

Caracas, Marzo de 2001

(Antecedentes – Objetivos)

El siguiente trabajo está elaborado con la finalidad de indagar en el reciente experimento relacionado con los genes humanos denominado el proyecto genoma. Detallaremos sus inicios, los procedimientos, técnicas y tecnologías utilizadas, sus colaboradores a nivel mundial, sus logros, objetivos, los pro y los contra de este proyecto, aspectos éticos, morales, políticos y económicos y muchísima más información que es muy valiosa para su mejor comprensión y por ende tener un conocimiento básico más rico en información sobre lo que comprende el mismo.

El mito del ser humano inmortal y perfecto se asocia a la aplicación practica de los conocimientos del mapa del genoma humano. Como se puede apreciar, la búsqueda de la raza perfecta investigada hace años resulta ser una aspiración de la raza humana ahora encarnada en el proyecto del genoma humano.

El Proyecto Genoma Humano es una investigación internacional que busca seleccionar un modelo de organismo humano por medio del mapeo de la secuencia de su ADN. Se inició oficialmente en 1990 como un programa de quince años con el que se pretendía registrar los 80.000 genes que codifican la información necesaria para construir y mantener la vida. Los rápidos avances tecnológicos han acelerado los tiempos esperándose que se termine la investigación completa en el 2003. Cuando faltan sólo tres años (2003) para el cincuentenario del descubrimiento de la estructura de la doble hélice, se ha producido el mapeo casi completo del mismo. El Proyecto Genoma Humano es el primer gran esfuerzo coordinado a nivel mundial que reúne a los más prominentes científicos genetistas, las Universidades más reconocidas y las más grandes empresas farmacéuticas y de ramas similares para lograr lo que en un principio se vislumbró como una misión imposible: Cartografiar mapas genéticos de toda la estructura genómica del ser humano.

El «Proyecto Genoma Humano» tiene como objetivo prioritario la secuenciación de los tres mil millones de pares de bases que constituyen el genoma de la especie humana y su localización precisa dentro de cada cromosoma. Pero ni los medios ni todos los objetivos estuvieron claros desde un principio. Se habla, pues, de varias etapas en su desarrollo:

1. Período 1984–1986: Las discusiones previas a su puesta en marcha comenzaron en 1984, como un magniproyecto auspiciado por científicos estadounidenses con experiencia en la Big Science(7). Pronto se sumaron a la iniciativa las dos grandes agencias que dirigen la política científica y la investigación en EE.UU., el Departamento de Energía (DOE) y posteriormente los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Fueron decisivos para su lanzamiento definitivo los apoyos de algunos premios Nobel como W. Gilbert y J. Watson, este último con peso específico en el Congreso para convencer a los políticos de los incalculables beneficios científicos, económicos y tecnológicos que la empresa reportaría. El objetivo propuesto era la secuenciación pura y dura de los 3.000 millones de pb que constituyen el genoma humano.

2. Período 1986–1988: El proyecto se redefine, racionaliza y amplía sus objetivos: conviene primero obtener mapas genéticos(8), a partir de ellos mapas físicos(9), para proceder después a la secuenciación(10) sólo de aquellos fragmentos de ADN eventualmente útiles.

3. Período 1988–1990: Corresponde a la fase de internacionalización del proyecto. Inicialmente colaboran Estados Unidos, Japón, Gran Bretaña y Francia, sobre todo en aspectos de financiación y desarrollo tecnológico. Posteriormente se constituye la Human Genome Organization (HUGO) para coordinar todos los esfuerzos a escala internacional, incluyendo a la Comunidad Europea. El coste total se calcula en unos 3.000

millones de dólares, a un ritmo de 300 millones por año hasta el 2005.

4. Desde 1991 hasta 1995: El proyecto se ha ido racionalizando y diversificando, orientado más bien hacia la búsqueda de genes eventualmente útiles, aunque sea identificando sólo parcialmente sus secuencias, e incluyendo el estudio exhaustivo del genoma de otros organismos completos el gusano *Caenorhabditis elegans*, la mosca *Drosophila*, plantas como *Arabidopsis thaliana*, mamíferos como el ratón y el cerdo. Así podrán establecerse comparaciones y facilitar la comprensión de las secuencias obtenidas. Las mayores inversiones se están dedicando a desarrollar tecnologías automatizadas de cartografía y secuenciación y al perfeccionamiento de sistemas informáticos capaces de manejar el caudal de información obtenida.

5. Entre 1995–2000: Se intentarán obtener mapas genéticos y físicos más refinados (1–2 cM) y se emprenderá la secuenciación del genoma humano a gran escala, al tiempo que concluirá la secuenciación del genoma de varias especies animales/vegetales piloto.

6. Del 2000 al 2005: Se espera completar la secuenciación del genoma humano, exceptuando las regiones de ADN repetitivo. El objetivo final incluye una gran acumulación de datos sobre enfermedades de base genética y de los polimorfismos de las regiones importantes del ADN(11).

(Objetivos)

El objetivo de este proyecto de investigación es adquirir la capacidad (saber – hacer) conceptual y metodológica, para entender una enfermedad o un proceso biológico por medio de la identificación, a través del mapeo en el genoma, de los genes responsables.

Además tenemos como objetivo, en la realización de este trabajo, la divulgación, propagación, transmisión y comunicación mediante la acción de hacer – conocer a través de la motivación tanto de jóvenes estudiantes como a profesionales, a cerca de la magnitud, en todos sus aspectos, del Proyecto Genoma Humano.

Este proyecto ha suscitado, en nuestros propósitos y expectativas, la identificación y señalación de los aspectos y consecuencias éticas, legales, religiosas, sociales y humanas que han ido más allá de la investigación y análisis científico propiamente dicho. La intención inicial fue la de dotar al mundo de herramientas trascendentales e innovadoras para el tratamiento y prevención de enfermedades.

Fue este proyecto tachado de loco, imposible de lograr y visualizado como una esperanza inalcanzable, pero que con el tiempo fue asimilado y aceptado a nivel mundial colocándose hoy día como una de los más grandes logros en la historia de las ciencias naturales y específicamente, de la Genética.

El PGH es el primer gran esfuerzo coordinado internacionalmente en la historia de la Biología. Se propone determinar la secuencia completa (más de 3000 · 10⁶ pares de bases) del genoma humano, localizando con exactitud (cartografía) los 100.000 genes aproximadamente y el resto del material hereditario de nuestra especie, responsables de las instrucciones genéticas de lo que somos desde el punto de vista biológico.

Realmente, lo que llamamos Proyecto Genoma es el término genérico con el que designamos una serie de diversas iniciativas para conocer al máximo detalle los genomas no sólo de humanos, sino de una serie de organismos modelo de todos los dominios de la vida, todo lo cual se espera que dé un impulso formidable en el conocimiento de los procesos biológicos (desde la escala molecular hasta la evolutiva) y de la fisiología y patología de los seres humanos, y que se traducirá en multitud de aplicaciones técnicas y comerciales en ámbitos como el diagnóstico y terapia de enfermedades, biotecnologías, instrumental, computación, robótica, etc.

