
PERSPECTIVAS

LOS 500 AÑOS DEL DESCUBRIMIENTO DE AMERICA Y EL PROYECTO DE MAPEO DEL GENOMA HUMANO

C. J. Trujillo B.*

Hace casi 500 años, después del Descubrimiento de América y los descubrimientos portugueses en África y Asia se generó la actividad cartográfica más grande que se haya desarrollado en época alguna de la humanidad. Ahora, 500 años después, se produce otra ola de actividad cartográfica, pero esta vez no se trata de mapear nuevos continentes, sino de hacer un mapa que llegue hasta lo más profundo de nosotros mismos: El mapa del genoma humano o proyecto del genoma humano.

La misión de este proyecto será identificar las instrucciones completas del material genético contenido en nuestras células y leer el texto completo del lenguaje genético que está escrito en la estructura química del ADN. Como parte de este proyecto internacional un grupo multidisciplinario de científicos trabajará a través de un laberinto de moléculas que definen los rasgos físicos del ser humano.

En cada una, de los billones de células que contiene el cuerpo humano, hay una copia del genoma humano. Cien mil genes distribuidos en 46 cromosomas.

El mapa permitirá localizar cada uno de esos genes en sitios específicos de cada uno de los 46 cromosomas. Además se podrá descifrar cada una de las instrucciones genéticas codificadas por los 3

mil millones de pares de nucleótidos que conforman el ADN del ser humano. El análisis de esta información muy probablemente se demorará varios años y no podrá ser visto en su totalidad en este siglo, solamente en el siglo 21 se tendrá una visión completa, la cual revolucionará nuestro entendimiento de cómo los genes controlan las funciones del cuerpo humano. Este conocimiento nos permitirá utilizar nuevas estrategias para diagnosticar, tratar y probablemente prevenir enfermedades humanas de origen genético. También podremos conocer los misterios del desarrollo embrionario hasta ahora desconocidos, el por qué una célula se transforma en otra especializada, por qué a partir de un óvulo fecundado por un espermatozoide se genera un individuo completamente desarrollado y diferenciado. Además se podrán conocer en detalle, importantes aspectos de nuestro desarrollo evolutivo que se agregarán a los ya aportados por estudios del ADN mitocondrial.

El desarrollo de las técnicas de ADN recombinante durante los últimos 20 años nos ha dado la oportunidad de entender las bases moleculares del funcionamiento celular, no sólo en el caso de las enfermedades, sino en condiciones normales. Usando estas técnicas se han mapeado genes que controlan muchos procesos celulares en algunos microorganismos. El mejoramiento continuo de estas técnicas ha permitido comenzar el desarrollo de mapas del genoma humano, el cual contiene muchas veces más la cantidad de información genética que tienen los microorganismos.

En 1985, a raíz de una idea de Renato Dubbelco, quien pensó que la única forma de encontrar las causas últimas del cáncer sería mapear el genoma

* Doctor Carlos José Trujillo B.
Profesor de Genética
Facultad de Medicina
Instituto de Ciencias de la Salud CES
Medellín - Colombia

humano, la comunidad científica internacional empezó a interesarse en esta idea. Este nuevo proyecto se espera que se complete en 20 años y consiste en dos fases mayores: La primera, que se podrá demorar unos 10 años. Consistirá en crear el mapa de los 23 pares de cromosomas y la segunda que se podrá demorar de 10 a 15 años dependiendo del desarrollo tecnológico que se pueda dar en esta área en los próximos años, será la de secuenciar los genes mapeados.

Aunque la tecnología de secuenciamiento ha avanzado rápidamente, es aún demasiado lenta y costosa. Por lo tanto, parte de este proyecto consistirá en desarrollar una tecnología adecuada para secuenciar, mientras otras personas se encarguen de hacer mapas del genoma.

