

En el umbral de la medicina genómica

GERARDO JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, JOSÉ CUAUHTÉMOC VALDÉS OLMEDO
Y GUILLERMO SOBERÓN

El rápido avance en el conocimiento del genoma humano ha hecho evidente las importantes aplicaciones que tendrá en la sociedad, especialmente en el campo de la medicina. Como parte de los trabajos iniciales sobre el análisis del desarrollo de las ciencias genómicas en México, entre 1999 y 2000, la Fundación Mexicana para la Salud auspició las primeras deliberaciones en torno a este tema, en las que participaron destacados investigadores mexicanos, entre ellos Hugo Aréchiga, Alessandra Carnevale, Gerardo Jiménez-Sánchez, Juan Pedro Laclette, Sergio López Ayllón, Antonio López de Silanes, Jaime Martuscelli, Marcia Muñoz de Alba, Miguel Ángel Rodríguez Weber, Guillermo Soberón, Diego Valadés, José Cuauhtémoc Valdés Olmedo, Antonio Velázquez y Enrique Wolpert. El grupo de trabajo editó el documento "Desarrollo de la medicina genómica en México. Centro de Medicina Genómica". Estos esfuerzos han contribuido a generar nuevas ideas y adaptar otras, que permitirán un desarrollo integral de la medicina genómica en México.

Introducción

Los espectaculares avances en la bioquímica, la biología molecular, la ingeniería genética y la biotecnología abrieron el camino para incursionar en una de las hazañas más significativas del siglo que termina: la secuenciación y el mapeo del genoma humano. Los genomas contienen toda la información que determina los mecanismos homeostáticos, de cuyo correcto funcionamiento depende conservar la salud. Gracias a la homeostasis, los organismos pueden adaptarse en forma dinámica a los cambios del ambiente. Cuando este equilibrio se rompe, aparece la enfermedad.

El genoma humano, que la unesco ha definido como el patrimonio biológico de la humanidad, está formado por una larga cadena de ácido desoxirribonucleico (adn), constituye el "texto" en el que están especificados los mecanismos homeostáticos de nuestra especie, está constituido por 3 200 millones de pares de bases o nucleótidos, y 30 a 40 mil genes diferentes. En febrero del 2002 se hizo público el borrador inicial con poco más de 90% de la secuencia del genoma humano.¹ Se espera tener la secuencia completa, con un grado de exactitud de 99.99%, en la primavera del año 2003.²

El conocimiento del genoma humano representa un hito en la historia de la humanidad no sólo por la envergadura científica y tecnológica del proyecto, sino por el gran impacto que este conocimiento tendrá en la vida cotidiana de las poblaciones. Conocer las variaciones del genoma humano que confieren individualidad a las personas resultará de gran utilidad en el campo médico al poder prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades comunes. Más aún, el auge de las ciencias genómicas ha impulsado en gran medida el desarrollo de nuevas tecnologías para la secuenciación y manipulación del genoma humano y de otros genomas. Estas tecnologías han dado lugar a nuevas y muy variadas oportunidades de negocios, así como a la identificación de nuevos mercados. Estas nuevas avenidas de la ciencia conducen a cambios importantes dentro de las sociedades al ofrecer nuevos y grandes beneficios para mejorar el cuidado de la salud, pero también a grandes retos de tipo ético, legal, social, político y hasta religioso que reclaman cambios adaptativos por parte de la sociedad. Es así que resulta de gran importancia que todos los miembros de la sociedad conozcamos al mayor detalle

posible cuáles son las oportunidades y los riesgos a los que nos enfrenta este nuevo conocimiento, a fin de tomar las acciones necesarias que nos conduzcan a disfrutar de tales beneficios y a evitar el uso indebido de esta información en contra de los principios de los derechos humanos y el respeto a los valores de la sociedad.

El esclarecimiento del genoma

El avance de la ciencia durante la segunda mitad del siglo xx puso de manifiesto la importancia del genoma humano, no sólo a través de la caracterización de algunas de sus propiedades físicas, sino también, mediante el desarrollo de nuevas tecnologías que permiten su manipulación, logrando el aislamiento de algunos de sus genes, sus proteínas, e incluso asociando rasgos humanos a diferentes mutaciones dentro del genoma. Fue así que en 1985 surgió oficialmente la idea de secuenciar el genoma humano completo. Inicialmente, la idea parecía inalcanzable y los beneficios del proyecto poco claros. Durante cinco años esta iniciativa se mantuvo en debate y estudio. Finalmente, el 1 de octubre de 1990 se dio inicio oficialmente al primer proyecto del genoma humano (pgh) auspiciado por el gobierno de Estados Unidos.

El conocimiento integral del genoma humano ha hecho cada vez más evidente la diferencia entre la genética tradicional, que estudia genes o grupos relativamente pequeños de genes, y la genómica, dedicada al estudio integral de los genomas con un enfoque global que abarca a todos los genes de una especie. Por ello, los resultados del pgh permitirán avanzar, en forma importante, en el conocimiento de los mecanismos moleculares que rigen el funcionamiento del cuerpo humano y su interacción con el medio ambiente. La investigación en esta área se enfoca cada vez más a la función y regulación de cada gen en sus interacciones con otros genes y con el medio ambiente, a su relación con las enfermedades humanas y a las diferencias, entre individuos, en la secuencia de sus genes.