Los objetivos generales del Proyecto Genoma son:

- Identificar los aproximadamente 100.000 genes humanos en el DNA.
- Determinar la secuencia de 3 billones de bases químicas que conforman el DNA.
- Acumular la información en bases de datos.
- Desarrollar de modo rápido y eficiente tecnologías de secuenciación.
- Desarrollar herramientas para análisis de datos.
- Dirigir las cuestiones éticas, legales y sociales que se derivan del proyecto.

(HIPÓTESIS)

Después de haber realizado un análisis sobre los beneficios y problemas que podrían traer el Proyecto Genoma Humano hemos llegado a ciertas hipótesis que bien podrían ser ciertas o falsas y pensamos que mucha gente no tiene conocimiento sobre esta tecnología ya que no se ha publicado a gran escala y si tuvieran conocimiento de este algunas personas podrían estar fascinadas con este proyecto pero también es lógico pensar que hayan personas que no estén de acuerdo ya que este puede traer muchos problemas como por ejemplo uno de lo más preocupante que es el de la manipulación genética. Siempre han existido en la humanidad ideas eugenésicas que pretenden mejorar las razas, eliminar los rasgos considerados indeseables o antiestético, como por ejemplo Kellogg, que mencionaba *...no podemos tolerar más el mantenimiento de defectuosos que se duplican y procrea lunáticos y criminales*. Algunos premios Nobel como Shockley o Pauling proponían un tatuaje en la frente para aquellas mujeres que tuviesen antecedentes genéticos indeseables o la esterilización mediante el pago de 1.000 dólares por cada punto por debajo de 80 en el coeficiente intelectual. La abogada M. Shaw propuso recientemente a la Corte que toda mujer con antecedentes genéticos negativos que tenga un hijo, sea juzgada como criminal. Otros esfuerzos eugenésicos menos dañinos y más contemporáneos fueron iniciados, por ejemplo, por R. Graham, en California, quien almacenó por varios años semen de algunos premios Nobel de Ciencia e intentó fertilizar los óvulos de mujeres pertenecientes al Mensa (alto coeficiente intelectual) con la idea de dotar al mundo de unos 200.000 genios. Experimentos macabros han existido para crear una sub-raza biológica o una bioesclavitud. El Papa Juan Pablo II dijo: *No todo lo que es técnicamente posible, es moralmente aceptable*. Y ahora uno se pregunta, crear una sociedad perfecta como la que han tratado de hacer estos señores pero esta vez usando el Proyecto Genoma Humano ¿Es moralmente aceptable?, pues para nosotros no es nada moral crear una humanidad perfecta en base a una tecnología.

El Proyecto Genoma Humano es lo mejor que le ha podido suceder a la humanidad, pero sus beneficios sociales sólo serán posibles en la medida en que exista una gerencia ética, moral y legal, que impida desviaciones indeseables y dependiendo del manejo que se le de la Iglesia Católica estará a favor o en contra de este avance tecnológico al igual que mucha gente, pero solo con el tiempo sabremos con certeza que sucederá con el Proyecto Genoma Humano.

La principal justificación del PGH de cara a la sociedad es la promesa de avances importantes en Medicina. Aunque el estudio de las enfermedades en humanos se ha venido haciendo mayoritariamente en ausencia de su comprensión genética, la disponibilidad de técnicas poderosas anima a emprender la secuenciación sistemática, lo que suministrará un formidable impulso sobre todo para las enfermedades poligénicas y multifactoriales. Una de las consecuencias más inmediatas del PGH (y que ya se experimentan desde hace unos años) es la de disponer de sondas y marcadores moleculares para el diagnóstico de enfermedades genéticas, de cáncer y de enfermedades infecciosas. A plazos mayores, se espera que a su vez la investigación genómica permita diseñar nuevas generaciones de fármacos, que sean más específicos y que tiendan a tratar las causas y no sólo los síntomas. La terapia genética, aunque aún en sus balbucientes inicios, puede aportar soluciones a enfermedades, no sólo hereditarias, sino cáncer y enfermedades infecciosas.

La secuencia del genoma humano, es sin duda el mayor avance científico desde que el hombre pisó la luna. Su trascendencia cambiará la medicina para siempre y permitirá al hombre vivir más tiempo sin enfermar.

El genoma es el contenido completo de la información genética, esa huella completa de lo que somos. Para

desentrañarla tenemos que analizar los cromosomas. El genoma humano consta de 23 pares de cromosomas, es decir, 46 en total. La mitad heredados del padre y la otra mitad, de la madre. Están formados por lo que llamamos la cadena de ADN, donde se halla la información genética.

El ADN, una gran molécula en forma de doble hélice, formada a partir de cuatro piezas llamadas bases nitrogenadas: A, C, G, T (Adenosina, Citosina, Guanina y Tiamina). Estas cuatro piezas se agrupan de dos en dos pero siempre la A frente a la T y la C frente a la G. En cada una de las dos filas de la hélice, las piezas pueden disponerse en cualquier orden. Por ejemplo, TTTCAGGGAAAATT Estas parejas de piezas ordenadas, dan lugar a los genes. Si los vemos representados, los genes son como las extrañas palabras que se irían formando con la cadena de letras. Pero que no son iguales.

En estos momentos todavía se está intentando averiguar el orden exacto de esas piezas o letras, lo que se conoce como La secuenciación. Ya hay una primera versión provisional, que fue anunciada oficialmente a fines de junio de este año. El siguiente paso será intentar interpretar esas letras. Agruparlas en los genes. Saber donde acaba una y empieza la otra. Será un paso gigantesco, porque en los genes se almacena la historia de la vida y las características individuales de cada uno de nosotros.

¿QUÉ ES EL GENOMA?

Contestando esta pregunta decimos que el Genoma es la carga genética que tiene una persona y se determina desde el propio momento de la concepción. La información genética está dentro de las células, localizadas en el ADN de los cromosomas y de las mitocondrias. En 1910 se describió la relación entre los genes y los cromosomas (estructuras con forma de bastoncitos presentes en el núcleo de las células).

La capacidad del ADN para replicarse constituye la base del mecanismo de la herencia. La estructura del ADN (o molécula de la vida) fue descrita por primera vez por los Dres. James Watson y Francis Crick en 1953 y la describieron como una escalera de caracol, o más bien, en forma de doble hélice. Ellos señalaron que los peldaños de la escalera estaban formados por secuencias de aminoácidos que se combinaban. Los aminoácidos del ADN constituyen una verdadera sopa de letras, donde A = Adenina, T = Timina, G = Guanina, y C = Citosina, se repiten en combinaciones que llegan hasta los tres millardos y representan las instrucciones codificadas para cada una de las funciones del cuerpo humano.

Los genes son las unidades básicas de la herencia y están dispuestos de forma lineal en el interior del ADN, que a su vez se encuentra a lo largo de los cromosomas. Cada gen tiene una localización o una posición específica (locus) en los cromosomas. El número y la posición de un locus en el cromosoma homólogo suele ser idéntico. Sin embargo, la estructura de un gen específico puede tener pequeñas variaciones (llamadas polimorfismos) sin que eso implique que sean causa de la enfermedad.

Existen tres tipos de trastornos genéticos: en primer lugar las alteraciones genéticas simples, que son heredadas en patrones identificables, en segundo lugar, las alteraciones multifactoriales que afectan a más de un gen e interactúan con los factores del medio ambiente, y en el tercer lugar las anomalías de los cromosomas, como defectos estructurales o las desviaciones en su número normal.

