 (22 pares) se denominan "autosomas". La pareja restante forma los cromosomas sexuales, porque determinan el sexo. Es sabido que todas las células humanas contienen 46 cromosomas, excepción de las células sexuales (espermatozoides y óvulos) que sólo llevan 23. Al unirse para formar un ser humano completan los 46 cromosomas necesarios; así se heredan las características tanto del padre como de la madre.

- 1909, el biólogo Thomas Hunt Morgan escoge la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster* como medio para investigar la genética con ayuda de las mutaciones. Confirma que algunos rasgos determinados genéticamente están ligados al sexo.
- 1924, el dermatólogo alemán Hermann Siemens publica sus experimentos en hermanos gemelos que relacionan el comportamiento humano con la herencia.
- 1926, el biólogo alemán Hermann Muller descubre que los rayos X pueden causar mutaciones en moscas.
- 1932, el escritor británico Aldous Huxley publica la novela *Un Mundo Feliz*, que presenta una visión crítica de la ingeniería genética.
- 1944, trabajando con una bacteria neumococo, Oswald Avery, Colin McLeod y Maclyn McCarty prueban que el ADN -y no las proteínas-, es el material hereditario en la mayoría de los seres vivos.
- 1950, el médico británico Douglas Bevis describe como la amniocentesis puede ser utilizada para detectar en el feto la incompatibilidad con el factor Rh.
- 1952, Hershey y Chase descubren que el ADN inyectado por el bacteriófago -un virus- desorganiza la maquinaria bacteriana.
- 1953, el bioquímico estadounidense James Watson y el biofísico británico Francis Crick describen la estructura en doble hélice del ADN.
- 1959, el español Severo Ochoa y el neoyorquino Arthur Kornberg reciben el premio Nobel de Fisiología y Medicina por el descubrimiento de los mecanismos de la síntesis biológica del ADN y el ARN.
- 1964, utilizando ADN artificial, Marshall Nirenberg logra sintetizar una molécula protéica.
- 1970, los norteamericanos H.O. Smith y K.W. Wilcox descubren la primer enzima de restricción, una molécula que corta el ADN por puntos especiales. Un grupo de genetistas de la Universidad de Wisconsin (LU) sintetizan un gen desde cero. Los virólogos Howard M. Temin y David Baltimore descubren que los virus de ARN tumorales pasan información genética al ADN del huésped.
- 1973, los bioquímicos americanos Stanley Cohen y Herbert Boyer insertan un gen de un sapo de espuelas africano en un ADN bacteriano. El experimento marca el inicio de la ingeniería genética.
- 1975, el inmunólogo alemán George Köhler y su colega argentino César Milstein presentan una técnica para obtener anticuerpos monoclonales. Los científicos asistentes a la Conferencia de Asilomar, en California, discuten los peligros de la recombinación del ADN.
- 1977, Herbert Boyer y sus colaboradores de la Universidad de California en San Francisco, implantan el gen de la hormona somatostatina, en el genoma de la bacteria *Escherichia coli*.
- 1978, manipulando genéticamente bacterias, un grupo de investigadores del City of Hope Medical Center, en los Estados Unidos, logra producir insulina humana.
- 1980, Charles Weismann, del Instituto de Biología Molecular de Zurich (Suiza), logra introducir interferón humano en bacterias.
- 1982, dos grupos de investigadores americanos obtienen unos ratones gigantes por inyección del gen de la hormona del crecimiento de rata en óvulos recién fecundados. Se comercializa en Estados Unidos la insulina humana producida por síntesis bacteriana.
- 1983, James F. Gusella, de la Facultad de Medicina de Harvard, en Boston, encuentra un marcador genético para la enfermedad de Huntington en el cromosoma 4 humano. Este hallazgo permite diseñar un test genético, pero no supone ningún avance

