
FRANCISCO BOLÍVAR ZAPATA

EL GENOMA HUMANO

*Investigador del Instituto de Biotecnología de la UNAM, miembro del Colegio Nacional y reconocido experto en genética a nivel mundial, el Dr. Bolívar Zapata explica en este texto, escrito a partir de su libro *Genética moderna: fundamentos y horizontes, las implicaciones éticas y los cambios prácticos que anuncia el uso médico del genoma humano*.*

Introducción y antecedentes

HACE POCO MÁS DE CINCUENTA AÑOS, JAMES WATSON Y FRANCIS Crick realizaron uno de los descubrimientos más importantes de la historia de la humanidad. Con el apoyo del trabajo de otros muchos investigadores, Watson y Crick reportaron la estructura del ácido desoxirribonucleico, el famoso DNA (por sus siglas en inglés), que

hoy sabemos es la molécula en donde reside la información genética en todos los seres vivos. Desde ese momento, hemos sido testigos de la aparición y evolución de la biología y de la genética molecular, como las disciplinas que hoy en día permiten tener una imagen mucho más clara del funcionamiento y organización de la célula viva. Sin embargo, esto es solamente el principio de una aventura maravillosa y trascendental para la humanidad y la vida misma. Con este conocimiento en nuestras manos y con la ayuda de metodologías poderosas, como las técnicas recombinantes del DNA, conocidas también con el nombre de ingeniería genética, hemos iniciado una era en la que el conocimiento y manejo de la información genética de los seres vivos indudablemente cambiará en poco tiempo la manera en que enfocaremos y planearemos nuestra vida misma y la de los seres vivos que nos rodean.

El genoma del organismo vivo

Gracias a la sofisticación permanente de las técnicas de DNA recombinante, en particular la aparición de técnicas poderosas de amplificación de DNA tales como la de PCR o reacción en cadena de polimerasa de DNA y de secuenciación automática de DNA, hoy es posible analizar, incluso sin clonar, genes de cualquier organismo, incluyendo al hombre. A través de ello se ha iniciado la etapa o era del genoma, en donde el esfuerzo ya no se concentra en genes aislados solamente, sino en el análisis del conjunto

de todos los genes que conforman un organismo. En el caso de una bacteria, su genoma lo conforman los tres mil a cinco mil genes que se localizan en una sola cinta de DNA que a su vez es su único cromosoma. En el caso del hombre, tenemos entre cuarenta mil y sesenta mil genes localizados en las 46 cintas de DNA, los 46 cromosomas que conforman nuestro genoma, que por cierto es diploide (23 pares de cromosomas), es decir, tiene la información por duplicado, una parte proveniente de nuestro padre y la otra de nuestra madre.

En la era del genoma pretendemos conocer cómo están organizados y localizados todos los genes en los cromosomas, es decir, los grupos que trabajamos en esta área tenemos como objetivo global contribuir a determinar los mapas genéticos de los seres vivos. En geografía, un mapa es la posición que guardan los países con respecto a ellos mismos en el planeta. En genética, un mapa es la posición que guardan los genes con respecto a ellos mismos en las cintas de DNA que forman los cromosomas de un determinado organismo. Si comparáramos uno de nuestros cromosomas e hiciéramos una analogía con una cinta musical o de video, diríamos que de la misma manera en que en una cinta musical se encuentra almacenada información que se traduce en música, en una cinta genética de DNA, que en realidad podríamos considerar como la parte genética de un cromosoma, se encuentra almacenada información genética, que se traduce en proteínas. Siguiendo la analogía entre el DNA del cromosoma

y la cinta musical, sabemos que en ésta se encuentra almacenada información para diferentes canciones y que cada una de estas canciones está a su vez almacenada en un segmento específico de esa cinta y de una manera lineal, esto es, primero se encuentra el segmento que codifica o guarda la información para la primera canción, luego el segmento para la segunda melodía, y así hasta la última canción; asimismo, estos segmentos de cinta son de diferentes tamaños y por ello las canciones también lo son. En el caso de una cinta genética, sabemos asimismo que se encuentra almacenada información para hacer varias y diferentes proteínas y que la información para cada una de estas proteínas o canciones genéticas está almacenada en un segmento específico de la cinta para cada una de ellas, que se llama gene. Estos genes se encuentran organizados de manera lineal, uno después de otro, y al igual que los segmentos de la cinta musical, que codifican cada uno de ellos para una canción diferente y diferente duración o tamaño, los genes codifican también cada uno de ellos para una proteína diferente y de diferente tamaño. Los humanos tenemos, como hemos ya señalado, entre cuarenta y sesenta mil genes, lo cual implica que podemos fabricar en nuestro organismo entre cuarenta y sesenta mil proteínas; las bacterias tienen entre tres y cinco mil genes en su único cromosoma, y por ello son capaces de sintetizar entre tres mil y cinco mil proteínas.