Además, se han descrito otros patrones hereditarios muy infrecuentes. Durante todos estos años de desarrollo de la investigación genética se han obtenido numerosos beneficios colaterales, como las técnicas que permiten cortar trozos de ADN en lugares específicos con enzimas cortadoras. También es posible pegar fragmentos de ADN a otras moléculas de ADN. Todo esto se conoce desde principios de la década de los setenta. Pocos años después fue posible realizar en forma sintética moléculas de hormonas, idénticas a las humanas, como por ejemplo insulina, hormona de crecimiento, etc. Hablamos de la técnica de la recombinación de ADN, verdadera ingeniería genética que permite modificar incluso dichas moléculas para obtener otras modificaciones más útiles. Muchos de estos avances tuvieron como precursores los estudios de las décadas de los cincuenta y sesenta, del Dr. Severo Ochoa, Premio Nobel español, ya fallecido.

En este sentido, el verdadero trabajo del **Proyecto Genoma** recién ahora comienza. Hay actualmente unas 5.000 condiciones clínicas compiladas en el catálogo de desordenes hereditarios humanos. Algunas veces, diferentes mutaciones en un gen causan diferentes presentaciones clínicas (fenotipos) y frecuentemente la misma enfermedad puede ser causada por mutaciones de diferentes genes. Así por ejemplo, en diferentes tipos de cáncer ocurren eventos celulares en los que están involucrados múltiples genes. Actualmente se siguen diferentes estrategias para identificar genes de enfermedades humanas, que dependen de los recursos que se tengan a disposición (modelos animales, anormalidades cromosómicas, bibliotecas de genes como la secuencia del mapa genético publicada en Internet, etc.). Se escogen genes candidatos y posteriormente se ensayan individualmente, para buscar evidencias que los impliquen en el locus de la enfermedad. Ya se ha demostrado cuáles son los genes involucrados en la distrofia muscular progresiva, fibrosis quística, cáncer colateral, cáncer de mama, entre otros.

Una consecuencia extraordinaria de todo lo anterior sería la terapia genética, con la posibilidad de clonar diferentes tipos de genes, transferirlos dentro de células recipientes y expresarlos; rediseñar proteínas o inhibir específicamente la expresión de un gen predeterminado (caracterizado) en vivo.

CARTOGRAFÍAS GENÓMICAS

El PGH hace uso de dos tipos de cartografía para caracterizar el genoma, aunque en última instancia los mapas emanados de los distintos métodos han de ser correlacionados e integrados: cartografía genética de ligamiento, y cartografía física.

CARTOGRAFÍA GENÉTICA DE LIGAMENTO

La cartografía genética se basa en el cálculo de la frecuencia a la que se co-heredan formas alternativas (alelos) de dos loci genéticos que están ligados formando parte de un mismo cromosoma. Hasta el advenimiento de las técnicas moleculares, los mapas genéticos de ligamiento en humanos eran bastante rudimentarios, ya que en su elaboración no puede intervenir (por obvios motivos éticos) la experimentación de laboratorio que se usa en animales, y porque los datos habían de basarse casi exclusivamente en la comparación de fenotipos normales y los mutantes correspondientes a determinadas enfermedades genéticas, y en el recurso a análisis de familias, a ser posible con registros de varias generaciones y con gran número de individuos.

La revolución de la cartografía genética de ligamiento sobrevino cuando a finales de los años 70 se recurre al análisis molecular de zonas de ADN no codificadoras y que son muy polimórficas: existen varios tipos de secuencias (algunas de ellas de naturaleza repetitiva, como los VNTR, los microsatélites, etc.), dispersos por el genoma, cada uno de ellos con varios alelos en el ámbito poblacional. Entre las ventajas de los microsatélites se cuentan: contenido informativo muy alto, con lo que los análisis estadísticos mejoran en fiabilidad; distribución abundante y relativamente

uniforme por todo el genoma; y que se pueden ensayar fácilmente mediante PCR.

Además, estos loci genéticos sirven en genética clínica como marcadores útiles para localizar genes relacionados con enfermedades. Los polimorfismos moleculares han permitido que en la actualidad el PGH haya generado detallados mapas genéticos del genoma humano a un nivel de resolución en torno a 1 centimorgan (cM) o incluso menos. Esto ya se logró en 1994, un año antes de lo previsto, y en buena parte con resoluciones mejores (0.7 cM).

CARTOGRAFÍA FÍSICA E INICIACIÓN DE LOS MAPAS

Los mapas físicos tienen como objetivo especificar distancias físicas mensurables en pares de bases (pb) o alguno de sus múltiplos. Obviamente, el mapa físico de mayor detalle es la propia secuencia del genoma. Pero

antes de llegar a obtenerla, hay que elaborar mapas físicos partiendo de resoluciones bajas y avanzando hacia las resoluciones cada vez mayores. En cierta manera, los mapas físicos de menor resolución son los propios cariotipos: la visualización microscópica de la dotación cromosómica haploide humana teñida con colorante de Giemsa nos muestra un patrón alternante de bandas claras y oscuras, en el que cada banda tiene una media de unos 7 millones de pares de bases. Si bien los métodos citogenéticos tienen sus limitaciones, no hay que olvidar que actualmente existen novedosas herramientas de citogenética molecular (como las sondas fluorescentes in situ o FISH, la "pintura de cromosomas", etc.) que permiten un mayor detalle y que, unidas a otras técnicas aumentan el arsenal de enfoques para el estudio de los genomas, de su dinámica y de sus alteraciones.

Los mapas físicos de mayor resolución se suelen elaborar a partir de genotecas (bibliotecas de genes) en las que el genoma a estudiar se encuentra fragmentado en multitud de trozos aleatorios y desordenados, cada uno de ellos clonado por separado en un vector adecuado: plásmido, cósmido, cromosomas artificiales de levadura (YAC), cromosomas artificiales de bacteria (BAC), etc. . La idea para elaborar los mapas físicos es en cierto modo similar a la de ensamblar un rompecabezas: consiste en ordenar los fragmentos del genoma a base de buscar grupos de fragmentos que tienen alguna zona en común, es decir, ir hallando conjuntos de pares de fragmentos parcialmente solapados. Ello conduce al concepto de contig: un contig (o cóntigo, como algún autor español ha traducido) es un conjunto de fragmentos de un genoma que se han clonado por separado, pero que son contiguos y que están parcialmente solapados. Los actuales mapas físicos han de recurrir pues al ensamblaje de esos fragmentos dentro de un contig, y ulteriormente, los distintos contigs correspondientes al mismo grupo de ligamiento han de ser ensamblados entre sí: el objetivo final (ideal) sería obtener un gran contig por cada cromosoma, que describiera detalladamente la posición y distancia física (en bases) de y entre distintos marcadores (representados, por ejemplo , por dianas para enzimas de restricción).