Enfoque global

Como se ha mencionado, el objetivo inicial del Proyecto del Genoma Humano fue dirigido al conocimiento de la secuencia de las cuatro bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina y timina) que constituyen el adn de los seres humanos, así como la localización de cada uno de los genes que ahí se albergan. Con este propósito se iniciaron los trabajos del PGH en 1990, después de cinco años de planeación e intenso debate; la meta prevista, en ese entonces, se alcanzaría en el año 2005.

El costo total del borrador inicial fue de aproximadamente 300 millones de dólares a nivel global, casi la mitad aportada por los institutos nacionales de salud de Estados Unidos (en ocasiones se menciona la cifra de 3 000 millones de dólares como el costo de la secuenciación del genoma humano). Sin embargo, es conveniente aclarar que esta cifra se refiere al total de los fondos originalmente estimados para el pgh para un periodo de quince años (1990-2005) para una amplia gama de actividades científicas relacionadas con la genómica pues incluyen estudios sobre enfermedades humanas, organismos experimentales como bacterias, levaduras, gusanos, moscas y ratones, el desarrollo de nuevas tecnologías para la investigación biológica y médica, y de métodos computacionales para el análisis de genomas y los aspectos éticos, legales y sociales relacionados con la genómica.

Proyectos sobre el genoma humano

El primer proyecto sobre el genoma humano surgió en Estados Unidos, auspiciado por el Departamento de Energía (doe, por sus siglas en inglés) de ese país y por los Institutos Nacionales de Salud (nih, por sus siglas en inglés). Posteriormente, han participado otros países, principalmente Francia, Inglaterra, Japón y Alemania. En menor escala, algunos países latinoamericanos como Brasil, también han iniciado programas genómicos. En 1998 se puso en marcha un proyecto paralelo en Estados

Unidos auspiciado por la empresa Celera Genomics, con diferencias de intereses y estrategias de secuenciación del genoma. Los resultados de este proyecto fueron publicados simultáneamente con aquellos del proyecto del genoma humano auspiciado por los nih de Estados Unidos. Ambos esfuerzos mostraron resultados comparables en lo general. Mientras que el proyecto del nih intenta esclarecer el genoma en su integridad, los proyectos de las corporaciones privadas se concentran en áreas específicas que consideran de mayor interés comercial. Es de lamentarse que México, a pesar de tener cierta capacidad, no haya aprovechado esta oportunidad única en la historia y cuya duración fue muy limitada.

Cronología de los proyectos

La evaluación inicial de la factibilidad de la primera iniciativa para la secuenciación completa del genoma humano se llevó a cabo en 1985. Esta evaluación estuvo a cargo de la Oficina de Investigación en Salud y Medio Ambiente del doe. Como resultado de esa reunión, llevada a cabo en Santa Fe, Nuevo México, esa misma dependencia anunció la "Iniciativa del Genoma Humano" en 1986, en la que se invertirían 3.5 millones de dólares en el desarrollo de recursos estratégicos y proyectos piloto. Un año después, el Congreso de Estados Unidos recomendó el desarrollo de un proyecto multidisciplinario con el fin de secuenciar y elaborar un mapa del genoma humano. En consecuencia el doe estableció los primeros centros multidisciplinarios del genoma humano y los Institutos Nacionales de Salud comenzaron a financiar proyectos genómicos. Hacia 1988 se fundó la Organización Mundial del Genoma Humano (hugo, por sus siglas en inglés) con el fin de coordinar estos esfuerzos a nivel internacional. Durante el mismo año se llevó a cabo la primera reunión anual sobre la secuenciación y el mapeo del genoma humano en los laboratorios Cold Spring Harbor y se definieron planes de cooperación sobre el tema.

Uno de los preparativos finales pero de suma importancia para el inicio del pgh fue el establecimiento del grupo de trabajo sobre aspectos éticos, legales y sociales formado conjuntamente por el doe y los Institutos Nacionales de Salud en 1989.

En 1990 el doe y los nih presentaron un proyecto conjunto para quince años cuyo objetivo principal sería la secuenciación de los 23 cromosomas humanos formados por cerca de 3 200 millones de nucleótidos y la elaboración de un mapa que ubicara a los genes contenidos en la secuencia. Poco después, se estableció el primer repositorio de datos sobre el pgh y se definieron los lincomientos de acceso y uso común de recursos del mismo. Unos años después, en 1994, se anunció el logro de las metas para los primeros cinco años un año antes de lo programado, en gran medida debido al rápido avance de la tecnología para secuenciar el adn.

Paralelamente al pgh se obtuvieron logros en la secuenciación de otros genomas que, sin duda, constituyeron hechos importantes en la historia de la genómica. En 1995, Hamilton Smith y Craig Venter lograron secuenciar el primer genoma completo de un organismo no viral: la bacteria *Haemophilus influenzae*⁴ y en forma casi simultánea se obtuvo la secuencia de la bacteria más pequeña, el *Mycobacterium genitalium*,⁵ lo que ofreció un modelo del mínimo número de genes necesarios para la existencia independiente en un organismo. Hacia 1996, producto del esfuerzo de un consorcio internacional, se obtuvo la secuencia completa de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*,⁶ primer organismo eucariote. En ese mismo año se establecieron las primeras leyes en Estados Unidos que prohíben el uso de la información genética en decisiones de acceso a seguros de gastos médicos.

El pgh llegó a la mitad de su plan inicial en 1995, antes de lo previsto, por lo cual se hizo un nuevo planteamiento anunciando que llegaría a su meta dos años antes de lo planeado, es decir, en el año 2003. Ese año fue caracterizado, además, por la

secuenciación de dos organismos de gran importancia: la micobacteria que causa la tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*? y el primer organismo multicelular, el nemátodo *Caenorhabditis elegans*.⁸ También en 1995, se formó la compañía Celera Genomics con el objetivo de secuenciar en forma paralela el genoma humano, con una estrategia diferente y con fines eminentemente comerciales.