Aunque la mayoría de las 5000 enfermedades hereditarias descritas hasta hoy consideradas particularmente son raras y de relativa baja frecuencia, si se toman como grupo afectan una porción significativa de la población. Para la gran mayoría de estas enfermedades no se conoce la causa ni tratamiento, lo cual se logrará después de finalizar este proyecto. Igualmente a nivel de los estudios del cáncer, el descubrimiento de muchos genes implicados con este proceso, ha permitido y permitirá conocer las causas del cáncer y desarrollar estrategias apropiadas para su tratamiento.

Algunas mutaciones probablemente jueguen un papel importante en enfermedades mucho más comunes como las cardíacas, la diabetes, problemas inmunes y malformaciones congénitas. Estas enfermedades se cree que son de origen multifactorial, en las que intervienen algunos pocos o muchos genes en conjunto e interactúan entre sí y con factores ambientales.

Mapas de ligamento: Debido a que los rasgos y enfermedades humanas no pueden ser estudiados en base a experimentos de cruces, nos debemos basar en las familias existentes con determinado rasgo o enfermedad. Estudiando qué tan frecuentemente una enfermedad y un rasgo se heredan conjuntamente a través de varias generaciones, se puede saber que determinada enfermedad está ligada a determinado rasgo y si el rasgo se sabe en qué cromosoma está codificado, se puede inferir que la enfermedad está en el mismo cromosoma cerca al sitio donde se encontraba el rasgo.

Hasta hace poco, sólo los genes responsables de rasgos físicos claramente visibles o determinables

eran susceptibles de mapeo por ligamento. Esto limitó grandemente el detalle del mapa genético humano, afortunadamente la tecnología del ADN recombinante aportó nuevas herramientas que permiten construir mapas cromosómicos más adecuados. Uno de estos aportes es el uso de marcadores (segmentos únicos de ADN que pueden ser seguidos de una generación a la próxima) que sirven como puntos de referencia en el mapa genético. Estos marcadores generalmente no juegan ningún papel en el desarrollo de enfermedades, pero preferentemente actúan como señaladores de determinados genes causantes de enfermedades y que no son fácilmente identificados por sí solos.

Los mapas de ligamento se basan también de una manera importante en el proceso biológico conocido como recombinación o entrecruzamiento (crossing over) que ocurre rutinariamente en la profase de la primera división meiótica. En este proceso se intercambian genes entre cromosomas homólogos y genes que pueden estar muy separados dentro del mismo cromosoma, tienden a recombinarse, mientras los que están muy cercanos tienden a quedarse juntos (ligados).

Los mapas de ligamento ya han sido usados para localizar genes como el de la fibrosis quística en el cromosoma 7, el de la neurofibromatosis en el cromosoma 17, la poliposis adenomatosa del colon al cromosoma 5, etc.

Mapas Físicos: Este mapa da la distancia real en número de bases o nucleótidos se basan en técnicas que fragmentan el cromosoma en largos pedazos de DNA y hace múltiples copias o clonan estos fragmentos en el laboratorio. Usando varios métodos, estos pedazos de ADN pueden ser alineados en el orden en que ellos estaban originalmente en los cromosomas y en base a esto, sabiendo en qué fragmento está determinado gen, se puede saber dónde se localiza el gen dentro del genoma humano.

Técnicas recientes como los YACs (yeast artificial chromosomes) han permitido el clonaje de fragmentos grandes de ADN, lo cual ha hecho más factible el mapeo de cromosomas enteros.

Secuenciamiento del ADN: Una vez los genes hayan sido localizados, el paso siguiente será determinar la secuencia u orden de las bases de nucleótidos en los genes. Los métodos iniciales de Maxam y Gilbert por un lado y el de Sanger, que ya merecieron un Premio Nobel, son costosos de implementar y

muy laboriosos, pero se espera que la tecnología en este campo, como parte del proyecto del genoma humano, haga disminuir los costos y el tiempo de este proyecto. Con los métodos actuales, secuenciar el genoma humano sería una labor de muchísimas décadas.

El orden de los nucleótidos en un gen, determina la información genética que un gen tiene. Para entender cómo los genes trabajan, o no trabajan, se debe interpretar el lenguaje usado por los genes en cada célula, la manera como le dicen a la célula que fabrique determinadas proteínas. Este lenguaje a diferencia del que nosotros usamos está compuesto de cuatro letras, "A.T.C. y G", que representan las cuatro bases nitrogenadas, Adenina, Timina, Citosina y Guanina.