La cartografía de contigs se puede realizar buscando la "huella dactilar" común a distintos clones de una genoteca de ADN humano. Dicha huella puede consistir en un patrón compartido de dianas de enzimas de restricción (que se puede indagar ayudándose de algoritmos y programas computacionales adecuados). Las estrategias más recientes hacen uso de ADN humano en forma de unos 20.000 trozos independientes clonados en los llamados cromosomas artificiales de levadura (YAC, de sus iniciales inglesas), y buscando la "huella dactilar común" entre clones a base de la detección de determinadas secuencias repetitivas. Todo el procedimiento está altamente automatizado, como en el famoso laboratorio francés del Génethon, provisto de varios robots especializados en procesar y analizar las muestras.

El último gran hito en cuanto a metodología de mapas físicos ha sido el desarrollo de una especie de "marcadores físicos universales", fácilmente generables, que permiten que los datos obtenidos en un laboratorio sean rápidamente compartidos y asumidos por toda la comunidad investigadora: se trata de los llamados "lugares etiquetados por su secuencia" (STS en inglés). Consisten en trechos cortos de ADN (de entre 100 y 1000 pb) cuya secuencia exacta se conoce y se sabe que es única en todo el genoma.

Su facilidad de uso y su aceptación como "lenguaje común" estriba en que una vez que un investigador descubre una STS, cualquier otro puede obtenerla por sí mismo (ni siquiera hace falta el envío físico de muestras), simplemente fabricando in vitro los cebadores correspondientes a sus extremos y amplificando la STS por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los STS definen puntos concretos únicos del mapa físico, y constituyen magníficos "mojones" o balizas fácilmente detectables.

Uno de los objetivos iniciales del PGH era la obtención de mapas físicos con unas 30.000 balizas repartidas de modo más o menos uniforme, de modo que cada dos marcadores consecutivos estén separados una media de 100 kb. Este objetivo se acaba de cumplir, en buena parte debido al empleo de los STS, que permiten elaborar mapas de contigs según el contenido de STS de los clones solapados. Estos mapas de STS permiten la integración de los mapas genéticos y físicos, hacen accesible la fase de secuenciación y facilitan la clonación de genes implicados en enfermedades mediante la llamada estrategia del candidato posicional.

Una vez que se construyen los mapas, hay que refinarlos y purgarlos de posibles errores. Los errores suelen tener dos fuentes principales: algunos clones YACs son en realidad híbridos o quimeras producidas por artefactos durante el proceso de elaboración de la genoteca, y por lo tanto su mapa no refleja el orden genómico auténtico; y por otro lado, los programas de ensamblado de los mapas no son fiables al 100%. De ahí la importancia de confirmar normalizar los datos mediante estrategias aceptadas por todos los investigadores.

Dentro del PGH se está abordando un enfoque paralelo y complementario consistente en secuenciar los denominados EST (lugares etiquetados expresables). Se parte de muestras de ARN mensajero aisladas de los distintos tipos de células y tejidos del cuerpo humano, se realiza por transcripción inversa (con reversotranscriptasa) copias de ADN, y se procede a su secuenciación. Ello rinde versiones no genómicas, desprovistas de las porciones intrónicas, de los distintos genes que se expresan en los diferentes tejidos. Los datos obtenidos se integran en "mapas funcionales" que muestran el patrón de expresión diferencial según su localización anatómo-histológica.

SECUENCIACIÓN DEL ADN COMPLEMENTARIO (ADNc)

No es una alternativa, sino un complemento a la secuenciación genómica. No es el gen lo que estamos secuenciando, sino la "retrocopia" de su ARNm obtenida por reversotranscripción, desprovisto de intrones y secuencias reguladoras no traducidas.

Si bien la secuenciación de ADNc no nos da información de la estructura del gen, sí nos la puede dar sobre su expresión: en qué tejidos se expresa, bajo qué condiciones, etc., lo que permite iniciar mapas funcionales del genoma humano.

NUEVAS ESTRATEGIAS DE SECUENCIACIÓN GENÓMICA

Recientemente se ha propuesto una estrategia de secuenciación genómica que no depende de previos mapas físicos, y que en lugar de YACs emplea otro tipo de vectores, los cromosomas artificiales de bacteria (BACs), que aunque permiten insertos de entre 100 y 350 kb, tienen la gran ventaja de aceptar insertos genómicos con gran fidelidad (sin quimerismos ni apenas reordenaciones del material insertado). La estrategia consiste en lo siguiente:

- 1.) Se crea una genoteca humana de BACs, con un tamaño medio de 150 kb, y una redundancia de 15 veces, de modo que consta de unos 300.000 clones. Los clones de la genoteca se reparten en pocillos de placas de microtitulación.
- 2.) Se secuencian unas 500 bases en cada uno de los dos extremos del inserto de cada clon. Esto significa que las 600.000 secuencias de los extremos de los clones están repartidas a razón de una cada 5 kb de genoma, y constituyen el 10% de la secuencia genómica.
- 3.) A estas secuencias se las denomina STCs, acrónimo inglés de "conectores" etiquetados por su secuencia, ya que permiten que por término medio cada clon BAC pueda ser conectado con otros 30 (un inserto típico de 150 kb dividido por 5 kb, estará representado en otros 30 BACs). Las secuencias de las STCs se pondrían enseguida en Internet, a disposición de la comunidad investigadora.
- 4.) Se toma la "huella dactilar" de cada clon BAC, con una enzima de restricción.
- 5.) Un clon BAC que actúa de semilla se secuenciar por cualquier método, y se compara con la base de datos de STCs para identificar los clones solapados.
- 6.) Se secuencian los dos clones BAC que muestren consistencia interna entre las huellas dactilares y

solapamiento mínimo en ambos extremos con respecto al BAC semilla.

7.) El proceso se va reiterando a ambos lados del BAC semilla (lo que podríamos llamar "paseo genómico con BACs").

8.) De esta manera, el genoma humano completo se podría secuenciar con sólo 20.000 clones BAC.

Aunque la estrategia es muy atractiva por su aparente rapidez y menor costo (se estima que en dos años 30 secuenciadores de última generación podrían obtener esas 600.000 STCs, con un desembolso de menos de 10 millones de dólares), tiene varios inconvenientes, entre ellos el que obliga a mantener uno o varios centros depositarios de las placas con los clones BACs, y al envío de clones entre laboratorios. Dado que el PGH ha funcionado muy bien hasta ahora de modo descentralizado, es posible que haya reticencias en grupos que vean amenazada la actual cuasi-democracia

investigadora.

EL PAPEL DE LA INFORMÁTICA EN LOS PROYECTOS GENOMA

La informática ha sido uno de los objetivos esenciales del PGH, debido a la gigantesca cantidad de datos que hay que recoger, analizar, comparar, interpretar y distribuir. La informática aplicada a la biología presenta dos subdisciplinas: la bioinformática en sentido estricto, que se puede definir como el trabajo de investigación y desarrollo que se necesita como infraestructura de información de la actual biología; y la biología computacional, que es la investigación dependiente de computación dedicada a entender cuestiones biológicas básicas. El término bioinformática, en sentido nato, comprende estos dos grandes aspectos. Estamos ante un nuevo campo interdisciplinario, en la interfase entre ciencias de la computación, matemáticas y biología.

Las cuestiones de gestión de datos que plantea el PGH suponen un auténtico "revulsivo" para la informática. Aunque para algunas de las tareas se puede recurrir a enfoques tradicionales, con sólo aumentar la escala del procesamiento, para otros problemas se necesitan arquitecturas y programas informáticos totalmente diferentes.