El pgh continuó su desarrollo con éxito de tal forma que en el invierno de 1999 se logró terminar la secuencia del primer cromosoma humano completo, el cromosoma 22.⁹ Por otra parte, ese año fue marcado con la formación del consorcio para la identificación de variaciones en el genoma humano conocidas como polimorfismos de un solo nucleótido (snp, por sus siglas en inglés). Para ello conjuntaron esfuerzos compañías líderes en el ramo farmacéutico y tecnológico.¹⁰

El año 2000 estuvo marcado por la culminación de la secuencia del quinto cromosoma completo del genoma humano: el cromosoma 21, así como la terminación de la secuenciación del genoma de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*."

De acuerdo con lo planeado, en febrero del año 2001, se publicó el primer "borrador" del genoma humano. Los resultados del pgh financiado por el gobierno de Estados Unidos fueron publicados en la revista *Nature* y simultáneamente, la secuencia resultante del proyecto de la compañía Celera Genomics fue publicado en la revista *Science*. Además de la secuencia del genoma humano, estos proyectos han producido los primeros análisis de su contenido. Así, el pgh auspiciado por el gobierno de Estados Unidos produjo el primer análisis médico del genoma humano en el que se identifican, catalogan y analizan los primeros 1 000 genes causantes de enfermedades genéticas y se plantea un modelo que permita comprender mejor la enfermedad humana en el contexto de la biología y la evolución.¹²

Se espera que la secuencia final completa producto del pgh se concluya en la primavera del año 2003. Es importante señalar que los conocimientos del pgh son publicados continuamente a través del internet

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/>), prácticamente desde el momento en que se obtienen.

Otros genomas en estudio

El estudio de genomas de otras especies ha resultado de gran interés por sus implicaciones en el conocimiento y las aplicaciones que pueden surgir de ahí. Por ejemplo, el conocimiento del genoma de una bacteria patógena en el humano, permite avanzar significativamente en el conocimiento detallado de los mecanismos moleculares de su patogenicidad, contribuyendo al desarrollo de productos y servicios como la identificación genómica de la bacteria y con ello hacer diagnósticos altamente específicos, así como el desarrollo de estrategias de tratamiento dirigidas especialmente a la infección por tal organismo. El conocimiento del genoma de otros organismos, permite estudiar comparativamente la secuencia de sus genes con las secuencias humanas y así comprender mejor los procesos evolutivos de los que somos producto.

Este conocimiento tiene diversas implicaciones que contribuyen al avance en el conocimiento científico, así como a mejorar la calidad de vida de la población. Así, en forma paralela al pgh, diferentes grupos de investigación han conjuntado esfuerzos para la secuenciación de genomas de otros organismos considerados como "modelos" biológicos. Hasta mayo de 2002 se han secuenciado en forma completa 877 virus, 81 microbios (16 archea y 65 bacterias), así como otros organismos entre los que destaca la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, el parásito de la malaria *Plasmodium falciparum* y recientemente el mosquito *Anopheles gambiae* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Genome>).¹⁴ El proyecto de

secuenciación del genoma del ratón y la rata se encuentra en proceso.

El genoma de diversas especies del reino vegetal también se encuentra en proceso de secuenciación, entre las que destacan la avena, soya, algodón, tomate, alfalfa, papa, trigo y maíz. Recientemente un esfuerzo conjunto de colaboración llevado a cabo en China logró la secuenciación completa del arroz.¹⁵

En mayo del 2002, el Instituto Nacional de Investigación sobre el Genoma Humano del nih en Estados Unidos, anunció los siguientes genomas que secuenciará con alta prioridad. Esta lista incluye a la gallina (*Gallus gallus*), el chimpancé (*Pan troglodytes*) y la abeja de la miel (*Apis mellifera*), entre otros organismos. Estos proyectos se llevarán a cabo en colaboración con el Instituto Whitehead y el Centro de Investigaciones del Genoma del mit en Cambridge, Massachusetts, el Centro de Secuenciación de la Universidad de Washington en St. Louis Missouri y el Centro de Secuenciación del Genoma Humano en la Escuela de Medicina de Baylor en Houston.

La evolución de las especies se ve claramente reflejada en la secuencia de los genomas de las diferentes especies. El resultado se traduce en diferentes grados de homología entre las especies siendo, en general, mayor mientras las especies se encuentren más cercanas evolutivamente. Es por ello que la secuenciación de estos otros genomas ha resultado muy útil para la identificación de la secuencia y la función de genes humanos.

Metodologías

El pgh ha sido posible gracias al desarrollo de tecnologías nuevas y muy poderosas principalmente relacionadas con la secuenciación de ácidos nucleicos. El desarrollo de nuevas generaciones de secuenciadores automáticos ha aumentado la velocidad de secuenciación de 90 millones de bases por año en 1998 a 500 millones de bases anuales. También es muy significativo la reducción del costo de la secuenciación de cerca de un dólar por base en 1990 a menos de un centavo de dólar, actualmente. Estos avances han permitido, además, la elaboración de mapas genéticos y físicos que permiten la localización de un número cada vez mayor de genes dentro del genoma humano.

