

Descifrando el genoma humano: un tesoro o la caja de Pandora?

Dra. Damasia Becu Villalobos
Instituto de Biología y Medicina Experimental
Vuelta de Obligado 2490
Buenos Aires 1428
dbecu@dna.uba.ar

Introducción	1
Nuestro genoma	2
Los tesoros del Genoma	3
1) La similitud del genoma de las distintas especies es increíble.....	3
2) El número de genes no permite explicar la complejidad de los organismos vivos ..	4
3) ADN basura o ADN que no codifica:	4
4) Tenemos pocos genes pero muchas proteínas.	4
5) Tenemos 200 genes cuyos parientes más cercanos están en las bacterias.	4
6) Lo que nos distingue entre humanos son los polimorfismos:	4
7) Toda la vida sobre la tierra es una sola	5
Usos destacados o posibles del genoma	5
Predecir la enfermedad.....	5
Intervenir en la enfermedad.....	6
Predecir infectividad y respuesta terapéutica:	7
Lo Epigenético	7
Las huellas digitales	7
El sistema inmune	8
Susceptibilidad a la enfermedad	8
El sistema nervioso central	8
La caja de Pandora	8
Epílogo	11

Introducción

Hacia fines del año 2000 y principios del 2001 se anunció que se había descifrado el genoma humano. La finalización de este proyecto fue más rápida de lo esperado, con grandes compañías farmacéuticas invirtiendo fortunas. La primer empresa involucrada fue la Human Genome Project (HGP). Más tarde se une competitivamente al esfuerzo la empresa comercial Celera Genomics. Sus grandes recursos le permitieron terminar el borrador de trabajo en 18 meses, una semana antes que el HGP, quien logra lo mismo en el término previsto de diez años. Las noticias de ambos acontecimientos fueron anunciadas casi simultáneamente, el 15 de febrero de 2001 en *Nature* por HGP y al día siguiente en *Science* por Celera. A partir de esa fecha ya se han secuenciado miles de

genomas de virus, hongos, bacterias, plantas, mamíferos y hasta de un mamut que se extinguió hace 20,000 años.

¿Porqué tanto interés? ¿Qué posibilidades abre esta fabulosa base de datos?

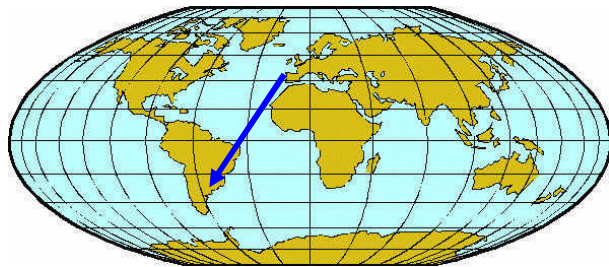
Nuestro genoma

Se llama genoma al código de 3 mil millones de bases (unidades químicas)

3,000,000,000

que se encuentran en nuestros cromosomas, dentro del núcleo de cada una y todas nuestras células. Si el ADN (ácido desoxirribonucleico, que es la molécula con el código) de una célula nuestra fuera ancho como las vías de un tren, el genoma tendría mil seiscientos millones de kilómetros. Pero como en realidad tiene dos billonésimas de metro, extendido tendría solamente dos metros. Si tuviéramos que escribir nuestro genoma (constituido por la alternancia de solo cuatro letras o bases) llenaríamos tantas guías telefónicas con la altura del

obelisco. Escribiéndolo a mano (3 letras por segundo) tardaríamos 31,7 años, sin descanso. Y nuestro escrito tendría 10,000 km, la distancia de Madrid a Buenos Aires. Toda esta