Aun cuando conociéramos todos los genes humanos, y eventualmente su posición relativa en cada uno de nuestros 23 pares de cromosomas, lo cual probablemente lograremos en los próximos años, estaríamos solamente al principio del entendimiento de cómo la regulación fina y sincronizada del genoma humano permite el desarrollo y funcionamiento de nuestro organismo humano. Sin embargo, es igualmente obvio que nuestra capacidad para entender el funcionamiento y desarrollo de cualquier organismo será potenciada inconmensurablemente a través del concomitamiento de sus instrucciones genéticas y de la comparación de éstas con las presentes en otros genomas.

Únicamente a través del conocimiento de cuándo y qué producto gené-

tico o proteína aparecerá en qué etapa del desarrollo es que seremos capaces de apreciar la vasta complejidad de toda la interacción genética que subyace en el más simple de los procesos de funcionamiento y desarrollo. Así pues, obtener el mapa genético del organismo humano debe ser realísimamente entendido como un paso vital para el entendimiento de la vida humana a nivel molecular, y esto, entre otras cosas, es un elemento primario y fundamental para contender con la problemática de las enfermedades genéticas del ser humano. Hoy podemos atestiguar el desarrollo de métodos de secuenciación del DNA a gran escala, fundamentales en el ámbito de la medicina, para llegar a tener una primera imagen muy general del genoma humano.

Hasta hace poco se tenían secuenciados y mapeados más de treinta mil genes humanos, utilizando para ello los DNA complementarios correspondientes. En los primeros meses de este año se publicó en la prensa la noticia de que se había ya determinado la secuencia de todos los fragmentos de DNA que conforman el genoma humano y que en un lapso de no más de dos años se tendrá una secuencia del genoma humano con más de un 95% de certeza. El doctor C. Venter y la compañía Celera, que son los responsables de este avance, han prometido el libre acceso a la información que ellos poseen sobre el genoma humano. Además, recientemente se reportó la determinación de la secuencia nucleotídica del cromosoma 22, en el cual se localizaron 545 genes, y en mayo de 2000 se reportó la determinación de la secuencia nucleotídica del cromosoma 21 del ser humano. Este cromosoma, el más pequeño de los 23 de nuestra especie, tiene más de 33,5 millones de pares de bases y en él se localizan 225 genes. Este número de genes, relativamente reducido conforme a lo esperado por el tamaño de los cromosomas 21 y 22, hace pensar que el número final de genes humanos no llegará a los ochenta o cien mil originariamente calculados, sino que tal vez serán entre cuarenta y sesenta mil los genes de nuestra especie. Es importante señalar que nuestros cuarenta mil genes representan solamente cerca de 5% del total del material genético presente en nuestros cromosomas. El resto (95%) son secuencias de DNA repetidas y amplificadas.

Estudios recientes de compara-



ción de genes entre los genomas secuenciados de los diferentes organismos eucariontes animales demuestran que, en el caso de la mosca de la fruta, existen en este organismo más del 65% de los genes que en los humanos son responsables de las enfermedades congénitas hasta ahora identificadas en la especie humana. En otras palabras, en la mosca existen 177 genes que tienen equivalencia con genes humanos involucrados en enfermedades genéticas. Ejemplo de estos casos es el de una mutante de la mosca que presenta una patología similar a la que se observa en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Indudablemente, el análisis del funcionamiento de estos genes y sus productos proteicos en este insecto permitirá en tiempos mucho más cortos conocer con gran detalle las bases moleculares involucradas en muchas enfermedades genéticas humanas a través de conocer lo que ocurre en la mosca, abriendo así posibilidades extraordinarias y novedosas para el tratamiento de este tipo de enfermedades.

No debemos olvidar que el genoma no es un sistema estático, invariable, sino todo lo contrario. El genoma de los seres vivos, nuestro genoma, es un sistema dinámico, interactivo, que se reorganiza en cierta medida y cuyo propósito es generar un organismo que reaccione hacia y con el medio ambiente; nuestro cerebro es el mejor ejemplo de lo anterior. Ciertamente, no hay suficiente información genética para conectar todo nuestro cerebro, y por ello debe haber elementos en el medio ambiente que inducen, a través de la interacción con genes específicos y el posible rearrreglo de ellos, el desarrollo, diferenciación e individualización del cerebro. Hoy en día no sabemos cómo ocurre este proceso, pero ciertamente la nueva biología tiene las herramientas para llevarnos en la dirección que nos permita hacerlo.