Otro gran avance tecnológico reciente lo constituyen los biochips o chips de adn, que permiten la lectura masiva de secuencias de adn en pocos minutos y que han encontrado una gran aplicación en la detección de mutaciones de riesgo en pacientes aparentemente sanos.

El conocimiento del genoma humano y el de otras especies, aunado a nuevas tecnologías como la manipulación de células embrionarias de ratón, ha permitido la producción de animales transgénicos y knock-outs que contribuyen al entendimiento de la función de los genes y sus productos,¹⁶ así como a la fisiopatología de las enfermedades¹⁷ y al desarrollo de nuevas formas de tratamiento como la terapia génica¹⁸.

Aplicaciones del conocimiento sobre el genoma humano

El desciframiento del genoma humano permitirá, en una forma absolutamente precisa y exacta, la identificación de cada individuo y se podrán conocer muchas de sus características físicas, aún antes de su nacimiento, así como su predisposición a diferentes enfermedades y conductas, de tal forma que la modificación de su ambiente pueda retrasar o evitar la presencia de alguna o algunas enfermedades.

Los genomas contienen la información para que las células formen proteínas que contribuyen a la estructura y funciones celulares. Estas funciones se llevan a cabo mediante reacciones químicas que constituyen los mecanismos homeostáticos de un organismo.¹⁹ Cada gen está formado por un segmento de la gran cadena del genoma y da lugar a una o mas proteínas, por lo que se puede decir que las proteínas llevan a cabo la "intención" de los genes. En ellos se encuentran especificadas las potencialidades estructurales, funcionales y del desarrollo de un individuo, así como sus resistencias y

susceptibilidades a padecer enfermedades. El conocimiento completo de nuestro genoma y los instrumentos conceptuales y metodológicos, antecedentes y consecuencias de ese conocimiento, permitirán indagar las características, mecanismos, potencialidades y predisposiciones, lo que cambiará de manera completa e irreversible la forma de vernos a nosotros mismos y a nuestros semejantes.

Identificación y registro de individuos

El genoma humano tiene variaciones en su secuencia, lo que confiere individualidad a cada miembro de la especie humana. Todos los miembros de nuestra especie compartimos cerca de 99.99% de nuestro genoma. Esto significa que existen entre tres y diez millones de posiciones en el genoma en las que puede existir una variación, es decir, algunos individuos podrán tener una G en alguna región del genoma determinada, mientras que otros tendrán una A, constituyendo así variables frecuentes dentro de la población. Sin embargo, si calculamos el número de posibles combinaciones que estas variaciones pueden producir, quedará claro por qué cada persona tiene características individuales en el genoma que compartimos. Esto es suficiente para diferenciarlos y hace imposible, salvo en el caso de gemelos idénticos, el que dos personas distintas compartan exactamente la misma información genética. Aunque desde hace más de tres lustros es ya posible utilizar el estudio del adn, empleando las llamadas "huellas digitales de adn", para identificar con gran exactitud a cada persona, los procedimientos son laboriosos y requieren de muchos cuidados y experiencia para no tener resultados falsos negativos o falsos positivos. Con las nuevas tecnologías genómicas, principalmente con los chips de ADN, la identificación de individuos se volverá extraordinariamente fácil y barata, manteniendo altos índices de precisión.

La capacidad de identificar a cada individuo en forma única tendrá aplicaciones en diferentes ámbitos. De hecho, en algunos países se comenzaron a hacer bancos de adn que permiten la identificación de individuos con base en secuencias polimórficas conocidas hasta el momento. Una de las aplicaciones directas de estos avances es la determinación de la paternidad de los hijos.

El conocimiento de la secuencia completa del genoma humano, permitirá identificar y hacer registros de individuos tanto en el sector civil como en el militar. Actualmente, países como Israel mantienen bancos de adn de su personal militar para su identificación precisa en casos de bajas en las que resulta imposible identificar al individuo físicamente.

Otras aplicaciones comienzan a observarse en países desarrollados como en el caso de Inglaterra en donde se toman muestras de adn en todas las personas a quienes se les abre expediente policiaco. Esto ha logrado resolver casos criminales en tiempos récord y con gran precisión.

Aplicaciones en el campo de la salud

En el campo de la salud, tanto al nivel individual como de grupos humanos, el conocimiento del genoma humano ofrecerá nuevas formas de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, gracias a la capacidad, que el conocimiento del genoma humano nos ofrecerá, para detectar a individuos con alto riesgo genético de desarrollar enfermedades comunes, a fin de adecuar su entorno. Estos cambios en el ambiente lograrán la prevención y el manejo de la mayor parte de las enfermedades comunes, con base en las características y predisposiciones individuales inscritas en el geno-ma. Es por ello que resulta fundamental distinguir a la medicina genómica, de la genética humana.

Por lo que respecta a la atención a la salud, en el caso de enfermedades genéticas, ésta es una especialidad de la medicina dirigida a un grupo de importantes padecimientos pero bien acotado. La medicina genómica, en cambio, abarca toda la atención a la salud

permitiendo adecuar el entorno, la prevención y el manejo de la mayor parte de las enfermedades comunes, con base en las características y predisposiciones individuales inscritas en el genoma.