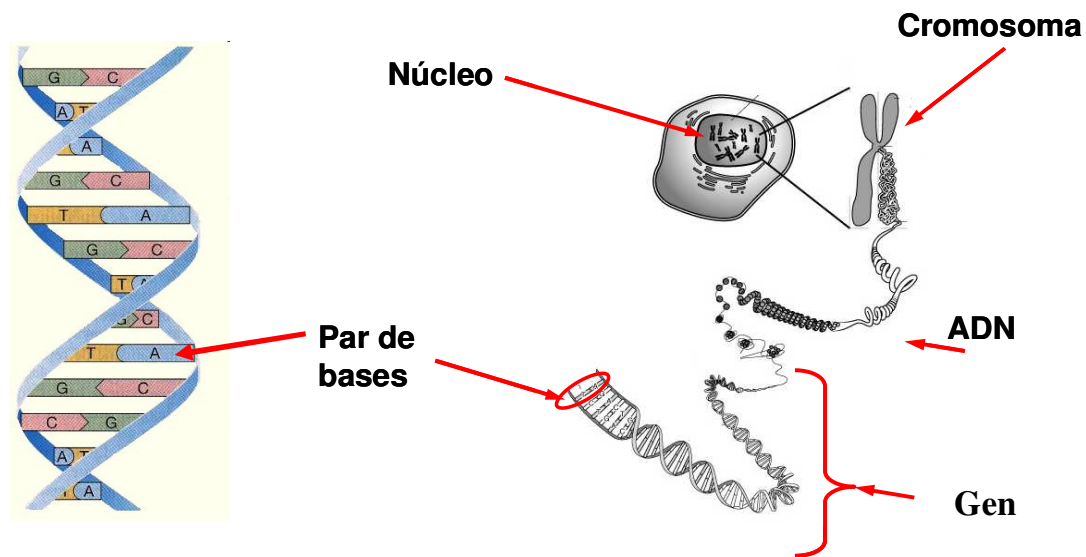


información fue obtenida por miles de computadoras en tiempo récord. Bien podemos decir que la década pasada fue de la computación y ahora se abre la era de la biotecnología.

El genoma es semejante a una biblioteca. La biblioteca de nuestro ser humano. Cada libro es un gen, unidad de información o proteína. Cada libro está un estante especializado: el cromosoma (el orden dentro de los cromosomas no sigue un orden lógico). El alfabeto de nuestro genoma tiene solo 4 letras (A C G T, cada letra corresponde a una base química, y entre las cuatro tampoco hay gran diferencia estructural). Las palabras están codificadas por tres de estas letras ubicadas en un determinado orden. Existen solo 20 palabras (los aminoácidos) para contar toda nuestra vida. Un gen o unidad de



información, incluye un número determinado de palabras. Para copiar un gen, no podemos sacar el libro, ni arrancar la hoja (nuestro libro es incunable) tenemos que hacer una fotocopia, que sería el ARNm. Este sí puede salir de la biblioteca (que está en el núcleo) y copiarse muchas veces. Es impresionante que con solo 4 bases químicas se pueda organizar toda la vida humana, y lo que es más, todas las formas vivientes en nuestro planeta



Los tesoros del Genoma

Como todo avance científico la información que pudo obtenerse de la lectura del genoma humano fue esclarecedora. Algunos puntos importantes a destacar:

1) La similitud del genoma de las distintas especies es increíble

La diferencia entre nuestro genoma y el de los monos es de solo un 2% de bases. Y las diferencias entre personas de distintas razas es menor a 0.5% de bases. Si tomamos dos personas completamente al azar podemos estar seguros de que diferirán entre sí en una de cada 1250 pares de bases aproximadamente, y no en más, o sea que el orden e identidad de sus 3 mil millones de bases es igual en un 99.5%, a pesar que luzcan tan distintos.

2) *El número de genes no permite explicar la complejidad de los organismos vivos*

Se pensaba que teníamos alrededor de 100,000 genes, y sin embargo tenemos 35,000. ¡Esto es solo el doble de la lombriz, y 10,000 más que la mosca!

3) *ADN basura o ADN que no codifica:*

Lo primero que llamó la atención fue que hay un 90 % de ADN que es no genómico o, en otras palabras, que no contiene genes, se lo denominó ADN basura. Sin embargo la lectura de este ADN y su comparación con el de otras especies sirvió a genetistas de las poblaciones, y ha contribuido muchísimo a la arqueología de la historia evolutiva de las especies, en particular de la especie humana.

4) *Tenemos pocos genes pero muchas proteínas.*

Una vez que se comprendió la escasez relativa de genes, se reveló que cada gen podía codificar para un promedio de 3 proteínas, según la lectura del ARNm.