Un gen típico puede contener cientos de miles de estos nucleótidos, colocados en un orden perfecto y armónico, el entendimiento de estas secuencias nos permitirá captar cuáles partes del gen trabajan para producir una proteína y cuáles partes regulan la producción de estas proteínas. Existen 100.000 o más diferentes proteínas en nuestro organismo, que difieren en tamaño y función. Algunas nos dan soporte estructural en las diferentes membranas, tejidos o dentro del citoesqueleto; otras como las hormonas regulan una amplia gama de actividades biológicas, incluyendo el crecimiento, metabolismo, la reproducción, las respuestas al estrés, etc; otras llamadas enzimas, intervienen en complicadas reacciones, las cuales catalizan.

Los genes instruyen las células para que fabriquen las cadenas de aminoácidos, una manera exacta para que conformen una proteína; si un nucleótido

de un gen está fuera de secuencia, todo el proceso puede fallar y la proteína puede que no funcione.

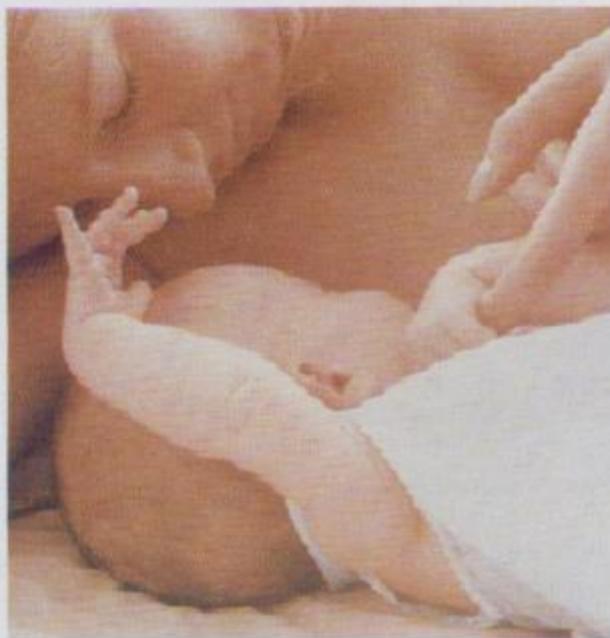
La anatomía del gen consiste de dos partes básicas: La región codificadora, que sirve de molde para la proteína y las regiones reguladoras. Las regiones codificadoras apenas constituyen el 5% del ADN humano, y se sospecha que el ADN restante aportará información acerca de las funciones regulatorias de los genes.

Estado actual del mapeo genético: Aunque el mapeo del genoma humano se ha estado realizando desde hace varias décadas, menos de 2.000, de los 100.000 genes estimados, han sido mapeados a cromosomas específicas y sólo una fracción ha sido secuenciada (menos del 1% o 6.000.000 de bases). El pedazo más largo de ADN secuenciado hasta ahora ha sido de 150.000 nucleótidos que constituye el gen de la hormona del crecimiento. El conocer esta secuencia ha permitido fabricar esta hormona en el laboratorio, la cual está disponible comercialmente. Otras drogas hechas de genes en el laboratorio, son el interferón, el activador tisular del plasminógeno (TPA), la eritropoietina, la insulina, etc.

Los únicos genomas que han sido secuenciados completamente hasta ahora han sido los de algunos virus, el más largo de ellos el citomegalovirus con 240.000 pares de bases. Recientemente se mapeó el genoma de la *Escherichia coli*, el cual es 600 veces más pequeño que el genoma humano y en la actualidad se está completando su secuenciamiento.

El proyecto de mapeo del genoma humano será recordado en la historia de la humanidad por su gran trascendencia, sólo comparable con los descubrimientos de hace 500 años.

La leche materna



El mejor alimento para el lactante.

Nestlé®

Complementa con Calidad