- en la cura del mal. El gen fue aislado 10 años más tarde.
- 1984, primera vacuna contra el virus humano de la hepatitis B obtenido gracias a la biotecnología.
 - 1985, Alec Jeffreys, de la Universidad de Leicester, en Gran Bretaña, desarrolla la huella génica, un método que permite la identificación de personas a partir de su material biológico (sangre, esperma, pelos, etc.).
 - 1987, Robert Melias, un peón de Bristol acusado de cometer abusos sexuales contra una mujer poliomielítica, es condenado gracias a su huella génica.
 - 1988, la Universidad de Harvard obtiene la patente de un ratón transgénico para investigar el cáncer.
 - 1989, creación del Centro Nacional para la Investigación del Genoma Humano.
 - 1990, inicio oficial del Internacional Proyecto Genoma. Michael Crichton publica la novela Parque Jurásico, que narra como los bioingenieros logran extraer de un mosquito el ADN de los dinosaurios, para volverlos a la vida. El genetista W. French Anderson lleva a cabo la primera terapia génica con una niña con inmunodeficiencia genética denominada deficiencia de ADA.
 - 1991, Craig Venter solicita la patente de 337 genes humanos. Mary-Clayre King, de la Universidad de California, en Berkeley, asocia un gen del cromosoma 17 con la aparición del cáncer de mama familiar y con mayor riesgo de sufrir cáncer de ovario.
 - 1992, científicos británicos y estadounidenses desarrollan una prueba para detectar en embriones in vitro anomalías genéticas, como la fibrosis quística y la hemofilia. La Armada estadounidense empieza a recoger muestras de sangre y de tejidos a los reclutas para la identificación genética de los soldados muertos en combate. Se autoriza la comercialización en Estados Unidos de los primeros tomates transgénicos.
 - 1994, la publicación en los Estados Unidos del libro La Curva en Capana desata una agria polémica. Sus autores, Richard Herrnstein y Chales Murria, argumentan la superioridad genética de los blancos frente a los negros.
 - 1995, las huellas génicas y la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) juegan un papel importante para exculpar al jugador de fútbol americano O.J. Simpson de la acusación de doble asesinato. Investigadores de la Universidad de Duke trans-
- plantan corazones de cerdos modificados genéticamente a babuinos. Los corazones sobrevivieron varias horas. Se informa la secuencia de la bacteria más pequeña, *Mycoplasma genitalium*.
 - 1996, lectura del genoma de la bacteria *Methanococcus jannaschii*, que permite confirmar la existencia de una tercera rama de la vida en la tierra. La revista Science publica en internet (www.sciencemag.org/science/featured/data/genomabase.shl) un mapa genético con cerca de 16,000 genes humanos. Un consorcio internacional secuencia el genoma de la levadura de la cerveza *Saccharomyces cerevisiae*. La firma californiana Affymetrix comercializa un biochip para analizar las mutaciones del virus del SIDA.
 - 1997, secuenciación completa de la bacteria *E. coli*. Conclusión del mapa físico en alta resolución de los cromosomas X y 7. Ian Wilmut y sus colegas del instituto Roslin obtienen a Dolly, el primer mamífero clónico.
 - 1998, secuenciación completa de los genomas del gusano *Caenorhabditis elegans* y de las bacterias responsables de la tuberculosis y la sífilis, *M. tuberculosis* y *Treponema pallidum*, respectivamente. El análisis del ADN extraído del vestido de Mónica Lewinsky coincide con el ADN de una muestra de sangre del presidente Bill Clinton. Las pruebas genéticas demuestran que el presidente Thomas Jefferson tuvo al menos un hijo con una de sus esclavas, Salli Hemings. Craig Venter desvela su ambicioso plan para tener completamente secuenciado el genoma humano en el año 2001.
 - 1999, secuenciación completa del cromosoma 22, que interviene en una variedad de enfermedades como la esquizofrenia y diversos males cardíacos. Joe Tsien, de la Universidad de Princeton, obtiene un ratón más inteligente que el resto tras manipular uno de sus genes implicados en la actividad neuronal relacionada con la memoria. La firma Cromos Molecular System, de Canadá, anuncia que ha logrado que un cromosoma artificial introducido en un ratón se herede dentro de su estirpe. Jese Gelsinger, un joven de 18 años afectado por una deficiencia enzimática, muere 4 días después de recibir un tratamiento de terapia génica. Esta pasa por sus peores momentos.
 - 2000, La Revista Science publica el mapa genético completo de *D. melanogaster*. Celera Genomics

anuncia que ha secuenciado completamente el ADN de un individuo. El equipo científico internacional presenta el primer borrador del mapa del genoma humano. Bill Clinton y Tony Blair piden el libre acceso a los datos biológicos del hombre. La comunidad científica hace lo propio. Científicos de los Estados Unidos descifran el mapa genético de los cromosomas 5, 16 y 19. El cromosoma 21 sorprende a los científicos por los pocos genes que contiene. Dos empresas californianas anuncian la localización de 65,000 genes y su comercialización en internet.

- 11 de mayo, 2000, se descifra la secuencia completa del cromosoma 21, el más pequeño de los cromosomas humanos. Tres copias de dicho cromosoma en una misma persona son causa del síndrome de Down.
- 24 de mayo, 2000, el Centro Nacional de Decodificación Genética de Francia (GENESCOPE), anuncia que el genoma humano tiene 30,000 genes y no 150,000 como afirmaron los científicos norteamericanos.
- 2003, año en el que se espera que concluya la primera fase del Proyecto Genoma.