ADQUISICIÓN INFORMATIZADA DE DATOS BIOLÓGICOS

La adquisición de datos experimentales por métodos digitales está espoleando a la industria a diseñar y fabricar aparatos cada vez más sofisticados, que mejoran y aceleran la parte más rutinaria de la investigación. Para ello los aparatos incorporan sistemas computerizados de análisis y tratamiento de imagen visible. Piénsese en los secuenciadores automáticos de ADN o en la tecnología del chip de ADN.

El ensamblaje automático de mapas y secuencias es otra tarea que plantea numerosos e interesantes problemas a las ciencias de la computación, que han de hacer uso de nuevos algoritmos y estrategias en las que tener en cuenta los posibles errores. Predicción de secuencias codificadoras, dominios funcionales y otras zonas interesantes del genoma: Aunque se disponen de programas a tal efecto (GRAIL, FASTA, etc.), se requieren nuevos algoritmos capaces de predecir patrones especiales de secuencia dentro de genomas completos. Se están ensayando aproximaciones derivadas de las redes neurales neuromiméticas).

Construcción de árboles filogenéticos: En principio se viene realizando a base de comparar determinados genes entre pares de organismos, mediante algoritmos de alineamiento de secuencia, pero habrá que mejorar los métodos, incluyendo una adecuada evaluación del grado de fiabilidad de los árboles.

BASES DE DATOS GENÉTICOS Y MOLECULARES

La gigantesca cantidad de datos generados en los proyectos genoma obliga a abandonar la "Galaxia

Gutenberg" a la hora de publicar los datos: su difusión se hace por medios electrónicos, depositándolos en bases de datos públicos. El ritmo de acumulación de datos es vertiginoso, y actualmente se duplican en menos de un año.

Los biólogos del siglo XXI usarán esas bases de datos como un recurso indispensable de su trabajo cotidiano. En la actualidad funcionan principalmente dos tipos de bases de datos genómicos:

- El Consorcio Internacional de Bases de Datos de Secuencias está formado por GenBank, el Banco de datos de ADN de Japón (DDBJ) y el del EMBL. Alberga los datos de secuencias. Las tres bases comparten y complementan la información. En España existe un nodo de EMBL residente en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) de Madrid.
- La Genome Data Base (GDB) se estableció para albergar los datos de mapas y relacionados (sondas, marcadores, etc.).

Actualmente la base de datos bibliográfica MEDLINE (mantenida por la NML estadounidense) está vinculada con las bases de datos genéticos y de secuencias. Por ejemplo, se puede hacer una búsqueda desde MEDLINE con palabras clave de una enfermedad, lo que da acceso a OMIM (Herencia mendeliana on-line), con referencias bibliográficas, y de ahí se puede saltar a los mapas genéticos, físicos y las secuencias, si están disponibles.

En 1993, un taller recomendó profundizar en la coordinación entre los distintos bancos informatizados. Las diferencias en la estructura de las bases de datos y en su nomenclatura hacen que un investigador que trabaje con un gen o una proteína de una especie tenga difícil acceder a la información de genes homólogos de otras especies.

Los expertos en bioinformática están tratando de desarrollar estándares y nombres comunes, y de establecer vínculos entre ellos, de modo que cuando los investigadores busquen información en una base de datos, automáticamente la encuentren vinculada con otras bases depositarias de otros datos. Internet y los lenguajes informáticos dedicados al WWW pueden venir a ayudar, al hacer fácil crear vínculos entre bases de datos diferentes ha abierto el camino a la diseminación del enfoque basado en "federaciones de pequeñas bases de datos". Basta definir hipervínculos activos (hipertexto) para vincular datos relevantes entre distintas bases. Pero para hacer frente al diluvio de datos tales hipervínculos tendrán que ser creados automáticamente por el software de la base de datos. Ello obliga a ponerse de acuerdo sobre la nomenclatura y los formatos compatibles. El famoso lenguaje Java, creado para Internet, parece que puede desarrollarse en una buena herramienta para entrecruzar de modo inteligente todas las bases de datos biológicos.

LAS TRES CULTURAS DE LA BIOLOGÍA GENÓMICA

En la biomedicina de la era genómica y postgenómica se requiere, como se está viendo, un alto grado de interdisciplinariedad e integración entre distintos profesionales. Es lo que Benton (1996) ha llamado –parafraseando a C.P. Snow– el problema de las tres culturas: los biólogos querrán que los informáticos les suministren soluciones a sus problemas de gestión de datos, los matemáticos y expertos en computación andarán detrás de problemas intelectualmente llamativos, y los ingenieros pedirán a los dos grupos anteriores que les suministren especificaciones bien concretadas para que ellos puedan desarrollar su trabajo. Los distintos expertos habrán de acostumbrarse a emplear vocabularios y lenguajes comunes y a entender (sin minusvalorar) los problemas de los demás. En numerosas universidades empiezan a impartirse enseñanzas (de pregrado o postgrado) de bioinformática y biocomputación. En muchos casos se trata de que los estudiantes o profesionales de especialidades tradicionales completen su formación con la parte con la que no están familiarizados.

Por lo que respecta a los biólogos, habrán de trabajar en entornos tremendamente ricos en información,

manejarán con soltura las bases de datos, y extraerán conocimiento biológicamente significativo. Los nuevos datos obligarán a elaborar nuevas hipótesis en muchos ámbitos de las ciencias de la vida, que sugerirán nuevos tipos de experimentos, estableciéndose una retroalimentación fructífera entre la biología *in silico* y la tradicional biología *in vivo* e *in vitro*. Las Ciencias Biológicas darán un salto no sólo cuantitativo, sino que probablemente entraremos en un nuevo paradigma de investigación, en el que contemplaremos los fenómenos vitales no sólo desde un punto de vista molecular, sino de integración entre sus diversos niveles de complejidad.

MAPAS GENÉTICOS

Sólo se han mapeado pocos miles del número total de los genes conocidos en algunos cromosomas en particular. Esto significa que para la mayoría de estos genes, los científicos no saben o ni siquiera se aproximan a su ubicación en los cromosomas.

El método tradicional usado para asignar genes a un cromosoma humano en particular consistía en estudiar los datos conectados de árboles genealógicos humanos. Como resultado del entrecruzamiento, la progenie tiene una combinación de alelos que no se encuentran en ambos progenitores. La frecuencia con que estos alelos aparecen juntos es una medida de la distancia que existe entre los genes. Los genes que se entrecruzan frecuentemente deben encontrarse más alejados que aquellos que rara vez lo hacen. El porcentaje de esas características dadas por el entrecruzamiento, determina la posición relativa de los genes en el cromosoma y por lo tanto el mapa genético.

Dado que los humanos tenemos poca descendencia, comparados con otras especies y una generación toma mucho tiempo, hacer los mapas por medio de este sistema es un proceso extremadamente ineficiente. La biotecnología ha dado a los científicos métodos nuevos para crear mapas de los genes. Por medio de la técnica llamada reacción de la cadena de polimerasa (RCP), se pueden hacer millones de copias de diminutos fragmentos de ADN en pocas horas. Los científicos pueden copiar el ADN de miles de espermatozoides producidos por un individuo, y analizar los resultados del entrecruzamiento que tiene lugar mediante la Meiosis que produjo el espermatozoide. En lugar de examinar la descendencia actual, ellos examinan células espermáticas, que equivalen a cientos e incluso miles de descendientes potenciales, con el fin de elaborar los mapas genéticos.

