

El genoma humano

Comentario

Jaime Descailaux⁽¹⁾

EL GENOMA HUMANO

En junio del año 2000, exactamente 100 años del redescubrimiento del trabajo pionero de Gregor MENDEL, el Presidente de los EE. UU., Bill CLINTON, conjuntamente con el Primer Ministro Británico Tony BLAIR, anunciaron al mundo que los científicos del Consorcio Internacional del Proyecto del Genoma Humano, y de la compañía privada Celera Genomics Corporation, habían concluido el primer borrador de la secuencia nucleotídica completa del material genético del hombre, y en febrero del año 2001, las Revistas Nature y Science dedicaron sus números de ese mes a la publicación de los resultados obtenidos sobre la secuencia total de bases nitrogenadas del material hereditario del hombre. Nature incluyó la secuencia obtenida por el Proyecto del Genoma Humano liderado por Francis COLLINS, mientras que Science focalizaba en el borrador reportado por la compañía privada Celera Genomics bajo el liderazgo de Craig VENTER.

Al conocerse la secuencia completa de las unidades nucleotídicas que conforman cada una de las veinticuatro moléculas de ADN en el varón (XY) y veintitrés en la mujer (XX)⁽²⁾, ¿qué podemos esperar de este resultado? Es indudable que la determinación de esta secuencia por sí sola no representa la piedra roseta que algunos habrían imaginado permitiría descifrar todos los misterios que encierra la Biología Humana, pero, ¿qué duda cabe? que conforma una base de datos extraordinaria que serviría para la averiguación y descubrimiento de muchas incógnitas sobre la regulación de la expresión génica durante las próximas décadas.

Consideramos particularmente importante, referirnos brevemente a algunos aspectos interesantes surgidos de este gran proyecto biológico que ha marcado toda una

etapa en la búsqueda del conocimiento científico. Así, en referencia al número de genes que se presume existen en nuestro genoma, según las últimas cifras y luego de varios reajustes, han sido estimados entre 30,000 - 35,000; esto es aproximadamente la tercera o cuarta parte del número inicialmente calculado (80,000 - 140,000). Es importante resaltar el hecho que, inclusive a nivel molecular, somos más que la suma de nuestros 30,000 genes. Es decir, la complejidad humana reside no en el número de genes (que resulta ser el doble que en el *Caenorhabditis elegans*), sino en la forma como los genes o sus partes son regulados para elaborar la gran variedad de moléculas proteicas, en una serie de procesos bioquímicos que ocurren al inicio, durante o después de la transcripción del RNA, incluyendo el «*splicing* alternativo», sin olvidar la existencia de otras fuentes de complejidad adicional resultantes de las decenas de modificaciones químicas post lectura que ocurren en las cadenas polipeptídicas.

El 99.9% de las bases nitrogenadas son exactamente las mismas en todos los individuos, y en contraste, se señala la identificación de 1.4 millones de diferencias a nivel de una única base que conforman un polimorfismo a este nivel (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNPs) y que en los casi 3 200 millones de bases, convierte al *Homo sapiens* en una especie en altamente polimórfica. Esta situación promete revolucionar los procesos relativos a la ubicación cromosómica de genes relacionados a enfermedades y el seguimiento de la vía evolutiva y migratoria de la humanidad.

El porcentaje del genoma que contiene información genética para codificar una proteína es menor al 2 y es de secuencia única, lo que significa que la mayor parte del ADN humano carece de información para codificar una proteína o cadena polipeptídica, y por lo tanto, las secuen-

Correspondencia: jdescailaux@unmsm.edu.pe

⁽¹⁾ Profesor Principal D.E., Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Ciencias Biológicas, UNMSM.

⁽²⁾ En cada cromosoma existe una molécula de ADN, en el varón deben existir veinticuatro moléculas diferentes; veintidos corresponden a los cromosomas autosómicos, una al cromosoma X y una al cromosoma Y. En cambio, en las mujeres, existen solo veintitrés moléculas de ADN, veintidos que corresponden a los cromosomas autosómicos y una que corresponde al X.

cias de ADN que no codifican proteínas son secuencias altamente repetidas, representan por lo menos el 50% del ADN total, y conforman el ADN denominado «*junk DNA*».

Las secuencias repetitivas del ADN que no tienen una función conocida, podrían estar relacionadas con la estructura y la dinámica del cromosoma, cada cierto tiempo entrarían en una sesión de arreglos y rearreglos que las llevaría a crear nuevos genes, modificaría los genes existentes y reformularían el genoma.

La porción del genoma humano que porta la mayor densidad de genes, está compuesta predominantemente por un ADN construido en bloques ricos en bases CG, replica precozmente, y en los cromosomas metafísicos o prometáfísicos se visualizan como bandas R positivas; y, contrariamente, las zonas pobres en genes están conformadas por un ADN en bloques ricos en bases AT, replican tardíamente, y corresponden a las bandas G positivas.