Impacto en la salud pública

Así pues, el conocimiento del genoma humano ofrecerá nuevas formas de prevención y diagnóstico presin-tomático, al poder detectar los individuos en riesgo y con ello influir en su entorno, a través de la atención primaria a la salud. Se podrá evitar o retrasar la aparición de enfermedades que representen problemas nacionales de salud, y otras con menor impacto epidemiológico. Por tanto, la medicina genómica será motor de cambio hacia una medicina más predictiva y preventiva, lo que resulta del reconocimiento de predisposiciones y susceptibilidades particulares conferidas por el genoma de un individuo. Con ello, el diagnóstico y tratamiento serán cada vez más específicos y efectivos. De tal forma que no es aventurado anticipar que el médico clínico, en pocos años, estará cada vez más inmerso en la interpretación de los hallazgos genómicos y en el diseño de programas que mejoren la salud de sus pacientes a la luz de dichos hallazgos. La vigilancia de la salud tendrá aportaciones importantes en el tratamiento de malformaciones, mutaciones y carcinomas. También será un instrumento poderoso para la valoración de riesgos ambientales, la estimación de la variación genética a la susceptibilidad y la evaluación de daños genéticos inducidos por factores ambientales, los cuales podrán ser enfrentados mediante acciones educativas, medidas sociales y ambientales y cuidados de la salud.

Diagnóstico de enfermedades humanas

Una vez conocida la secuencia del genoma humano, y con ello identificados todos sus genes, será posible diagnosticar en forma rutinaria la mayor parte de las enfermedades causadas por mutaciones en un solo gen. Esta herramienta tendrá un gran impacto en el diagnóstico prenatal y posnatal (presintomático y sintomático) de padecimientos congénitos. Además comenzaremos a conocer aquellos genes que contribuyen a la predisposición a patologías humanas comunes, con lo que se podrán descubrir más fácilmente los factores ambientales contribuyentes y de esta manera realizar una prevención efectiva. Así también, podrán diseñarse fármacos efectivos dirigidos a grupos humanos que compartan determinadas secuencias de su genoma.

Actualmente, es posible instrumentar esta aplicación del genoma humano mediante el análisis del adn que permiten la genotipificación rutinaria mediante la utilización de nuevas tecnologías entre las que destacan los chips de adn y la espectrometría de masas. El uso generalizado de este procedimiento permitirá aumentar la calidad de la atención médica, dividiendo trascendente de la medicina genómica. Esto llevará a que el tamizaje genómico poblacional se convierta en una parte fundamental de la atención primaria a la salud. Obviamente éste será el nuevo paradigma del cuidado de la salud humana en las décadas por venir.

Farmacogenómica

Uno de los grandes impactos del pgh que empieza a ser ya evidente se da en el aprovechamiento de la información genómica para el diseño de nuevos fármacos que empieza a basarse en la identificación de sus moléculas blanco y de los mecanismos que regulan la expresión de los genes. Asimismo, será posible la identificación de individuos con idiosincrasias a fármacos. Esto ha originado una nueva disciplina, la farmacogenómica, que estudia la respuesta conjunta de múltiples genes a un fármaco (a diferencia de la fármaco-genética tradicional, que estudia un solo gen a la vez).² De esta manera, en el futuro podrán diseñarse fármacos más específicos y por ello más eficaces, dirigidos a grupos poblacionales que compartan ciertas secuencias de adn asociadas a un mejor efecto y a una menor toxicidad del fármaco en el individuo.

Terapia génica

Al contar con todos los genes humanos aislados, se abrirán grandes oportunidades en el tratamiento de enfermedades mediante la introducción de genes al organismo. Esta nueva modalidad terapéutica conocida como terapia génica, abrirá una amplia gama de oportunidades de tratamiento para enfermedades genéticas mendelianas, tales como la hemofilia y la fibrosis quística, así como para enfermedades complejas como las neoplasias y otras adquiridas como el sida.

La terapia génica se considera como una nueva estrategia para el tratamiento de enfermedades. Inició su desarrollo hace menos de diez años y pronto fue evidente que si bien había un largo camino por delante para lograr la eficacia clínica deseada, su repercusión en la medicina sería muy importante.

Existen dos estrategias básicas para la introducción terapéutica de nuevos genes en las células somáticas de un organismo: la terapia génica *in vivo* y la terapia génica *ex vivo*. La primera consiste en la introducción del nuevo gen directamente en el organismo receptor, a través de vectores administrados por vías convencionales como la intravenosa o intramuscular. La terapia génica *ex vivo* consiste en la introducción de genes en células en cultivo tomadas del paciente, para posteriormente seleccionar aquellas que expresen el producto del gen introducido y entonces regresarlas al individuo enfermo. Ambas estrategias hacen uso de vectores que, en general, se dividen en virales y no virales.

Las aplicaciones de la terapia génica en medicina se han incrementado considerablemente en años recientes. A nivel mundial se llevan a cabo más de 600 protocolos clínicos dirigidos al tratamiento del cáncer. Cerca de 30 para enfermedades metabólicas hereditarias como la fibrosis quística, la inmunodeficiencia severa combinada y la hipercolesterolemia familiar, entre otras. Otros protocolos clínicos están dirigidos al tratamiento de enfermedades infecciosas, especialmente contra el sida. Actualmente, el número de pacientes que participan en protocolos clínicos de terapia génica en todo el mundo es cercano a 4 000 (<http://www.wiley.co.uk/genetherapyclinical>). Estos pacientes se encuentran distribuidos en los cinco continentes, y las enfermedades por las que son tratados incluyen cáncer, sida, fibrosis quística, otras enfermedades monogénicas y otras enfermedades varias.

Perspectivas de la investigación biomédica Genoma y ciencias genómicas

El conocimiento integral del genoma humano tiene potenciales aplicaciones que van mucho más allá de la genética propiamente dicha, para conocer la susceptibilidad y la resistencia a enfermedades y para diseñar estrategias más poderosas y específicas para su control, así como en otros importantes aspectos en el orden biológico, que son de interés económico y social.

