

Alcances del Proyecto Genoma Humano

El Proyecto Genoma Humano (PGH) es un esfuerzo científico internacional que pretende localizar y secuenciar todos los genes que constituyen el genoma de los humanos y algunos otros organismos. Con esto, se adquirirá un conocimiento completo de la organización, estructura y función de los genes en los cromosomas humanos.

Gracias al esfuerzo conjunto de la investigación pública y privada, el 26 de junio del 2000 se dió la noticia de que se había alcanzado una de las metas de este ambicioso proyecto: se había determinado el 99% de la información genómica humana (o ADN).

Esto significa que, por primera vez en la historia, se conoce la localización y el orden de 3,120 millones de letras que constituyen el material genético de los 24 cromosomas humanos, con un costo de más de \$2,000 millones.

Sin lugar a dudas, un proyecto científico extremadamente caro y con repercusiones especiales, como ningún otro en la historia de la humanidad.

Esa ambiciosa meta científica del PGH es el resultado de la revolución en la biología que ha ocurrido durante los últimos 30 años, donde la genética ha pasado de discusiones académicas y limitadas a pequeños grupos de especialistas, a cumplir un papel preponderante en el cuidado de la salud humana.

La publicación de la secuencia del genoma humano del pasado 12 de febrero del 2001, revela varios aspectos interesantes:

- Se hace pública la secuencia, contrario a los intereses del sector privado. Ahora, podemos tener acceso gratuito por internet a las páginas del consorcio del PGH y obtener secuencias de genes u otras secuencias de interés de regiones cromosómicas específicas.
- Se especulaba que el número de genes humanos oscilaba entre los 70,000 y 100,000. Ahora se estima que en realidad son aproximadamente 30,000. Esto es interesante porque hemos querido creer que somos criaturas muy diferentes a todos los demás y que por tanto, deberíamos tener más genes. De ser así, sólo tenemos dos veces más el número de genes de una lombriz o una mosca.
- No existen bases genéticas para el concepto de raza humana y muy pocas diferencias existen entre una persona y otra. Por ejemplo, 2 millones de letras genéticas podrían ser diferentes entre dos individuos. Lo interesante del caso, es que sólo unas pocas miles de esas diferencias representan diferencias biológicas entre nosotros, lo que significa que todos somos muy parecidos genéticamente hablando.

¿Cuál es el siguiente paso?. Consistiría en determinar la función de estos genes: obtener acceso a las proteínas que esos genes producen.

Conforme se avance con el proyecto, pronto se comenzará la caracterización de las proteínas y su estructura y así conocer mejor el papel que las proteínas juegan en las enfermedades.

Cuando se alcance esta otra etapa, se incrementará el control sobre las enfermedades humanas (diagnóstico, detección de genes que predisponen a las enfermedades, prevención, tratamiento, terapia génica y eventualmente curación), envejecimiento y muerte. La farmacogenética (creación de medicamentos y respuestas de los individuos a ciertas drogas) y la bioinformática revolucionarán el tratamiento de las enfermedades. Así, se cambiará la forma en que se realizan muchas pruebas médicas.

En tan solo 5 años, los pacientes serán sometidos a pruebas genéticas antes de prescribir cualquier medicamento. Algunos incluso creen que al descifrar el lenguaje secreto del ADN se podría "limpiar" el mundo de las devastadoras enfermedades genéticas. Con todo esto, además del entusiasmo inherente sobre el aumento en el conocimiento de la vida humana, no hay duda alguna que el proyecto ofrece nuevas oportunidades para beneficiar a la humanidad. Los profesionales de la salud tendrán en sus manos mejores herramientas para ayudar a sus pacientes y aliviar el sufrimiento.

Sin embargo, conforme el PGH se desarrolla con un gran énfasis en las causas genéticas de enfermedades y rasgos de personalidad, surgen serios dilemas éticos. Se cuestiona la moralidad de terminar con la vida de un feto dañado genéticamente, o algún tipo de discriminación contra individuos con alteraciones permanentes en sus constituciones genéticas.