5) *Tenemos 200 genes cuyos parientes más cercanos están en las bacterias.*

Sorprendentemente, los científicos identificaron más de 200 genes en el genoma humano cuyos parientes más cercanos están en las bacterias. Genes análogos no han sido encontrados en los invertebrados, como la lombriz, la mosca o la levadura, lo que sugiere que tales genes fueron adquiridos en época relativamente reciente de nuestro pasado evolutivo. La transferencia de esos genes parece haber ocurrido por infecciones de distintas bacterias que transfirieron sus genes y esto le dio cierta ventaja evolutiva a la especie humana.

6) *Lo que nos distingue entre humanos son los polimorfismos:*

Los dos borradores de las compañías que descifraron el genoma humano difieren levemente, y esto se debe al polimorfismo del ADN. El polimorfismo está representado por zonas específicas donde pueden aparecer distintas bases de acuerdo a las poblaciones de origen, y como las dos compañías trabajaron con poblaciones diferentes se pudieron describir varios polimorfismos en el genoma, lo que daría cuenta de la diversidad en los sujetos.

7) Toda la vida sobre la tierra es una sola

En términos fundamentales se descubrió que toda la vida sobre la tierra es una sola. A medida que se fueron descifrando los genomas de otras especies se llegó a la conclusión que las palabras de tres letras que constituyen el código genético son las mismas en todas las criaturas. CGA significa arginina y GCG alanina, en los murciélagos, las cucarachas, los cocoteros, las bacterias, los hongos y el ser humano. Todos usamos el mismo diccionario genético, el mismo lenguaje. Incluso usamos enzimas semejantes, y mecanismos celulares semejantes.

Usos destacados o posibles del genoma

¿Para qué nos serviría este gran libro de cuatro letras que se repiten?

Conociendo la secuencia de una proteína podemos determinar inequívocamente el ADN que lo codifica. Este ADN se puede sintetizar en el laboratorio, y luego se puede producir la proteína en un tubo de ensayo.

Por ejemplo, se vio que en el ártico había unas plantas acuáticas que no se congelaban en el hielo. Esto se debía a la presencia de una proteína. Se purificó la proteína, se determinó el gen que la sintetiza, y luego se sintetizó ese gen. Se introdujo el gen de resistencia al frío dentro del genoma de ciertas verduras para que puedan ser cultivadas en zonas frías. Esto es solo un ejemplo de los miles que están siendo investigados en todas partes del mundo. En la Argentina, sin ir más lejos, se introdujo el gen que codifica para la hormona de crecimiento en vacas, de forma tal que produzcan hormona de crecimiento solo en la leche. Hasta hace un tiempo la hormona de crecimiento para personas con enanismo solo podía extraerse de cadáveres. Hoy en día hay distintas alternativas y se están programando estas vacas transgénicas para que durante la lactancia, logren que se encienda este gen en las células que producen leche, y junto con la leche se secrete hormona de crecimiento. Es decir que tendríamos una verdadera usina de hormona de crecimiento que come pasto. También se producen fármacos en plantas, etc.

Predecir la enfermedad

Cada vez más se determinan más alteraciones en genes relacionados a enfermedades, como cáncer, Alzheimer y otras. Los métodos son cada vez más accesibles. Uno de estos casos es la susceptibilidad a contraer cáncer de mama dado por los genes BRCA1 y

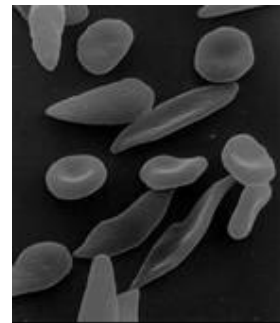
BRCA2, o el gen de supresión tumoral p53. Sin embargo, la relación entre mutación y enfermedad no es lineal, de allí la importancia de manejar la información con cautela.

Intervenir en la enfermedad

¿Podemos aplicar técnicas genéticas en enfermedades humanas? Es decir, ¿podemos transferir un gen a una persona enferma?

Como mencionamos la diferencia entre el genoma de distintos humanos es mínima, lo mismo sucede entre la enfermedad y la normalidad. Hay enfermedades monogénicas y poligénicas. En las primeras un solo gen está afectado, y son las menos abundantes.