En la medicina y la biología, el conocimiento detallado del genoma humano marcará el inicio de grandes áreas de investigación enfocadas a definir la función y regulación de cada uno de los genes humanos, la interacción de sus productos y la relación de éstos con enfermedades humanas: la culminación del pgh es únicamente el inicio de nuevas áreas de investigación que revelarán los detalles de la función del organismo humano con grandes repercusiones para su salud.

El conocimiento del genoma humano constituirá una poderosa herramienta para la investigación biomédica, ya que permitirá conocer el comportamiento del genoma humano bajo diferentes estímulos, lo que representará posibilidades enormes de descubrir mecanismos moleculares y celulares antes no identificados, así como la capacidad de incidir en ellos mediante el diseño de compuestos dirigidos a propósitos específicos. Por otra parte, la capacidad de manipular y comparar la secuencia del genoma de otras especies permitirá la producción de modelos animales que contribuyan

al conocimiento de la fisiología humana.

El pgh ha constituido un gran motor para el desarrollo de nuevas estrategias de investigación y tecnologías para conocer y manipular al adn. Es así que las ciencias genómicas han tenido un gran auge durante los últimos años. Reflejo de ello es el número y la gran diversidad de organismos vivos sobre cuyos genomas se trabaja actualmente. Es así que en los próximos años seremos testigos de cómo la ciencia tendrá cada vez mayor influencia de la genómica.

Análisis de la expresión completa del genoma: transcriptoma y proteoma

El dogma de la biología molecular dicta que los genes, constituidos de adn, se expresan formando moléculas mensajeras de ácido ribonucleico (arn) que sirven de templado o molde para la síntesis de proteínas. Las proteínas llevan a cabo funciones bioquímicas que mantienen al organismo bajo el equilibrio homeostático. La expresión de los genes es diferente en las células de cada tejido y varían de acuerdo con las condiciones del medio ambiente. Los organismos vivos responden al medio ambiente a través de la expresión de su genoma como respuesta a los estímulos ajenos a éste como la temperatura, los nutrimentos y los rayos solares, así como el contacto con fármacos, infecciones o diferentes estados patológicos. Es así que mediante herramientas que permitan conocer la expresión de los genomas antes y después del contacto con un fármaco es posible conocer el mecanismo molecular sobre el cual actúa dicho fármaco. De la misma forma, al comparar un mismo tejido en estado sano y en estado enfermo podremos conocer la respuesta genómica a las enfermedades, lo que representa grandes oportunidades de diagnóstico preciso y nuevas estrategias de tratamiento.

Los nuevos métodos para el análisis genético molecular, en particular los microarreglos y los chips de adn, tienen su aplicación más obvia en la expresión genética a escala genómica. Cada semana aparecen nuevos artículos con resultados de estos enfoques, que revelan la acción concertada de cientos o miles de genes simultáneamente en respuesta a diferentes estímulos, haciendo evidente la participación de muchos genes cuya existencia ni siquiera se sospechaba. Actualmente, ya es posible comparar la abundancia relativa de secuencias de arn presentes en un momento dado en la célula. Esto es lo que se ha dado en llamar "transcrip-toma". Pronto existirá también la posibilidad de hacer un análisis del "proteoma", esto es, todas las proteínas que se expresan simultáneamente en un estado fisiológico determinado. Estos enfoques empiezan ya a revolucionar el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades.

Genómica funcional y genómica comparada

La identificación de los genes contenidos en el genoma humano es sólo el inicio de la nueva era de la genómica. Si bien los retos durante la planeación del PGH parecían inalcanzables, los nuevos desafíos a que nos enfrenta el gran cúmulo de información resultan mucho más complejos. Ahora que conocemos la secuencia y el mapa de los genes dentro del genoma humano, nos enfrentamos al reto de conocer la estructura fina de esos genes, las características de su expresión y, más ambicioso e importante aún, la función de cada gen, las interacciones entre ellos y con el medio ambiente, y su papel en la enfermedad humana.

Para enfrentar estos nuevos retos se hace necesario el desarrollo de nueva tecnología que permita conocer la estructura y la función de los genes. Entre los avances más importantes se encuentra la posibilidad de comparar las secuencias de los genes humanos con bases de datos que contienen secuencias de genomas de otras especies. El estudio de la genómica comparada cobra especial importancia al comparar los genes humanos causantes de enfermedades, con los equivalentes en otras especies.²¹ El desarrollo de esta disciplina requiere de grandes y poderosas herramientas de bioinformática que permitan almacenar y

analizar la información procedente de los diferentes proyectos genómicos, su comparación, su asociación a la literatura científica y la disponibilidad de diferentes programas de cómputo que permiten su análisis desde cualquier computadora conectada a internet.

Otra de las grandes avenidas que ya ha desarrollado la investigación biomédica es la manipulación del genoma de diferentes especies para el estudio de la función de un gen. Así, cuando un investigador requiera estudiar la función de un gen en particular, podrá encontrar el equivalente en el genoma de otras especies a través de los programas de bioinformática ya mencionados y aislarlo físicamente del genoma de esa especie. Al cabo de algunas manipulaciones, el investigador puede alterar la secuencia de dicho gen en el organismo experimental sobre el que trabaje produciendo un organismo al cual le falte el gen cuya función se desea estudiar. En consecuencia, el nuevo organismo tendrá las manifestaciones que le ocasione la falta de ese gen en particular, lo que constituye una herramienta muy poderosa para el estudio de su función e inferir, en forma indirecta, la función de la proteína codificada por ese gen. Esta estrategia ha cobrado una gran importancia en el desarrollo de la investigación en el área de la genómica funcional, a través de la elaboración de ratones transgénicos y knock-out para entender mejor la fisiopatología de las enfermedades humanas.

