

## DOCUMENTOS

# Avances en el conocimiento del genoma humano: trascendencia y perspectivas

*Dra. SILVIA CASTILLO TAUCHER*

*Sección Genética, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile,  
Sección Citogenética, Laboratorio Clínico, Clínica Alemana*

### **INTRODUCCIÓN**

Los avances recientes en genética, la tecnología implicada en la práctica médica, su repercusión en salud pública, y las acciones a tomar en educación involucran complejos temas científicos, financieros, éticos, sociales, legales y políticos; que además pueden evolucionar y modificarse a corto plazo.

Puede 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.

La genética se ha vuelto una alta prioridad. Cada día, hay anuncios públicos sobre algo nuevo en el campo de la genética.

El genoma humano es el molde de base para crear y mantener la vida humana. Se encuentra en cada núcleo de los varios trillones de células de una persona y consiste en ácido desoxirribonucleico (ADN) unido químicamente a moléculas proteicas y organizada en unidades distintas, físicamente separadas, visibles al microscopio óptico, denominadas cromosomas.

Los cromosomas humanos han sido sistemáticamente descritos y numerados de acuerdo a la longitud, patrón de bandeo y la posición del centrómero. En la mayoría de las células humanas hay 46 cromosomas, la mitad proveniente de cada progenitor, los varones tienen una constitución 46,XY y las mujeres 46,XX.

Los genes, un determinante importante de las

características individuales, están alineados en los cromosomas, cada uno en su locus específico.

En 1953, Watson y Crick dedujeron la estructura básica de los cromosomas, constituidos por dos cadenas de ADN orientadas opuestamente, antiparalelas, que están giradas sobre sí hacia la derecha en una doble hélice.

Las dos hebras de ADN están conectadas por uniones químicas que involucran cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). El orden de las diferentes bases es lo que se denomina secuencia de ADN.

La secuencia determina las instrucciones genéticas para cada organismo viviente. La magnitud de variación biológica (o química) que es teóricamente posible en la secuencia de bases nitrogenadas (A,T,G y C) a lo largo de la cadena de ADN es casi infinita.

El dogma central de la genética molecular es que el ADN es transcrito a ARN (ácido ribonucleico) mensajero y éste a una proteína. Las proteínas están constituidas por aminoácidos en una secuencia específica. Existen 22 aminoácidos. Diferentes tripletes de secuencias de bases en el ADN definen el código genético; por ejemplo, CGG codifica el aminoácido arginina.

En este momento, un gen está definido como un segmento de ADN conformado por entre 70 y 30.000 pares de bases nitrogenadas, que contiene exones, es decir, segmentos que son traducidos a proteínas, e intrones, segmentos que se encuentran entre exones y no se traducen a proteínas estructurales, que forman componentes celulares o regulatorios, enzimas u hormonas.

El rol central del ADN y el código genético que contiene, es guardar información, transmitirla a generaciones subsecuentes, y determinar la naturaleza precisa de los productos génicos, incluyendo la estructura proteica. Mutaciones en exones o intrones pueden resultar en enfermedades genéticas.

### **Implicancias para la medicina del secuenciamiento del genoma humano**

El Proyecto del Genoma Humano emergió en los años 80, con la presunción que las visiones globales de los genomas podrían acelerar en forma importante la investigación biomédica, permitiendo el enfrentamiento de los problemas en forma más racional y no sesgada, y con la convicción de la necesidad de aunar esfuerzos en el desarrollo de una infraestructura comunitaria nunca antes intentada. Una demostración del éxito de estas intenciones son los avances logrados en el conocimiento, una mayor velocidad en alcanzar estas metas y la accesibilidad libre en Internet de la información actualizada aportada desde centros en todo el mundo.

Algunas direcciones son <http://genome.ucsc.edu/>, que contiene el ensamblaje del borrador de la secuencia del genoma actualizado, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/>, con imágenes de los cromosomas y mapas y loci, <http://hgrep.ims.u-tokyo.ac.jp/>, que da una visión de la estructura del genoma humano, y <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>, Online Mendelian Inheritance in Man, que aporta información sobre genes y enfermedades del humano.

La nueva estimación del número de genes en el humano alrededor de 32.000, dada a conocer simultáneamente en las revistas Nature<sup>1</sup> y Science<sup>2</sup> mucho más reducida que la estimada previamente entre 80.000 y 140.000, causó conmoción principalmente por su cercanía al número de genes ya confirmados en otras especies, de 13.338 genes en la mosca, de 18.266 en el gusano, de 6.144 en la levadura y de 25.706 en la hierba de mostaza.