Veamos un ejemplo concreto, en la enfermedad la **anemia falciforme** hay una mutación en el gen de la globina, una proteína esencial en el glóbulo rojo. En todo el gen que tiene 1,500 pares de bases hay una sola mutación. El cambio de una (T) por (A) hace que se incorpore una valina en lugar de una glutamina a la proteína, y este pequeño cambio determina que la hemoglobina tienda a polimerizarse, siendo menos eficiente en su transporte de hierro.



En la fibrosis quística hay también una sola mutación (que en este caso es la delección de 3 bases), que da cuenta de todos los casos de enfermedad (enfermedad monogénica). En estos casos sería fascinante poder restituir el gen sano a la persona, y lograr una adecuada síntesis de la proteína defectuosa. Algunos avances en este sentido se han logrado con enfermedades monogénicas.

Se han curado pacientes con anemia falciforme por trasplante de médula ósea, en los cuales se han incluido células con el gen normal de la beta globina. En otros casos, se manipulan genéticamente las células propias del paciente y luego se reimplantan.

Otro ejemplo es la deficiencia de adenosine deaminasa (ADA), una enfermedad inmunológica rara (hay una mutación de C a T), en la que se manipulan genéticamente las células de la médula ósea con el gen correcto y se reimplantan. Más impresionante aún, cuando se identifica el gen alterado en la ADA al nacimiento, se aíslan células madre del cordón umbilical del recién nacido para insertarles el gen correcto, y luego se

reinfunden, para que las células por sí mismas encuentren el camino a la médula ósea. Es decir que los humanos transgénicos ya existen.

Sin embargo la gran mayoría de las enfermedades son poligénicas. Es decir que tienen un componente hereditario con varios genes que intervienen, pero para que se exprese la enfermedad deben darse muchas situaciones conjuntas. Por ejemplo, en la diabetes se han detectado mutaciones en 20 genes, y ninguna de las formas es la predominante. Influye en el desarrollo de la enfermedad los polimorfismos de los genes, y la epigenética, lo que hace que no todos los individuos desarrollen la enfermedad. Otro ejemplo: el gen APC de poliposis adenomatosa (gen de alto riesgo para el cáncer de colon) está presente en una gran proporción de la población Ashkenazi pero solamente el 7% de éstos se enferma.

Si bien cada vez se habla más de la farmacogenómica, que es la farmacología específica de acuerdo al genoma particular de cada ser humano, está claro que los genes son solo una parte de la enfermedad.

Predecir infectividad y respuesta terapéutica:

Secuenciando los genomas de determinadas bacterias o virus, como el HIV, se pueden detectar mutaciones específicas que determinan la resistencia a drogas. De esta forma se optimiza la terapia antirretroviral.

Lo Epigenético

Pero también tenemos que tener en mente, que existen fenómenos más allá de lo genético, o epigenéticos, y que, como decía Ortega “Yo soy yo y mis circunstancias”¹. Ante tal perspectiva es importante considerar qué es lo que el genoma no especifica totalmente.

Las huellas digitales

Irónicamente no especifica las **huellas digitales** (los gemelos tienen genoma idéntico, pero no sus huellas digitales).

¹ Meditaciones del Quijote. J. Ortega y Gasset. 1914

El sistema inmune

La exposición fortuita a distintos antígenos, hace que el sistema inmunológico sea único en cada persona.

Susceptibilidad a la enfermedad

Como mencionamos la **susceptibilidad a la enfermedad** no es codificada totalmente por el ADN. Aún en enfermedades genéticas muy pocas tienen una simplicidad mendeliana, y dependen de múltiples genes, o de la historia del paciente, o de mutaciones adicionales en el tiempo.

El sistema nervioso central

Quizás lo más importante es que el **cerebro** no está completamente codificado por el ADN. Es verdad que las proteínas, y el plan básico están codificados, con lo cual los biomoleculares intentan estudiar y eventualmente modifican el cerebro, y la enfermedad siquiátrica. Sin embargo las neuronas tienen más interconexiones de lo que puede ser codificado aun por billones de letras.

Estas interconexiones se moldean por experiencia y no solamente por marca genética. En otras palabras, el cerebro, como el sistema inmune, se organiza a sí mismo. Por lo tanto la clonación de un dictador o un estadista, podría dar un simulacro físico, pero la identidad, como la de otros chicos será esculpida por la vida.

Nuevamente vale tanto hoy como ayer “Yo soy yo y mis circunstancias”.