El diagnóstico genético

Las enfermedades genéticas humanas son el resultado de la presencia de mutaciones en uno o más genes humanos. Como resultado de esto, en el individuo que porta estos genes mutantes se producen procesos fisiológicos anormales que dan lugar a enfermedades genéticas (entre las más importantes: anemia falciforme, Corea de Huntington, diabetes, distrofia de Duchenne, Alzheimer, fenilcetonuria, fibrosis quística, hemofilia, hipoparatiroidismo, neoplasia endócrina, desórdenes inmunológicos). El propósito del diagnóstico genético es conocer la presencia de los genes mutantes en los individuos que los llevan, haciendo uso para ello de genes humanos normales aislados en el laboratorio.

El extraordinario flujo de información que emana del estudio del genoma humano nos está incorporando, cada día más íntimamente, a esta nueva etapa de la genética y la medicina modernas: la del diagnóstico genético universal. Hoy, aun cuando hemos avanzado en forma extraordinaria en el área de la genética humana —se conocen más de 250 genes humanos involucrados en enfermedades genéticas—, el diagnóstico genético representa una fracción pequeña de la medicina moderna. Sin

embargo, conforme se vayan aislando, cada día más rápidamente, genes asociados a enfermedades genéticas, particularmente aquellos que provean información acerca de las enfermedades humanas más comunes, pronto llegará el tiempo en que el diagnóstico genético comience a afectar la vida de la mayor parte de la gente, como mínimo en los países desarrollados y, parcialmente al menos, en países en proceso de desarrollo como el nuestro.

Muy probablemente, en no más de una década el diagnóstico genético será componente importante de cualquier sistema de salud bien organizado. Viendo así el futuro cercano, debemos distinguir muy claramente entre el diagnóstico orientado a los adultos, los niños y las células fetales en mujeres embarazadas. Aquí surge el aspecto fundamental de la privacidad genética y biológica, donde el concepto de consentimiento bien informado se aplica de manera muy diferente en estos tres tipos de grupos. Para el caso de los adultos, es obvio que se debe legislar para que el diagnóstico genético sólo se practique cuando exista un consentimiento legal por parte del individuo cuyo DNA pretende examinarse. Sin embargo, debemos estar conscientes de que aun cuando existan las leyes adecuadas, entraremos en problemáticas éticas, morales, filosóficas y jurídicas complejas cuando se otorgue un consentimiento legal por individuos ignorantes e inconscientes del tipo de consentimiento otorgado. Realistamente, debemos esperar, como lo han hecho notar muchos investigadores, y en particular James Watson, que muchos individuos consentirán en la realización de pruebas cuyo significado sobre sus vidas futuras no será entendido inicialmente y que posteriormente pudieran dar lugar a situaciones personales apremiantes, que erróneamente difundidas podrían crear imágenes equivocadas sobre la genética y en particular el diagnóstico genético. Así, resulta imperativo desarrollar programas de educación sobre el DNA y la genética moderna que no sólo expliquen los aspectos fundamentales de esta disciplina, sino que también dejen claro el significado de resultados positivos en pruebas de diagnóstico para enfermedades incurables, al menos por ahora.

Por otra parte, no se debe permitir en principio la realización de pruebas genéticas en los niños. Las únicas excepciones podrían ser cuando existieran tratamientos terapéuticos para el caso de que la prueba fuera positiva. De acuerdo con este tipo de lineamiento, a ningún niño deberá serle practicado ningún examen orientado a detectar la presencia de genes que den lugar a enfermedades tales como la de Huntington o cáncer de seno, ya que hasta ahora no existen tratamientos para contender con estas enfermedades desgarradoras. Hoy en día existen muchos individuos que conociendo tener un 50% de probabilidades de portar un gene mortal no quieren conocer su destino final, prefiriendo vivir en la incertidumbre que cargar con la idea de que a cierta edad desarrollarán un problema fatal.

Asimismo, hay individuos que en el pasado aceptaron cierto tipo de diagnóstico genético y que hoy, después de conocer el resultado positivo, hubieran deseado no habérselo practicado.

La moraleja y la paradoja aquí es que lo que un individuo pudiera estar interesado en conocer en una etapa temprana de su vida, pudiera estar interesado en no conocerlo en una etapa posterior.

La terapia génica

Sin embargo, aun cuando se trabaje eficientemente para asegurar la presencia y uso responsable de los sistemas de diagnóstico en el sector de la salud, habrá siempre niños que nazcan con enfermedades genéticas que los afectarán seriamente, y por ello habrá siempre la necesidad de ayuda. Por lo anterior, es necesario resaltar la importancia que tiene el esfuerzo para generar estrategias genéticas que los puedan no sólo aliviar, sino curar. Así, la posibilidad del uso de procedimientos de terapia génica resulta cada día más atractiva. Esta alternativa supone introducir una o varias copias de genes normales para substituir la función de genes ausentes o anormales en las células de enfermos.