SECUENCIA DEL GENOMA HUMANO

Se localiza en el núcleo de las células. Consiste en hebras de DNA estrechamente arrolladas y moléculas de proteína asociadas, organizadas en estructuras llamadas cromosomas. Si desenrollamos las hebras y las adosamos medirían mas de 5 pies, sin embargo su ancho sería ínfimo, cerca de 50 trillonésimos de pulgada.

El ADN que conforma el genoma, contiene toda la información necesaria para construir y mantener la vida desde una simple bacteria hasta el organismo humano. Comprender como el DNA realiza la función requiere de conocimiento de su estructura y organización.

La molécula de ADN consiste de dos hebras arrolladas helicoidalmente, una alrededor de la otra como escaleras que giran sobre un eje, cuyos lados hechos de azúcar y moléculas de fosfato se conectan por uniones de nitrógeno llamadas bases.

Cada hebra es un acomodamiento linear de unidades similares repetidas llamadas nucleótidos, los que se componen de un azúcar, un fosfato y una base nitrogenada. Cuatro bases diferentes están presentes en la molécula de ADN y son:

- Adenina (A)
- Timina (T)

- Citosina (C)
- Guanina (G)

El orden particular de las mismas es llamada secuencia de DNA, la cual especifica la exacta instrucción genética requerida para crear un organismo particular con características que le son propias. La adenina y la guanina son bases púricas, en cambio la citosina y la timina son bases pirimidínicas.

Las dos hebras de ADN son mantenidas juntas por uniones entre bases que forman los pares de bases. El tamaño del genoma es usualmente basado en el total de pares de bases. En la especie humana, contiene aproximadamente 3 billones de pares de bases. Otros organismos estudiados con motivo de éste estudio fueron la bacteria *Escherichia coli*, la mosca de la fruta, y las ratas de laboratorio.

Cada vez que la célula se divide en células hijas, el genoma total se duplica, en el caso del genoma humano esta duplicación tiene lugar en el núcleo celular. Durante la división, el DNA se desenrolla y rompe las uniones entre pares de base permitiendo a las hebras separarse. Cada hebra dirige la síntesis de una nueva hebra complementaria con nucleótidos libres que coinciden con sus bases complementarias de cada hebra separada.

Existe una forma estricta de unión de bases, así se forman pares de adenina – timina (AT) y citosina – guanina (CG). Cada célula hija recibe una hebra vieja y una nueva. Cada molécula de DNA contiene muchos genes, la base física y funcional de la herencia. Un gen es una secuencia específica de nucleótidos base, los cuales llevan la información requerida para la construcción de proteínas que proveerán de los componentes estructurales a las células y tejidos como también a las enzimas para una esencial reacción bioquímica. El genoma humano comprende aproximadamente entre 80.000 y 100.000 genes. Sólo el 10% del genoma incluye la secuencia de codificación proteica de los genes. Entremezclado con muchos genes hay secuencias sin función de codificación, de función desconocida hasta el momento.

El difícil trabajo de secuenciar el genoma humano se lleva a cabo dividiendo muestras de ADN en fragmentos con la ayuda de enzimas de restricción. Luego, cada fragmento de secuencia individualmente. Para determinar la secuencia de un fragmento más largo, los fragmentos cortos se alinean en el orden correcto haciendo coincidir sus secuencias. Existen máquinas que hacen este trabajo de manera automática, lo cual aumenta la velocidad de desarrollo del mapa. Se espera que en diez o quince años esté el mapa del genoma humano completo.

El avance anunciado oficialmente, que según los expertos marca un éxito evolutivo para la especie humana comparable con la invención de la rueda o la llegada del hombre a la luna, trae consigo enormes posibilidades y enormes peligros, advirtió el primer ministro británico Tony Blair. Tras 10 años de investigación y unos 2 millardos de dólares de inversión (1,3 billones de Bolívars), los científicos confirmaron que se ha descifrado casi por entero el código genético humano, del cual 97% se ha secuenciado de manera precisa.

El primer borrador del genoma humano cambiará la historia de la medicina. La culminación del proyecto sobre el genoma humano tiene aún por delante al menos dos años de tarea, en la que los expertos completarán el borrador final del mapa. Ese borrador determinará el orden exacto de los tres millones de pares de bases de nucleótidos que conforman la espiral del ácido desoxirribonucleico (ADN) y conocer el número exacto de genes que actúan en el organismo humano, que se calculan entre 60.000 y 100.000.

Aún no está claro en qué modo los científicos de todo el mundo accederán a la información conseguida, aunque parece ser que habrá una parte fundamental de libre acceso y otra que ambas partes podrán ofrecer mediante sus propios bancos de datos. Múltiples sectores son escépticos, tanto sobre la supuesta universalidad de este éxito científico como por el uso que se le dará, ante la clara posibilidad de aplicarlo con fines eugenésicos.

Nadie debería considerar inferior a otra persona a causa de su herencia genética. Es una extensión de los Derechos Humanos, según Jhon Sulston, director del laboratorio Sanger Center de Cambridge, uno de los participantes en el proyecto. Asimismo, en el mundo científico se destaca que los hombres son algo más que genes.

CLONACIÓN POSICIONAL

La clonación funcional no siempre es posible. Cuando, como ocurre con la gran mayoría de enfermedades genéticas, se desconoce la base bioquímica del rasgo, hay que recurrir a otras estrategias, a menudo laboriosas. Como ejemplo, la clonación posicional de genes de enfermedades: consiste en ir estrechando el cerco al gen a partir de su localización cromosómica (genética inversa). La clonación posicional era una estrategia ya empleada antes del PGH:

1.) Se parte de una colección de pedigrís en la que se ve la cosegregación del rasgo mutante respecto a múltiples marcadores genéticos polimórficos. En humanos, lo ideal es que la separación entre marcadores no sea mayor de 1cM. Luego, por paseo o salto cromosómico, se va uno acercando al gen.

2.) Identificación del gen mediante una serie de técnicas:

a.) Zoo-blots

b.) Islas de CpG sin metilar

c.) Selección de ADNc

d.) Atrapamiento de exones

Ejemplos de genes aislados por clonación posicional:

Fibrosis quística

Distrofia muscular de Duchenne

Neurofibromatosis tipo 1

Alzheimer familiar

Cloroidemia.

ANÁLISIS DE GENES CANDIDATOS

Se han aislado muchos genes por clonación posicional, pero la mayoría de ellos sobre la base de mutaciones de delección, translocación o amplificaciones de trinucleótidos.

La clonación posicional a partir de mutaciones puntuales es más ardua, y suele requerir muchos marcadores cercanos al gen y una cartografía fina de desequilibrio de ligamiento. Por ello, se recurre a otra estrategia: enfoque del candidato posicional: se usa información disponible sobre función y posición en el mapa de genes previamente aislados, información que puede proceder de otros proyectos genoma o de ESTs/ADNc.

Tras obtener un ADNc más largo, se vio ese era el correspondiente al gen en cuestión.