De acuerdo a la distribución del ADN del genoma humano, un 1,1% corresponde a exones, que son las unidades que se transcriben a proteínas, un 24% equivale a intrones, que son segmentos de ADN entre los exones que son extruidos en el momento de la transcripción y el restante ADN, o sea, un 75%, es ADN intergénico, con secuencias repetidas, pseudogenes, es decir, genes no funcionales remanentes de la evolución, etc. Falta mucho por interpretar acerca del significado de las magnitudes de estos componentes.

Presentamos homología con el 61% de las proteínas que produce la mosca, el 43% del gusano y el 46% de la levadura. Las diferencias fundamentales con otras especies se expresan en el desarrollo del sistema nervioso, el sistema inmune, la homeostasis y el sistema vascular y la complejidad citoesquelética.

La nueva misión que surge con estos conocimientos podría ordenarse en cuatro puntos principales:

1. Identificar los genes y sus elementos de control
2. Definir las funciones de los genes, tanto aislados o en concierto con otros
3. Describir variaciones en la humanidad; durante esta investigación se detectaron alrededor de 1,4 millones de SNP's (single nucleotide polymorphisms: el cambio de una sola base nitrogenada cada cierto número de bases, puede ser en exones o intrones con consecuencias previsiblemente diferentes).
4. Determinar relación entre variación genómica y características fenotípicas

### **Cáncer**

La identificación de genes que causan oncogénesis es una meta central de la investigación en cáncer. Todos los cánceres son causados por anomalías en la secuencia del ADN. A través de la vida, el ADN de las células humanas está expuesto a mutágenos y sufre errores en la replicación, resultando en cambios sutiles, progresivos en la secuencia de ADN de cada célula. Ocasionalmente, una de estas mutaciones somáticas altera la función de un gen crítico, proveyendo a la célula en que ha ocurrido de una ventaja de crecimiento y resultando en la emergencia de un clon expandido derivado de esta célula. Mutaciones adicionales en genes blanco relevantes, y las consecuentes olas de expansión clonal, producen células que invaden tejidos circundantes y metastizan. El cáncer es la enfermedad genética más común: una de cada tres personas en el mundo occidental desarrollan cáncer, y uno de cada cinco fallece de él.

Se han identificado alrededor de 30 oncogenes recesivos o genes supresores tumorales y más de 100 oncogenes dominantes.

¿De qué forma la secuencia del genoma humano contribuirá a identificar otros genes involucrados? Las principales dificultades residen en el hecho que estos mismos genes funcionan habitualmente en las células normales, son desbalances en un equilibrio entre ellos los que desencadenan el desorden y desorganización del genoma y las con-

secuencias derivadas de la neoplasia. Los genes colaboran entre sí y son capaces de sustituirse en un afán por mantener la homeostasis.

Secuenciar bibliotecas genómicas de cánceres, dada la gran diversidad, el esfuerzo y el costo, parece poco plausible. En una segunda fase, examinando los productos de los genes en diversos tumores en distintas etapas de desarrollo, será posible conocer algo más sobre los mecanismos de inicio y progresión del cáncer.<sup>3</sup>

El cirujano tiene roles importantes en relación a la genética y el cáncer, como son, la detección, la referencia y el manejo. Deberá estar alerta a la posibilidad de un síndrome genético en su paciente, decidir la pertinencia de la derivación a especialistas o laboratorios que puedan resolver esta intrigante, y también tendrá un rol en el manejo del paciente y la provisión de alternativas quirúrgicas.

La clave para el reconocimiento de síndromes con cáncer hereditario es la historia familiar, ojalá obteniendo una genealogía de al menos tres generaciones, preguntando con algún detalle sobre el diagnóstico, edad de detección, evolución, otros cánceres relacionados en otros miembros de la familia, exposiciones ambientales, etnicidad.

En nuestro país recién se están empezando a afiatar grupos multidisciplinarios para informar y estudiar integralmente distintos tipos de patología cancerosa. Existe disponibilidad de ciertos exámenes moleculares que pueden realizarse en Chile o el extranjero.