En el momento actual todos los esfuerzos correctivos de terapia génica consisten en introducir genes normales o mensajeros antisentido en las llamadas células somáticas que tuvieran alguna deficiencia genética. Hace tan sólo unos años, fue realizado un primer experimento en células de la médula espinal de un niño con una enfermedad de inmunodeficiencia; estas células, aisladas y cultivadas *in vitro*, fueron transformadas con genes normales para el defecto de la inmunodeficiencia y algunas de ellas incorporaron y expresaron el gene. Estas células modificadas genéticamente fueron posteriormente retransplantadas a la médula del propio niño enfermo, quien está recuperado.

Este es el primer experimento de terapia génica en humanos, que abre una nueva área y una nueva era en la medicina y la biología modernas. Al día de hoy ya son varios los experimentos de terapia génica realizados en humanos, algunos inicialmente exitosos, lo cual es extraordinario.

Por otro lado, no existen a la fecha, y no deben permitirse, intentos para modificar genéticamente las células germinales de nuestros organismos, es decir, las células que son transferidas a las generaciones humanas subsecuentes. De esta manera, por lo menos a la fecha, los procedimientos actuales de terapia génica no han levantado aún consideraciones éticas que indudablemente emergerían si se planteara el objetivo de la modificación de la naturaleza de la vida humana futura a través de procedimientos que genéticamente alteren las células germinales humanas. Esta reluctancia para moverse hacia el campo de la modificación de células germinales refleja en gran parte la preocupación profunda por experimentar con una posible vida humana cuando no podemos asegurar en la actualidad que la intervención genética tenga únicamente un impacto positivo. El gene o genes que pudiéramos agregar pudieran no funcionar de la manera en que prevemos, y si el producto de esta manipulación no es lo deseado, ¿podríamos estar tranquilos

de terminar las vidas resultantes de una terapia génica equivocada?

De cualquier manera, consideraciones éticas como las anteriores pudieran no impedir a ciertos grupos de nuevos fascistas moverse hacia la modificación genética de células germinales. Así que, como claramente lo ha señalado James Watson, debemos vivir con la posibilidad de que los métodos desarrollados para la modificación genética de células somáticas puedan usarse algún día para la modificación de células germinales. Sin embargo, este tipo de amenaza potencial no debería de ninguna manera ser usado para desacelerar, y menos aun detener, el desarrollo de las técnicas de terapia génica para células somáticas, ya que esto indudablemente representa un extraordinario potencial para ayudar a las víctimas de las enfermedades genéticas, que por cierto son también las enfermedades del futuro. En este sentido, debemos estar conscientes de que la consideración de cualquier procedimiento genético como bueno o inadecuado puede variar de un momento a otro dependiendo de las situaciones. Además, tampoco olvidemos que prácticamente todas las herramientas y tecnologías poderosas desarrolladas por el hombre pueden causar muchos problemas si son mal utilizadas.

Si tratamos de juzgar ahora la manera en que debemos proceder desde el punto de vista ético y moral con los procedimientos de la terapia génica y el diagnóstico genético, o con cualquier otro aspecto de la ingeniería genética que pudiera tener consecuencias para la vida humana, diríamos que el momento actual invita a permanecer pragmáticos, gobernados siempre por el deseo de seguir cursos de acción que impliquen o presenten los potenciales más altos para mejorar la calidad de la vida humana. Actuando de esta manera, sin embargo, se debe esperar mucha controversia, ya que, en principio, al adoptar modos de pensamiento sustentados en el conocimiento de la genética que pudieran reestructurar la percepción sobre nosotros mismos y nuestro lugar en el planeta, indudablemente entrará en conflicto con ideas y valores tradicionales. Finalmente, no debe olvidarse que de cualquier manera las herramientas del DNA recombinante y el conocimiento sobre los genomas están ya con nosotros, y que tenemos la obligación de usarlos no sólo para beneficio exclusivo de la raza humana, sino de la vida misma. En este sentido, la declaración de la Conferencia General de la UNESCO, en 1997, sobre "El Genoma Humano", resulta ser un avance fundamental, ya que genera un marco moral y ético sobre los derechos y responsabilidades para el manejo de la información genética, es decir del genoma de la raza humana y los de otros organismos con los que conformamos la biodiversidad de nuestro planeta.

El reto es ciertamente apasionante. —