La caja de Pandora

“Hasta entonces, la humanidad había vivido de forma armoniosa en el mundo, pero Pandora por curiosidad abrió el ánfora que contenía todos los males liberando todas las desgracias humanas (la vejez, la enfermedad, la fatiga, la locura, el vicio, la pasión, la plaga, la tristeza, la pobreza, el crimen, etc). Pandora cerró el ánfora justo antes de que la esperanza saliera.”

“Otra versión, sin embargo, contaba que la vasija –traída por Pandora como regalo de Zeus– en realidad contenía los bienes. Al abrirla Pandora, escaparon hacia el Olimpo, todos, excepto la esperanza”²

² Falcón Martínez, Constantino y otros (2000). Diccionario de mitología clásica 2 (I-Z) Alianza Editorial. Madrid

Desde los albores del desciframiento del genoma se han puesto a trabajar miles de comités de bioética para desarrollar políticas adecuadas que permitan:

- garantizar la privacidad de los datos genéticos,
- el respeto a la diversidad genética,
- y la correcta utilización del diagnóstico genético.

Los temores fundados o infundados invaden el inconsciente colectivo. Conocer el genoma es algo de por sí muy bueno, y su estudio no tiene prácticamente ninguna objeción ética. El problema puede venir de aplicar este conocimiento. Cabe comparar el caso con la energía atómica; su estudio tampoco tiene objeciones éticas pero algunas de sus aplicaciones han sido altamente dañinas.

La evolución tecnológica de la biogenética ha sido tan vertiginosa que hoy hay clínicas que ofrecen selección de sexo en bebés; se puede hacer diagnóstico genético de embriones generados en tándem para descartar los defectuosos, y se puede insertar ADN humano en cigotos animales. Se ofrecen servicios de bancos de ADN de gente fallecida. Y por 350 dólares se incluye una secuenciación de algunos genes (en su zona polimórfica) para determinar identidad. Cuando queramos saber de nuestros ancestros, ya no solamente pediremos los blasones, sino su secuencia ADN.

En Islandia, en 1998 el Parlamento aprobó un proyecto de ley que permitió la creación de una base de datos con información genealógica, genética y médica de todos los ciudadanos islandeses. El carácter homogéneo de la población islandesa hizo más fácil la búsqueda de genes asociados a enfermedades. Se entregó a una empresa norteamericana deCODE genetics, dedicada a la biotecnología, el historial médico de todos sus ciudadanos (pasados y presentes) para hacer un amplio estudio genético. La empresa promete que los futuros beneficios que se obtengan de tal estudio revertirán sobre los islandeses en forma de medicamentos gratuitos desarrollados a partir de este estudio para tratar ciertas enfermedades. Sin embargo, no son pocas las voces que se alzan en desacuerdo. ¿La identidad genética de cada persona no es privada? ¿Todos *quieren* saber qué predisposición tienen para cierta enfermedad, o que sus empleadores la sepan? ¿No es cierto que ya hay casos de discriminación genética en empresas?

La legislación sobre las distintas aplicaciones de tests e ingeniería genética varía de país en país, y esto ha promovido una suerte de turismo reproductivo. Gran Bretaña es el que lleva la delantera en cuanto a legislación, y es llamativo que este país que es tan restrictivo en la legislación relacionada al uso de animales para investigación, permita la generación de embriones híbridos (también llamados cíbridos), embriones creados combinando material genético de humanos con cigotos de otros animales) u otros, para investigación, siempre y cuando no se desarrollen más allá de 14 días. Ha legislado también a favor del diagnóstico genético preimplantacional y la generación de hermanos “salvadores”, prohibiendo por otro lado, la mayoría de los casos de selección de sexo.

No parece muy lejos la necesidad (o simplemente la opción) de screening genético, y de la mano, la mejora y modificación genética de los embriones. La película GATTACA no estaría tan lejos de la realidad. ¿Qué elegiríamos para nuestros hijos: que no sufran la enfermedad de Parkinson, que sean inteligentes, o simplemente que tengan ojos celestes? ¿Serán esas preguntas del futuro?