A corto plazo, es posible que cada individuo posea su perfil genético, documentando su futura salud y su destino final. ¿Será el tamizaje genético un requisito para obtener empleo o un seguro de salud?. ¿Constituye una invasión a la privacidad? ¿Existirá confidencialidad en la información obtenida?. ¿Se respetará la decisión del paciente o serán los profesionales de la salud quienes decidirán por ellos?. ¿Quiénes tendrán acceso a esta cara tecnológica? ¿Llegará a los países pobres? ¿Será una tecnología en beneficio de los ricos?.

Los cuestionamientos éticos son infinitos y en esta área, como en ninguna otra, no existen límites entre el hecho y la ficción. Por otro lado, están los cuestionamientos referentes a los derechos de autor o patentes. Aquí es claro que todo el conocimiento generado debe ser público y gratuito para quien lo necesite, debe ser patrimonio de la humanidad, contrario a lo que pregonan el sector de la investigación privada. ¿Podemos ser dueños de secuencias creadas por la madre naturaleza?

Los profesionales en la salud, científicos, políticos, y los medios de comunicación tenemos la responsabilidad de asegurar que los debates sobre aspectos éticos importantes no sean encubiertos por el optimismo o la ansiedad. Si bien la genética ofrece una gran esperanza para mucha gente, también tiene el potencial de causar mucho daño.

Asegurarse que se logren los beneficios y que se eviten los daños no es una tarea solamente de los profesionales de la salud o de los científicos. Estos son aspectos de la sociedad como un todo y todos los ciudadanos deben ser motivados a participar en el debate.

Estudios serios sobre las repercusiones éticas, legales y sociales del PGH son urgentes. Es importante desarrollar y diseminar conocimientos más profundos sobre estos asuntos y así establecer las diferentes opciones para las familias, la ley y la sociedad. Sin el apoyo público, basado en el diálogo abierto y una efectiva regulación, muchos de los beneficios potenciales que se originan de nuestro entendimiento de la genética se perderán.

Genoma Humano y Salud

Los espectaculares avances en la bioquímica, la biología molecular, la ingeniería genética, la biotecnología y la informática abrieron el camino para incursionar en una de las hazañas más significativas del siglo que termina: el esclarecimiento del genoma humano.

En efecto, el genoma es el contenido del material genético de un organismo biológico en un juego completo de cromosomas. En el ser humano está constituido por 3,000 millones de pares de bases nitrogenadas y contiene entre 60 a 80 mil genes diferentes. De ahí que la UNESCO lo haya definido como el patrimonio biológico de la humanidad.

Hasta el 18 de septiembre del año 2000, se ha secuenciado 90.9% del genoma humano, 24.7% en su versión final y 66.2% en forma de borrador y se espera tener la secuencia completa, con un grado de exactitud de

99.99%, a más tardar en el año 2003.

Cinco de los 23 cromosomas han sido secuenciados (5, 16, 19, 21 y 22) y en ellos se han identificado genes asociados a padecimientos como hipertensión, aterosclerosis, enfermedades renales, diabetes y cáncer colorectal y de próstata.

Se han secuenciado 24 genomas de diversos organismos que proporcionan valiosos modelos experimentales. Se ha podido secuenciar cerca de un millón, de los tres millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs); que confieren la variabilidad de las características individuales de las personas y que algunos de ellos, confieren riesgo genético para enfermedades comunes.

Por lo que respecta a la atención a la salud, los conocimientos derivados del esclarecimiento del genoma humano serán, sin duda, lo que encauzará la práctica médica a novedosos enfoques en el nuevo siglo.

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

El conocimiento del genoma humano ofrecerá nuevas formas de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, tal como la detección de individuos con alto riesgo genético para desarrollar ciertas enfermedades comunes. Se podrá alcanzar un uso rutinario del análisis genotípico para mejorar el cuidado de la salud. Así, se podrá evitar o retrasar la aparición de enfermedades que representan problemas prioritarios de salud.