En el manejo de pacientes con cánceres hereditarios, también deben discutirse las opciones preventivas para otros miembros familiares, aquellos de alto riesgo, portadores de la mutación, que aún no han desarrollado la patología. El manejo profiláctico no es unánime universalmente, existen condiciones más absolutas como el hallazgo de la mutación del oncogen RET en portadores de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, que tiene indicación perentoria de tiroidectomía; así como es debatible la colectomía total en portadores de riesgo del cáncer de colon no pólipoico hereditario HNPCC o la mastectomía y ooforectomía en portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2 de cáncer hereditario de mama y ovarios.<sup>4</sup>

### **Implicancias a futuro**

La colaboración internacional para secuenciar los tres billones de bases pares que constituyen el genoma humano y aislar los genes codificantes que proveen el molde para la vida humana persigue al menos dos clases de impacto, uno a corto plazo en

que el mejor conocimiento de la estructura génica facilitará un mejor diagnóstico y consejo a las familias con una enfermedad genética, y otro a largo plazo, en que la mejor comprensión de cómo los genes son expresados llevará al desarrollo de nuevas estrategias para prevención y tratamiento.

Ya que la mayoría de las enfermedades genéticas son resistentes a tratamientos convencionales, el concepto de modificar el código genético en las células de un paciente resulta sumamente atractiva. A pesar de grandes inversiones y extensas investigaciones, el éxito ha sido extremadamente limitado.

Enfermedades sin claros patrones de herencia, que revelan cierta agregación familiar y un compromiso genético, se definen como enfermedades complejas y son las más frecuentes en la especie humana. En las enfermedades complejas más comunes, como cáncer, obesidad, enfermedades cardiovasculares y esquizofrenia por ejemplo, participan factores de riesgo genéticos, factores protectores genéticos, factores de riesgo ambientales y factores protectores ambientales, que en alguna medida se revelan en la edad de comienzo, los síntomas clínicos y la gravedad de manifestación de estas enfermedades. Parece razonable aconsejar y promover estilos de vida saludables, con hábitos de alimentación equilibrados, algo de actividad física, y exigencias adecuadas a las capacidades individuales, que minimicen los elementos externos que potencialmente alteran y promueven el desarrollo de patologías, aun antes de tener posibilidades de detectar más específicamente a qué somos más susceptibles y hacer prevenciones más focalizadas.

La adicción a drogas, definida como la búsqueda compulsiva y la utilización de una droga a pesar de sus consecuencias adversas es un ejemplo. Aun cuando la adicción compromete muchos factores sociales y psicológicos, también representa un proceso biológico, los efectos de la exposición repetida de una droga en un cerebro vulnerable. La secuenciación del genoma humano y de otros mamíferos ayudará a comprender la biología de la adicción al permitirnos identificar genes que contribuyen al riesgo individual a la adicción y aquellos a través de los cuales las drogas causan adicción. El impacto potencial está en el hallazgo de genes relacionados con la desensibilización de receptores que median la acción de drogas de abuso en el sistema nervioso.<sup>5</sup>

Es posible que recién estemos intuyendo la verdadera complejidad en la interacción de nuestra constitución genética entre sí y con el medio ambiente, que estemos empezando a vislumbrar la cantidad de vías alternas que funcionan en

nuestro organismo con un objetivo similar, asegurando la normalidad de la función, que nuestras variaciones (los SNP's) determinen diferencias en las formas que mantenemos nuestra salud y enfermamos, haciendo muchísimo más difícil el abordaje de las patologías y la estimación de los riesgos de recurrencia dentro de las familias y las poblaciones.

Las consideraciones éticas son de la 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 de estos temas en debates abiertos y que la sociedad esté alerta a los peligros inherentes al mal uso de la nueva tecnología genética.<sup>6</sup>

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. International Human Genome Sequencing Consortium, inicial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW *et al*: The sequence of the human genome: *Science* 2001; 291: 1304-51.
3. Futreal PA, Kasprzyk A, Birney E *et al*: Cancer and genomics. *Nature* 2001; 409: 850-2.
4. Niederhuber JE: Moderator, Symposium genetic testing for cancer: the surgeon's critical role. *J Am Coll Surg* 1999; 188: 74-94.
5. Nestler EJ, Landsman D: Learning about addiction from the genome. *Nature* 2001; 409: 834-5.
6. Mueller RF, Young ID: *Emery's elements of medical genetics*. 10<sup>th</sup> ed. Churchill-Livingstone, 1998.