Otra consideración es que la manipulación de los genes humanos que se realiza para prevenir enfermedades, puede intervenir en la evolución darwiniana. Hoy no se reproducen los más aptos, sino los que acceden a la tecnología. Por otro lado, el control de la natalidad que ejerce China sobre su población también ha cambiado la evolución darwiniana, ya que los datos dicen que nacen 7 varones por cada 3 chicas. En Europa la población va envejeciendo porque las parejas eligen no tener hijos, o tener uno solo, mientras que en continentes más pobres, o en distintas culturas las familias aún eligen tener muchos hijos.

Todo esto constituye una verdadera revolución reproductiva y genética que altera la evolución natural de la especie humana. O en realidad, ¿serán estos cambios también “naturales” ya que son generados por la inteligencia de los hombres?

Quizás estamos siendo espectadores de una evolución de la especie que no se da por la genética, sino por la “memética”. Los “memes” fueron definidos por Richard Dawkins como una “unidad de transmisión cultural”³. Son ideas culturales que se comparten y replican. Son información pura, y sin embargo tienen consecuencias físicas importantes en la evolución (como los ejemplos mencionados para China y Europa). Los procesos evolutivos biológicos se rigen por el modelo darwiniano, pero la evolución de la cultura, con intervención humana directa, parece seguir más bien un modelo de tipo lamarckiano de transmisión de caracteres adquiridos, lo que permite una evolución rapidísima comparada con los lentos procesos darwinianos.

Conocer el mapa genético implica conocer pasado, presente y futuro de un sujeto. Sin embargo, cuando hablamos de futuro, es indispensable aclarar que no siempre se trata de una certeza lo que dictaminan nuestros genes, sino que a veces se establece una simple posibilidad de que ello ocurra, y que en muchos de los casos, eso va a estar determinado por cuestiones ambientales y hábitos de vida.

Conocer nuestra identidad genética podría influenciar la forma en que pensamos de nosotros mismos como individuos, como especie, en enfermedad o en salud, en el tema de reproducción, en lo que comemos y tomamos, dónde vivimos, cómo vivimos, cómo actuamos y cómo otros actúan hacia nosotros.

Las consideraciones éticas son de gran mayor importancia en genética clínica. Cada nuevo descubrimiento tiene un potencial para el bien o el mal y suscita nuevos dilemas que frecuentemente no tienen respuestas simples. Es relevante la discusión pública en debates abiertos y que la sociedad esté alerta a los peligros inherentes al mal uso de la nueva tecnología genética, pero también que no frene los posibles avances científicos que propenden al bien del ser humano.

Epílogo

³ Dawkins R. *The Selfish Gene*. 1976. Oxford, Eds Oxford University Press. 1976. Versión española traducida por Juana Robles Suárez. Barcelona: Salvat, 1985

Termino con una breve interpretación de la película Gattaca (palabra con las letras del ADN). Andrew Niccol, guionista y director, retrata a una sociedad en la que la investigación ha dado lugar a transhumanos, cuya configuración genética es alterada desde el momento mismo de su concepción con el objeto de crear superhombres y supermujeres. Son los “válidos”. No tienen cualidades suprahumanas, pero poseen lo mejor de los humanos: inteligencias superdotadas y físicos perfectos. El genoma se convierte así en una especie de *currículum vitae* que abre y cierra puertas por igual. En este panorama aparece Vincent Freeman, un “no válido”, o también llamado *un hijo de Dios* por la sociedad, ya que había sido concebido por una unión sexual natural, poseedor de un físico limitado, aunque dotado de una voluntad férrea. Vincent quiere ser astronauta, pero no importa cuánto estudie o entrene, su genoma le impide automáticamente la entrada en los procesos de adiestramiento, enclaustrándole en los servicios de limpieza. Por ello, asume la identidad genética de un válido (confinado a una silla de ruedas a causa de un accidente), y logra entrar a GATTACA, una NASA ficcional. Una vez dentro, Vincent demuestra que es mejor y más capaz que el resto de los aspirantes genéticamente perfectos.

Vincent es el símbolo de una aspiración humana milenaria: la de no tener el destino predeterminado, ni por Dios, ni por nuestros genes; la de ser autores de nuestro propio destino. La película concluye "*no hay un gen para el espíritu humano*", "*no hay un gen del destino*". Contrarrestando nuestros miedos sobre la manipulación genética la película GATTACA nos deja un mensaje de lo maravilloso del espíritu humano libre frente a la revolución genética, actual y futura.