El avance en las tecnologías genómicas acelerará el conocimiento de la estructura y función de los genes, dando lugar a nuevas áreas del conocimiento, a la formación de recursos humanos en ellas. Se augura, así, un gran porvenir en el campo de la investigación genómica.

Consecuencias éticas, legales, sociales y políticas del conocimiento del genoma humano
El conocimiento del genoma humano ha permitido conocer las bases de la individualidad genética, identificar a cada uno de los genes y a muchos de sus productos proteicos. Así, también, progresivamente nos permite asociar variaciones comunes en la secuencia del genoma humano con susceptibilidad a algunas enfermedades comunes y resistencia a otras. La generación de este conocimiento y el acelerado avance tecnológico hace cada vez más evidente la incorporación creciente del conocimiento genómico a la vida cotidiana, que habremos de observar en un futuro próximo.

El uso de la información albergada en el genoma de cada individuo puede tener implicaciones de gran relevancia individual y social. Es así que se han identificado importantes aspectos éticos, legales y sociales que la sociedad habrá de resolver oportunamente. Cada país habrá de legislar a fin de proteger a sus miembros de riesgos que se pueden presentar con el uso indiscriminado de esta información.

Algunos de los retos más evidentes que se vislumbran incluyen el uso justo de la información genética por las compañías de seguros, los empleadores, el sistema judicial, las escuelas, el ejército, entre otras instituciones. Por ello, es fundamental definir quién tendrá acceso a esa información. Incluso preguntarse si uno mismo quiere saber cuáles son las enfermedades para las cuales tiene alto riesgo a fin de prevenirlas y tratarlas oportunamente, o bien, el derecho a no conocer esta información, si alguien lo desea. Resulta también importante conocer el impacto psicológico y el riesgo de estigmatización que esta información puede tener en cada individuo al conocer sus diferencias genéticas con otros individuos. Es decir, cómo afectará la percepción social de un individuo con determinadas variaciones genéticas diferentes a la mayoría. Esto resulta especialmente relevante en comunidades minoritarias dentro de la sociedad, por lo que es importante educar sobre los beneficios y los riesgos de conocer la información genómica, a fin de que cada individuo, y la sociedad en su conjunto, puedan tomar las decisiones basadas en conocimiento pleno.

Bioética y genómica

El conocimiento del genoma humano trae aparejada la posibilidad de irrumpir en la mayor intimidad biológica de una persona; romper la confidencialidad de la relación médico-paciente; conocer, a veces con décadas de anticipación, si un sujeto va a padecer alguna enfermedad o simplemente si tiene una mayor susceptibilidad a ella, lo cual conlleva peligros de estigmatización y discriminación, que se extenderán a toda la población al establecerse el tamiz genético utilizando las nuevas técnicas de genotipificación. Por otro lado, dadas las diferencias étnicas y geográficas de las variaciones en el genoma, estos peligros éticos incluirán a comunidades enteras o a individuos en particular.

Resulta fundamental que el estudio del genoma humano y sus diversas aplicaciones se lleven a cabo de acuerdo con principios éticos muy claros que nos permitan aprovechar las grandes oportunidades que esta nueva área del conocimiento nos ofrece y, al mismo tiempo, evitar los riesgos a los que nos enfrenta, asegurando siempre el respeto a los derechos y a la dignidad de la persona.

Los desafíos bioéticos de la genómica son enormes por lo cual, en previsión a éstos, el proyecto del gobierno estadounidense formó desde su inicio un grupo sobre las implicaciones éticas, legales y sociales (denominado elsi por sus siglas en inglés) dedicado al análisis de dichas cuestiones, así como sus implicaciones políticas. Este grupo está financiado con 5% del presupuesto destinado al PGH. En paralelo con las investigaciones que permitirán descifrar el genoma humano, en muchos países se están desarrollando investigaciones sobre las consecuencias de este conocimiento en aspectos humanísticos.

Por su parte la unesco, en la XXIX Reunión de su Asamblea General, en noviembre de 1997, emitió una "Declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos". Entre otros aspectos, esta declaración, aprobada por unanimidad por los 186 países miembros de la organización señala que "ninguna investigación relativa al genoma humano ni a sus aplicaciones, podrá prevalecer sobre el respeto de los derechos humanos, de las libertades fundamentales y de la dignidad humana de los individuos o, si procede, de los grupos humanos".

El desarrollo de investigación sobre este tema ha cobrado interés a nivel mundial. En México, el Núcleo de Estudios Interdisciplinarios en Salud y Derecho (<http://www.juridicas.unam.mx/invest/areas/neisd/>) del Instituto de Investigaciones Jurídicas de la unam ha venido estudiando diferentes aspectos sobre derecho genómico que han dado lugar a publicaciones con aportaciones importantes en torno a este tema.²²

Un aspecto que es materia de gran debate en el ámbito mundial, pero que también ha estado sujeto a malos entendidos y a opiniones sin suficiente fundamento, es el de las patentes de los conocimientos, y en particular de las secuencias, producto del pgh. Este es un tema particularmente delicado que debe ser objeto de análisis cuidadoso a la luz de nuestra legislación, la cual debe adecuarse a los avances científicos y tecnológicos. Baste señalar que, en general, prevalece la opinión de que las secuencias en sí mismas no son patentables, mientras que su utilización como "reactivos" en productos elaborados para el diagnóstico, sí es materia de protección por las leyes de propiedad intelectual.