La medicina genómica será motora de cambio hacia una medicina más individualizada, predictiva y preventiva, con lo que el diagnóstico y el tratamiento serán cada vez más específicos y efectivos.

Será posible diagnosticar, en forma rutinaria, la mayor parte de las enfermedades causadas por mutaciones en un solo gen (enfermedades monogénicas), así como la predisposición a patologías humanas comunes (enfermedades poligénicas), con lo que se podrán descubrir más fácilmente los factores ambientales contribuyentes y, de esta manera, se podrá realizar una mejor prevención. El tamizaje genómico poblacional será una parte fundamental de la atención primaria a la salud.

Podrán diseñarse fármacos efectivos dirigidos a grupos poblacionales que compartan determinadas secuencias de su genoma. Se abrirán grandes oportunidades en el tratamiento de enfermedades mediante la introducción de genes al organismo a través de la terapia génica.

El conocimiento del genoma humano trae aparejada diversas cuestiones de índole ética, social, legal y humanística. El uso generalizado de este procedimiento permitirá aumentar la calidad de la atención médica.

Las perspectivas del Proyecto del Genoma Humano para la medicina (PGH), se basan en la premisa de que todas las enfermedades, excepto el trauma (aunque no todos los casos de trauma), tienen un componente genético. Esta nueva visión amplía la pertinencia de la genética en la medicina, más allá de concepción clásica, de una especialidad dedicada al estudio de enfermedades raras de transmisión hereditaria claramente mendeliana como la fibrosis quística o de aberraciones cromosómicas como el síndrome de Down.

Dentro de este nuevo Paradigma Genético de la Salud y la Enfermedad, la meta del PGH es tratar de entender las bases genéticas no sólo de las enfermedades raras, en que una mutación en un solo gen es suficiente para provocarlas, sino de enfermedades más comunes como la diabetes, la hipertensión arterial, la enfermedad arterial coronaria o los trastornos mentales más comunes. En este último grupo, la herencia es mucho más compleja, participan varios genes con alteraciones menores en cada uno y se requiere de un agente ambiental

específico para que la predisposición genética resulte en enfermedad.

De hecho, se ha visto que los genes están involucrados en la susceptibilidad o resistencia inclusive a enfermedades infecciosas como la tuberculosis o la lepra. Una observación notable es que algunos individuos repetidamente expuestos al virus HIV, no desarrollan SIDA, o lo hacen más lentamente, porque tienen ciertos factores genéticos que los protegen del virus.

Se espera que el PGH revolucione la práctica de la medicina en tres áreas: diagnóstico presintomático de genes deletéreos con fines preventivos, terapia farmacológica y terapia génica.

Diagnóstico presintomático

La identificación, a través del PGH, de genes y de las mutaciones correspondientes, ha permitido el diagnóstico de un número creciente de enfermedades mendelianas, así como la detección de portadores asintomáticos, pero a riesgo de transmitir una enfermedad genética a su descendencia. Aún en individuos que tienen la enfermedad, el diagnóstico puede hacerse antes de que se presenten las manifestaciones clínicas. De hecho, la pregunta diagnóstica en la práctica actual de la medicina "qué enfermedad tiene esta persona" será reemplazada por la pregunta orientada a la prevención "cuál persona puede llegar a tener esta enfermedad". La limitación seria para este enfoque es que la capacidad diagnóstica va mucho más adelante que la capacidad terapéutica.