EL FUTURO DEL PROYECTO GENOMA HUMANO

Implicaciones biomédicas y sociales

El ser humano está en camino de descifrar la memoria archivada en su legado genético construido durante millones de años de evolución por medio del Proyecto Genoma Humano (PGH). Esta es sin duda una de las empresas científicas más importantes en la historia de la humanidad que, con sus implicaciones biomédicas y sociales a nivel mundial representa una gran promesa científica. El objetivo del PGH es descifrar la secuencia completa del genoma humano, donde se encuentra la información para llevar a cabo todas las funciones del organismo humano así como los genes que determinan nuestra susceptibilidad al desarrollo de enfermedades como la diabetes mellitus, el cáncer o la hipertensión. Una vez identificada la cantidad de nuestros genes seremos capaces no sólo de entender su función sino de modificarla con fines terapéuticos.³

El PGH es un esfuerzo científico mundial en el cual se han invertido recursos humanos y financieros por más de tres mil millones de dólares. Pero además del desciframiento de la secuencia del genoma humano, existen otros proyectos paralelos como el desarrollo de mapas genéticos y físicos para la descripción específica de la ubicación y orden de esta secuencia, el desarrollo de tecnología y bioinformática para el almacenamiento y la utilización de la información de la secuencia, el estudio de diversos organismos modelo (se han secuenciado unos 23 genomas entre los que destacan el de la mosca de la fruta y distintos microorganismos patógenos como *Vibrio cholerae*, *M. tuberculosis* y *Helicobacter pylori*).

Hasta el momento la carrera por descifrar el genoma ha sido una competencia hacia la línea de partida y no a la de llegada, porque identificar qué proteínas producen los genes y cómo ellos generan efectos en el cuerpo será mucho más difícil que simplemente tener "el mapa de la vida". Esta búsqueda tardará por lo menos 50 años, opinan eminentes biólogos y quien tenga completo el "libro de la vida" con sus 23 tomos (los 23 pares de cromosomas) tendrá en su poder la llave de la medicina moderna en lo que resta de este siglo.

Estamos así ante una nueva era de la genética en la que el avance y los resultados del PGH tendrán un enorme impacto en la biomedicina así como en los ámbitos económico y social a nivel mundial. Estos avances darán lugar a una nueva época en la medicina, tanto en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de distintas enfermedades comunes como el cáncer, la diabetes, la hipertensión, el Síndrome de Down, enfermedad de Taysach, talasemia, y otros, por medio del surgimiento de una nueva área de estudio, la medicina genómica, en la que el mapa genómico es el primer capítulo del gran libro de la vida.

La secuenciación completa del genoma permitirá la identificación de la totalidad de los genes que lo componen (genómica estructural) y su estudio para la determinación de su función en el organismo (genómica funcional) en distintos procesos como el desarrollo embrionario, envejecimiento, la regeneración de órganos o tejidos y durante el proceso de diversas enfermedades. La identificación de los genes que determinan la susceptibilidad o resistencia al desarrollo de distintos padecimientos comunes como la hipertensión, el asma o la osteoporosis, posibilitará el

desarrollo de métodos de diagnóstico molecular basados en tecnologías como la microhileras de ADN (microarrays). El énfasis estará en el diagnóstico presintomático de individuos en riesgo para la articulación de estrategias de medicina preventiva. Una vez identificados los genes de susceptibilidad específica de cada población, será posible la investigación y el desarrollo de estrategias para la transferencia de genes a células o tejidos específicos con fines terapéuticos (terapia génica o genómica) permitiendo la restitución o inhibición de la función de distintos genes implicados en distintas enfermedades comunes. En la actualidad se conocen cerca de 3000 enfermedades genéticas y sólo se han identificado 200 genes responsables de algunas de las mismas.

El estudio e identificación de cambios de secuencia de una sola base dentro o fuera de un gen permitirá el desarrollo de nuevas metodologías de mapeo genético. La identificación y estudio de nuevos genes, que podrían ser blancos terapéuticos, y su asociación con diferencias en la respuesta a distintos fármacos, harán más eficientes las estrategias terapéuticas actuales y permitirán todos ellos el desarrollo de fármacos más efectivos y con menos efectos adversos (farmacogenómica).

Estos avances no sólo traerán consigo beneficios importantes sino responsabilidades extraordinarias, por lo tanto uno de los aspectos claves del PGH es lo referente a la bioética. Se debe trabajar con énfasis en el desarrollo de una legislación adecuada para cada país que regule la investigación y manipulación genética de distintos organismos, particularmente el ser humano. Deberá legislarse también quién tiene derecho a conocer la información genética de un individuo, de tal manera que ésta información no pueda emplearse con fines discriminatorios. Otro aspecto importante que deberá sujetarse a legislación apropiada, será el acceso y uso potencial de células embrionarias totipotenciales utilizadas para la generación de trasplantes.