La ubicación de los genes a lo largo del cromosoma, sugiere que se distribuyen aleatoriamente como concentrados en ciertas áreas en toda la longitud del genoma, entre amplias regiones de ADN con codificante.

Se ha localizado zonas por encima de 30,000 bp (pares de bases) del tipo CG, que se repiten muchas veces adyacentes en las zonas ricas en genes, y conforman una barrera entre los genes y el «*Junk DNA*». Se piensa que estas islas CpG están orientadas a la regulación de la actividad génica.

El trabajo de secuenciamiento de los 3,200 millones de bases nitrogenadas del hombre, ha sido realizado en un tiempo menor al estimado inicialmente, y esta reducción ha sido posible gracias al aporte de las nuevas tecnologías de análisis introducidas por dos vías principales: por un lado la utilización de técnicas de secuenciamiento cada vez más potentes, rápidas y de mayor resolución, representadas por la introducción de la electroforesis capilar y la lectura de las bases por medio de rayos láser, la utilización de microtécnicas como los micro *chips* y la automatización de las lecturas para el secuenciamiento a gran escala, que han convertido al Laboratorio tradicional de Genética Molecular en verdaderas fábricas de Secuenciamiento de bases, y que, adicionalmente, han logrado no solo disminuir el tiempo de análisis sino también el costo por base, y de otro lado, como consecuencia de la inmensa cantidad de información proveniente de la lectura de estos resultados, la utilización de la informática, con la construcción de *softwares* (programas) y *hardwares* (equipos), especialmente diseñados para almacenar organizadamente la información obtenida en Bancos de Datos, ha permitido el acceso a la información y el análisis automático de los mismos para facilitar su interpretación.

Consideramos que la humanidad será favorecida con los resultados de este gran proyecto, fundamentalmente en el campo de la salud y de la alimentación; en el primero, algunas de las aplicaciones más importantes están relacionadas con la detección de portadores de genes mutantes que, precozmente detec-

tados, podrán modificar sus hábitos de vida para evitar sufrir la enfermedad o tener descendencia afectada, en otros casos se podrá acudir a la terapia génica y en un futuro próximo. Estamos convencidos que las prescripciones médicas, antes de ser formuladas, deberán verificar la constitución genómica del paciente para evitar generar acciones incompatibles, es decir estamos *ad portas* de la medicina personalizada que busca el remedio justo, para el paciente justo y en la dosis justa. Podemos considerar que estamos asistiendo al nacimiento de una nueva disciplina que se denomina FARMACOGENÓMICA y tiene sus orígenes en la FÁRMACO GENÉTICA.

Finalmente, deseamos destacar que estos avances han permitido verificar que el conjunto de moléculas que actúan en un organismo es determinante desde el inicio de los procesos fisiológicos que conforman un individuo adulto, que un único gene no actúa en el vacío, sino dentro de una serie de genes en un conjunto de acciones e interacciones genéticamente programadas. Si bien es verdad que los mecanismos de regulación de la expresión génica, son los de más difícil elucidación, es también verdad que las moléculas proteicas han ido cobrando cada vez mayor importancia en la medida que resultan moléculas de mayor complejidad que los ácidos nucleicos, y sorprendentemente, una molécula proteica puede tener distintas funciones en diferentes tejidos, y, consecuentemente, podría jugar un rol importante en la determinación de la susceptibilidad a la enfermedad. De esta forma, podemos estar asistiendo al inicio de una nueva etapa biológica, que los autores han denominado como la etapa de **la Proteómica**, es decir, el rol desempeñado por el total de las proteínas en el difícil campo de la diferenciación celular, la histogénesis, la organogénesis y la homeostasis.

Lo curioso de todo ello es que, el Siglo XX, que acaba de finalizar, científicamente se inauguró con el redescubrimiento del brillante trabajo de Mendel, que rápidamente se convirtió en el nuevo paradigma orientador del pensamiento científico de las décadas siguientes, ocasionando la génesis de una nueva disciplina científica que fue bautizada con el nombre de Genética, y que, básicamente ha intentado responder a tres interrogantes fundamentales:

1. ¿Cómo se transmite el material genético?
2. ¿Cuál es la naturaleza química del material hereditario?
3. ¿Cuáles son los mecanismos de regulación de la expresión del gene?

Mendel respondió a la primera, el trabajo de Avery, MacLeod y McCarty de 1944 a la segunda, y en los últimos años una serie de científicos están intentando responder a la tercera pregunta, que sin duda alguna es más compleja y difícil de dilucidar, un siglo después, al tomar conocimiento de la secuencia total de nucleótidos del material genético del hombre, nos encontramos ante la aparición de una nueva disciplina que es la Proteómica. En síntesis, hemos pasado de la Genómica Estructural a la Genómica Funcional y nos encaminamos de la Genómica Proteómica a la Proteómica, y creemos que en los próximos años la humanidad transitará por estas vías.