- Gen de la retinitis pigmentosa.

- Síndrome de Marfan.
- Cardiomiopatía hipertrófica familiar
- Atrofia muscular espinal y bulbar
- Síndrome de Waardenburg
- Esclerosis lateral amiotrófica.

Este tipo de estrategia se hará cada vez más importante conforme avance el PGH. En el futuro, cuando se asigne un nuevo rasgo a una nueva posición específica del mapa, será posible interrogar a las bases de datos genómicas, y obtener para esa porción genómica una lista de los otros genes asignados a esa región. Las características de los genes se compararán entonces con las características del rasgo para encontrar el candidato más verosímil.

En resumidas cuentas, el PGH va a simplificar y abaratar la búsqueda de genes relativos a enfermedades mediante estrategias de clonación posicional.

PREDICCIÓN Y ANÁLISIS DE GENES MEDIANTE BIOINFORMÁTICA

Conforme avanza el PGH, se hace cada vez más importante la predicción de genes por medio de bioinformática: Algunos métodos:

- Predicción de genes a partir de secuencias mediante programas como el GRAIL.
- Búsquedas de similitudes (BLAST, FASTA).
- Comparación con secuencias de organismos modelo.
- Test.
- Perfiles de secuencia y modelos de Markov ocultos.

La bioinformática tiene ante sí un formidable reto, dado el diluvio de datos que está cayendo en las bases de datos. Habrá que desarrollar nuevos y potentes algoritmos, y de aplicar buenas estrategias de ingeniería y gestión de la información, capaces de sacar provecho a los datos e integrarlos para darles sentido biológico, según los programas de investigación que cada centro o grupo se plantee.

APLICACIONES DEL PROYECTO GENOMA HUMANO

¿Cómo pueden usarse los mapas genéticos a medida que se van produciendo? Las técnicas mejoradas para el diagnóstico prenatal de las afecciones humanas, el uso de la terapia de genes y el desarrollo de métodos nuevos de detección del crimen, son áreas actuales de investigación.

El mapa del genoma humano está considerado por los científicos como una especie de santo grial que puede ayudar a combatir el cáncer, las malformaciones congénitas, la distrofia muscular o los problemas de la piel. De acuerdo con los científicos, descifrar estos códigos tendrá un efecto incalculable en el futuro de la medicina. Sólo el año pasado, los investigadores han podido identificar genes vinculados con enfermedades como la epilepsia o la sordera. Entre las pruebas genéticas que se están haciendo actualmente están las de los cánceres de mama y ovario, el síndrome de down (mongolismo) o la hemocromatosis, una enfermedad que sube el nivel de hierro en la sangre. En el futuro se usarán estas pruebas para estudiar posibles curas a dolencias del corazón o al terrible mal de Alzheimer.

El profesor Peter Scambler, del Instituto de Salud Infantil de Londres, afirma que en lo que a los defectos de nacimiento se refiere, una vez que el daño está hecho la cura es ya muy difícil. Pero en cuanto hayamos establecido la secuencia de determinados genes, el diagnóstico será mucho más fácil: podremos hacer pruebas prenatales para saber hasta qué punto pueden estar dañados el embrión o el feto.

Métodos de rastreo de genomas: Sería ideal contar con métodos capaces de rastrear genomas completos en

busca de secuencias relacionadas con un determinado rasgo complejo. Citemos algunos intentos:

- Rastreo genómico de malos emparejamientos (GMS).
- Rastreo por rotura enzimática de malos emparejamientos (EMC).

LA ERA POSTGENÓMICA: LA PRÓXIMA REVOLUCIÓN DE LA BIOLOGÍA

Desde el punto de vista de la práctica de la biología básica, el proyecto genoma está acentuando un par de tendencias que ya se dejaban sentir en los últimos años: por un lado la necesidad de formar nuevos tipos de biólogos capaces de tender puentes entre varias disciplinas, que se muevan con comodidad en un entorno de ordenadores, autopistas de información y gigantescas bases de datos e imágenes; y por otro lado, la reorganización de los laboratorios e institutos de investigación, donde interaccionen especialistas en diversos ámbitos de las Ciencias de la Vida, matemáticos, informáticos, químicos, etc.

No hay que olvidar que lo que entendemos por Proyecto Genoma consiste en principio en la obtención de información estructural más o menos en bruto, pero lo realmente importante empieza después (en realidad, simultáneamente): dar sentido biológico, tanto funcional como evolutivo a tal cúmulo de información, es decir, extraer auténtico conocimiento. La "orgía de datos" que se nos viene encima habrá de ser "digerida" adecuadamente, impulsando nuevos avances a base de sugerir nuevos enfoques, nuevos experimentos, renovadas hipótesis de trabajo, todo ello retroalimentándose en un "circulo virtuoso" que abrirá las puertas de una nueva era en las Ciencias Biológicas. Se habla por ello de una "Era Postgenómica", en la que se irán integrando los conocimientos acumulados en diversos "Atlas" del ser humano y de otros seres vivos, en los que se podrán interrelacionar de modo funcionalmente significativo diversos niveles de comprensión de la materia viva: génico, genómico, regulación, biología celular, fisiología, evolución, etc. El impacto real de todo ello no se puede prever, pero no cabe duda que el PGH sienta las bases de un salto cualitativo y cuantitativo en nuestra visión del mundo vivo. En la era post-genómica habrá muchas tareas por hacer:

- Identificación de las variantes alélicas más comunes de los genes humanos. Se trata de formar una especie de catálogo con las variantes alélicas más frecuentes (denominadas isotipos) de los genes humanos. Se calcula que para encontrarlas bastará re-secuenciar las regiones codificadoras de unos 100 individuos tomados al azar, y ello se podría llevar a cabo rápidamente con la técnica del chip de ADN. Correlacionando esas variantes con la incidencia de enfermedades, se podrá dar un salto adelante para identificar genes de susceptibilidad a numerosas enfermedades (y esto, sin recurrir a los clásicos y complejos estudios con "sagas familiares"). Se abre un campo inmenso a lo que podríamos llamar estudios epidemiológicos a base de genética de poblaciones, con la ayuda de las herramientas genómicas.
- Avances en los estudios evolutivos por comparación de genomas completos de diversos organismos. Tendremos a nuestro alcance la comprensión de multitud de aspectos insospechados de los más de 3000 millones de años de evolución.
- Se aclararán filogenias completas, se estudiarán familias de genes y proteínas, viendo cómo sus miembros varían y adquieren nuevas funciones en distintos linajes; se aclararán mecanismos genéticos evolutivos, etc.
- Estudios de "transcriptoma", es decir, entender cómo, cuándo y por qué se activan o se silencian distintos juegos de genes, en función del tipo celular, del tiempo, de los estímulos, etc. La comprensión de los circuitos de regulación según la fase de desarrollo del organismo y el órgano/tejido es uno de los retos de la fase post-genómica en la que ya estamos. Los proyectos genoma de ciertos organismos modelo (levadura, *Caenorhabditis*, mosca del vinagre, incluso ratón) prevén la obtención de miles de mutantes, de modo que virtualmente se disponga de razas inactivadas para cada gen concreto (razas noqueadas genéticamente, K.O.); de ese modo se podrán comprobar los

fenotipos resultantes, a distintos niveles, permitiendo aclarar la función genética.