En noviembre de 1997 la comunidad internacional a través de la UNESCO redactó y aprobó la declaración universal sobre el genoma y sobre los derechos humanos cuyo texto fue elaborado por el Comité Internacional de Bioética (IBC o International Bioethics Committee) cuyos principios básicos son: a) el genoma humano es patrimonio de la humanidad; b) respeto a los derechos y dignidad humana, independientemente de sus características

genéticas y c) rechazo al determinismo genético. La secuencia del ADN del genoma humano es ahora de libre acceso y publicado en febrero del 2001 por el PGH en la revista Nature y accesible en la página web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human> y Celera Genomics lo publica en la misma fecha en la revista Science.

Cazadores de Genes

De hecho la empresa pública y más ambiciosa de la biología es el PGH, análoga, por decirlo así, al Proyecto Manhattan que llevo a la bomba atómica y al Proyecto Apolo que hizo que el ser humano llegara a la luna. Después de trece años de inversión de 250 millones de dólares y de la participación de más de un millón de científicos y técnicos de 16 laboratorios de los Estados Unidos, Francia, Gran Bretaña, Canadá, Alemania y Japón; Francis Collins, responsable actual del Proyecto, ha anunciado que ya han leído toda la molécula del ADN. A ritmo de trabajo, establecido en 17,280,000 bases diarias, Collins presentó en julio del 2000 un borrador con el 90% del genoma y con una precisión del 99%. Ellos critican que la secuencia rápida carece de precisión y que por consiguiente el borrador presentado por Venter es muy "borroso".

Para descifrar la secuencia de letras del ADN, los científicos capitaneados por Collins utilizan un método lento pero muy preciso. En lugar de fragmentar de golpe los 23 pares de cromosomas (la molécula del ADN es demasiado grande para ser leída entera), van dividiéndola uno por uno.

En cambio, el método utilizado por Venter utiliza una técnica más radical e imprecisa que se conoce como "escopeta de genoma total". Esta consiste en partir de un solo golpe el genoma en 70,000,000 de fragmentos de forma aleatoria y secuenciar cada uno de ellos.

La dificultad deriva en ordenarlos, trabajo que ahora están haciendo las supercomputadoras de la compañía privada Celera Genomics de Rockville, Maryland, USA, que dirige Craig Venter, a quien podríamos llamar la superestrella de los cazadores de genes, que originalmente en 1990 dirigió el PGH, separándose del mismo en 1998 y que actualmente le va ganando por puntos.

Además de Venter y de Francis Collins, otra de las estrellas de cazadores de genomas es John Sulston, Director del Sanger Centre en Cambridge, Inglaterra, donde se ha descrito hasta hoy una tercera parte del genoma humano. La enorme capacidad secuenciadora de este centro solo es compartida a nivel mundial con otras cuatro instituciones públicas: la Universidad de Washington en San Louis, Misouri, el Joint Genome Institute, del Departamento de Energía estadounidense en Carolina; el Whitehead Institute del Instituto Tecnológico de Massachussets, y el Baylor College of Medicine, en Texas.

Juntos o separados los sectores privado y público piensan en iniciar la siguiente etapa que les llevara por lo menos 50 años más y que consiste en dar caza a todos los genes

y conocer sus funciones. Unos y otros están conscientes de que quien lo consiga primero, tendrá en sus manos la medicina de los próximos 50 a 100 años. Sólo para entonces el Proyecto Genoma Humano habrá tocado a su fin.

LECTURA SUGERIDA

1. **Proyecto Genoma Humano.** Lee TF. Edic. Gedisa, España, 2000.
2. **Conceptos de Genética.** Klug WS and Communings MR. Prentice May Inc, España, 1999.
3. **Genética, la continuidad de la vida.** Barahona A y Piñeiro D. Coediciones FCE, México, 1994.
4. **The Business of the Human Genomic.** Stuart S. Col. Scientific American, 2000.

=====
 TUS HIJOS NO SON TUS HIJOS,
 SON HIJOS E HIJAS DE LA VIDA,
 DESEOSA DE SÍ MISMA.
 NO VIENEN DE TÍ, SINO A TRAVÉS DE TÍ
 Y AUNQUE ESTÉN CONTIGO,
 NO TE PERTENECEN...
 PUEDES ESFORZARTE EN SER COMO ELLOS,
 PERO NO PROCURES HACERLOS
 SEMEJANTES A TÍ...
 TÚ ERES EL ARCO DEL CUAL TUS HIJOS,
 COMO FLECHAS VIVAS SON LANZADOS.
 DEJA QUE LA INCLINACIÓN,
 EN TU MANO DE ARQUERO,
 SEA PARA LA FELICIDAD.

TUS HIJOS. KAHLIL GIBRAN.