El conocimiento de la secuencia del genoma humano parecía un reto inalcanzable hasta hace unas décadas. Hoy estamos a punto de conocer la secuencia completa de nuestro genoma después de casi veinte años de perseguir la idea y, con ello, la humanidad se enfrenta al inicio de una nueva era: la era genómica. Ésta, como todas en su comienzo, nos enfrenta a nuevos y más ambiciosos retos. Toca a cada miembro de la sociedad contribuir a decidir el curso que habremos de darle y la velocidad a la que habremos de

sumarnos a este nuevo orden mundial.

El mundo en general, y México en particular, tienen la gran oportunidad de hacer el mejor uso de esta nueva información en beneficio de la población, estimulando el avance de la ciencia, desarrollando nuevos productos y servicios, identificando nuevos mercados y negocios, estableciendo marcos jurídicos actualizados que protejan a la sociedad de malos usos de la información genética y que estimulen el desarrollo de sus beneficios. Nos encontramos en el umbral de la medicina genómica, una nueva era en la práctica médica que habremos de desarrollar en forma conjunta, cuidando siempre que los valores de nuestra sociedad y los principios de respeto a los derechos del hombre, continúen siendo los pilares del progreso de la humanidad.

- 1 Lander E. S., Linton L. M, Birren B., et al, "Initial sequencing and analysis of the human genome", *Nature*, 2001, 409(6822): 860-921.
- 2 Venter J. C, Adams M. D., Myers E. W. et al, "The sequence of the human genome", *Science*, 2001, 291(5507): 1304-51.
- 3 Jiménez-Sánchez G., "Implicaciones médicas y sociales del genoma humano en la sociedad mexicana", en G. A. Musik-Asali, S. Medina-González (comps.), México 2020: reíos y perspectivas Conacyt, México, D.F., 1999.
- 4 Smith H.O. Tomb J. F., Dougherty B. A., et al, "Frequency and distribution of dna uptake signal sequences in the *Haemophilus influenzae* Rd genome", *Science*, 1995. 269(5223): 538-40.
- 5 Fraser C. M., Gocayne J. D. White O., et al, "The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*", *Science*, 1995. 270(5235): 397-403.
- 6 Goffeau A. Barrell B.G.. Bussey H., et al, "Life with 6 000 genes", *Science*, 1996, 274(5287): 546. 563-7.
- 7 Colé S. T., Brosch R., Parkhill J., et al. "Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence", *Nature*, 1998, 393(6685): 537-44.
- 8 Waterston R., Sulston J., "The genome of *Caenorhabditis elegans*", *Proc Natl Acad Sci, EU*, 1995, 92(24): 10836-40.
- "Dunham I., Shimizu N., Roe B. A., et al, "The dna sequence of human chromosome 22", *Nature*, 1999,402(6761): 489-95.
- 10 Masood E., "As consortium plans free SNP map of human genome", *Nature*, 1999, 398(6728): 545-6.
- "Adams M. D., Celniker S. E., Holt R. A., et al, "The genome sequence of *Drosophila melanogaster*", *Science*, 2000, 287(5461): 2185-95.
- 12 Jiménez-Sánchez G., Childs B., Valle D., "Human disease genes", *Nature*, 2001,409(6822): 853-5.
- 13 Myers E. W., Sutton G. G., Delcher A. L., "A whole-genome assembly of *Drosophila*", *Science*, 2000,287:2196-2204.
- 14 Adams M. D., Celniker S. E., Holt R. A. et al, "The genome sequence of *Drosophila melanogaster*2", *Scienc.*, 2000, 287:2185-2195.
- 15 Goodman R. M., Naylor R., Telera H., et al, "The rice genome and the minor grains", *Science*, 2002, 296(5574): 1801.
- 16 Jiménez-Sánchez G., "Ratones transgénicos y knock-outs en el estudio y tratamiento de las enfermedades genéticas", *Bol Med Hosp. Infant Mex.*, 1998, 55(5):276-281.
- 17 Jiménez-Sánchez G., "Impact of animal models in the study of inherited metabolic diseases", en. A. Blanco, R. Kremer, S. Taleisnik (comps.), *Inherited metabolic defects*, Pugliese Siena, Buenos Aires, 2000.

- 18 Jiménez-Sánchez G., "Terapia génica: retos, oportunidades y perspectivas para América Latina", *Ciencia*, 1998, 49(2): 29-34.
- 19 Childs B., Valle D., Jiménez-Sánchez G., "The inborn error and biochemical individuality", en C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle (comps.), *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, McGraw Hill, New York, 2001.
- 20 Evans W. E., Relling M. V., "Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics", *Science*, 1999, 286(5439): 487-91; Emilien G., Ponchon M., Caldas C. et al, "Impact of genomics on drug discovery and clinical medicine", *Qjm*. 2000, 93(7): 391-423, Sadée W., "Pharmacogenomics", *BJM*, 1989, 319(1286-1289).
- 21 Jiménez-Sánchez G., Childs B., Valle D., "The effect of Mendelian disease on human health", en C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle, (comps.), *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, McGraw Hill, Nueva York, 2001.
- 22 Muñoz de Alba M. C. (comp.), *Reflexiones en torno al derecho genómico*, Instituto de Investigaciones Jurídicas, unam, México, 2002.