Esto plantea en principio serios problemas éticos y legales en aquellas situaciones para las que no existe tratamiento, como es el caso de la enfermedad de Huntington, que generalmente se presenta en la edad adulta, con degeneración del sistema nervioso central y muerte temprana. Por el contrario un ejemplo que ilustraría la factibilidad de este enfoque preventivo, es la hipertensión arterial provocada por exceso de sal. De hecho existe evidencia de genes relacionados con esta condición y detectándose temprano en la vida del niño las mutaciones predisponentes, se recomendaría acostumbrarlo a una dieta baja en sal. El problema es, que a diferencia de la enfermedad de Huntington provocada por un solo gen, habría que buscar mutaciones en quizás decenas de genes que intervienen en la regulación de la presión arterial, y aún alcanzando esto, un mismo resultado podría no tener el mismo poder predictivo en todos los individuos potencialmente afectados. Así, una de las expectativas principales del PGH no ha podido llevarse aún a la práctica clínica diaria.

Terapia farmacológica

La identificación de alteraciones biológicas básicas, originadas en mutaciones de genes específicos, permitirá que el tratamiento con medicamentos, se haga en forma dirigida, neutralizando las alteraciones causales y modificando favorablemente para el paciente el curso de su enfermedad en forma más efectiva que con los tratamientos de la medicina actual, generalmente orientados a aliviar los síntomas. Esto requiere sin embargo, la identificación de las alteraciones provocadas por el gen a nivel de la proteína que codifica y de las vías metabólicas en la célula, lo cuál apenas se está empezando a vislumbrar para un número reducido de enfermedades.

Por otro lado, pero también en relación con la farmacología, el PGH abre la probabilidad de que la dosis de cualquier medicamento pueda individualizarse "a la medida" de la capacidad de cada organismo, determinada genéticamente, para metabolizar determinado medicamento, lo cuál sin duda eliminaría o minimizaría los efectos secundarios indeseables del mismo. De esta manera el médico contará con un perfil genético del paciente antes de iniciar un tratamiento.

Terapia génica

La introducción de un gen normal que sustituya la función perdida de su homólogo afectado a través de vectores adecuados como virus "domesticados", ha pasado de ser ciencia ficción a una realidad. Sin embargo,

a pesar de un febril entusiasmo de algunos grupos en la aplicación de este enfoque curativo, reflejado en más de cien protocolos clínicos, aún no se ha logrado curar ninguna enfermedad con terapia génica, aunque debemos señalar con optimismo que existen algunos resultados prometedores en humanos. Se requiere mayor investigación sobre aspectos básicos de la transferencia de genes y mejorar la duración de la actividad de la proteína expresada. El reciente reporte de una muerte inesperada en un paciente sometido experimentalmente a terapia génica, es una señal de alerta para proceder con cautela en este campo.

La noticia ampliamente difundida el 26 de junio, de la obtención de un primer borrador con la secuencia completa del GH, representa el logro anticipado de una de las metas del PGH y de hecho es un paso trascendental que contribuirá a acelerar el alcance de las expectativas que se tienen del PGH para la medicina. Debe tenerse claro, sin embargo, como señalaron los responsables del PGH al difundir la noticia, que este es "el fin de un principio". Esto quiere decir que con este avance, se irán identificando genes con mayor eficiencia, pero aun queda dilucidar la función de esos genes para eventualmente obtener resultados aplicables a la medicina.

Un ejemplo de la dificultad de lograr beneficios reales de la nueva genética, es el de la fibrosis quística, una enfermedad incapacitante, que afecta severamente los pulmones y en la mayoría de los casos la función digestiva del páncreas..

El gen afectado, causante de esta enfermedad, fue identificado en 1989. Su función anormal en la célula, ha sido intensamente estudiada y se ha logrado avanzar notablemente en el conocimiento de la patogénesis. Los protocolos clínicos de terapia génica pretendiendo la cura definitiva de esta enfermedad, han sido de los más activos en la década de los noventa. Sin embargo, el manejo médico de la fibrosis quística sigue siendo el mismo, paliativo, que hace once años. Esto contrasta con el enorme desarrollo de la capacidad diagnóstica y para la detección de portadores nivel del ADN. Por otro lado resultados muy prometedores justifican ampliamente continuar con el esfuerzo para esta y otras enfermedades que causan mucho sufrimiento humano.