- Igualmente se pueden emplear técnicas de disrupción transitoria de la función genética (como los oligonucleótidos antisentido y las ribozimas) para estudiar la expresión de genes no susceptibles de analizar mediante la transgénesis inactivadora en línea germinal.
- Un ejemplo de este tipo de estudios está en un trabajo aparecido recientemente (9 de abril de 1998) en "Nature" (vol. 392, pp. 608–611). En él, miembro de la empresa Lexicon Genetics describen la aplicación de un método de mutagénesis en células madre embrionarias (ES) de ratón, que permite obtener miles de mutantes "marcados" con una etiqueta genética, de modo que luego se puede identificar el gen alterado y estudiar su función.
- Estudios de "proteoma": seguimiento de la expresión al nivel de traducción y post-traducción en cada tipo celular, y en función de nuevo de la fase de desarrollo y de las señales recibidas por la célula. Uno de los retos es automatizar y hacer más sencilla la técnica de geles bidimensionales, y a ser posible fusionarla con alguna técnica espectroscópica para caracterizar los cientos o miles de proteínas de cada muestra, e incluso las interacciones entre proteínas.
- Un atisbo de lo que puede ser esta era post-genómica del PGH la tenemos ya con la levadura, una vez finalizada la secuenciación de su genoma:

Tras la finalización del proyecto genoma de levadura: Generación de mutantes de delección específicos: Es perfectamente factible emprender la delección sistemática de todos y cada uno de los 6000 genes. Para ello se ha diseñado una de disrupción génica dirigida por PCR y que aprovecha la eficiencia y precisión del sistema de recombinación mitótica del organismo. El método permite la sustitución de cualquier gen de la levadura, incluyendo las razas industriales. Se pretende obtener una biblioteca de 6000 razas de delección, una por cada ORF o gen, y en la que cada cepa estará marcada con un oligonucleótido, a modo de código de barras molecular identificador. Análisis fenotípico cuantitativo: análisis de control metabólico (MCA) de arriba abajo.

El transcriptoma es el conjunto de genes expresados, junto con su nivel de transcripción, bajo un conjunto dado de condiciones. Se están poniendo a prueba varias estrategias:

Un enfoque que se está ensayando es el análisis en serie de la expresión génica (SAGE). Se trataría de determinar las condiciones fisiológicas y fases de desarrollo en las que genes y grupos de genes concretos se expresan, y de relacionar estos patrones de expresión con los de los genes cuyas funciones se conocen bien.

Otros enfoques distintos son el despliegue diferencial (differential display) y las tecnologías de hibridación en formación ordenada (hybridation-array). Esta ofrece buenas esperanzas de lograr un análisis a gran escala con buenos rendimientos. Recuérdese lo dicho sobre los microchips de oligonucleótidos.

Lo que es cierto es que el análisis clásico tipo Northern no sirve para esto. Se espera que incluso termine recurriéndose al uso de paneles solapados de oligonucleótidos en hibridación en formación para la correlación entre transcritos individuales y las ORF correspondientes.

También aquí será importante agrupar los genes en unidades funcionalmente relacionadas, que es de esperar contengan genes de función ya conocida.

El proteoma Se trata del conjunto de proteínas que se encuentran en una célula bajo unas condiciones determinadas. El proteoma de levadura se está estudiando mediante electroforesis bidimensional, usando espectrografía de masas para identificar las proteínas contenidas en las manchas del gel. Será importante caracterizar proteínas de complejos proteicos, que suministrarían un importante correlato bioquímico de los

datos in vivo.

Análisis funcionales de todo el genoma, recurriendo a novedosas tecnologías genéticas y bioinformáticas, incluyendo los chips de ADN.

En general, los análisis genómicos globales funcionales suministran una clasificación funcional más que una comprensión detallada de cada gen. Para esto último habrá que volver a los estudios de corte más clásico, sobre genes o grupos de genes.

Como dice Fred Sherman, uno de los líderes del Proyecto genoma de Levadura, tener la secuencia del genoma no es muy diferente a tener uno de los grandes catálogos de productos bioquímicos comerciales que tanto usan los biotecnólogos. Cada laboratorio dispone de ese catálogo, pero cada uno usa un conjunto limitado de sus recursos, en función del tipo de investigación y del problema biológico que quiera abordar. Disponer del atlas del genoma y de las herramientas de estudio de rasgos complejos impulsará la biología del siglo XXI de un modo que no podemos sospechar aún.

DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Una vez que está claramente entendido dónde se encuentra ubicado un gen y se conoce la secuencia de genes del ADN, se puede hacer un diagnóstico prenatal de afecciones genéticas. ¿Qué técnica permite hacer ese diagnóstico? Se analiza el ADN de las personas que tienen la característica en cuestión para buscar patrones comunes que aparentemente estén asociados con la característica. Se obtienen algunas células del feto o del líquido que lo rodea. Para obtener una muestra de ADN de mayor tamaño, se colocan las células en un medio nutritivo para que crezcan hasta que hallan formado muchas células, una técnica conocida como cultivo de células. Todas las células del cultivo tienen el mismo material genético; es decir, que son clones. Entonces, cuando se examinan las células fetales y se encuentra que el ADN tiene el patrón asociado con la afección, hay una probabilidad muy alta de que el feto desarrolle la característica.

En el interior del útero materno, cuando se produce la unión del espermatozoide y del óvulo, lo que ocurre es que se están apareando dos informaciones genéticas: 23 cromosomas provenientes del padre se unen con otros 23 cromosomas provenientes de la madre. Dentro de esas instrucciones, muy precisas, pueden colarse algunos problemas de salud que, en algunos casos, ya habían sido padecidos por los progenitores o bien permanecían en silencio dentro de sus genes.

Se calcula que existen cerca de 40.000 enfermedades que se desencadenan porque una persona ha heredado dos versiones defectuosas de un mismo gen. Este es el caso de la fibrosis quística (que afecta los pulmones); la retinosis pigmentaria (una degeneración de la retina) o las talasemias (un tipo de anemia hereditaria). Entre otros casos, basta que se herede una copia defectuosa de un gen, para que la persona sufra determinada enfermedad. Es el triste cuadro que ocurre con la corea Huttintong (que provoca un deterioro mental que termina en demencia).

Otro tipo de problemas tiene que ver con carencia de algunos genes asociados al cromosoma y (recordemos que los cromosomas X e Y determinan el sexo). Este es el caso de la hemofilia, una deficiencia hereditaria de la coagulación de la sangre que solo afecta a los varones.

Se ha descubierto que hay una relación importante entre la aparición de algunos tipos de enfermedades crónicas, como el cáncer, hipertensión y la diabetes, y un desencadenante genético, pero sobre el que estaría actuando, además, un cúmulo de factores ambientales sobre los que podemos tener control. Sin embargo, también se sabe que el peso de los genes puede ser determinante, por ejemplo, en la aparición de algunas formas severas y tempranas de tumores malignos o de otras alteraciones crónicas. En todo caso, no siempre estar con el estándar genético es una ventaja. A veces puede ser todo lo contrario. Ese es el caso de un gen que se ha bautizado con el nombre de CCR5. Según han aventurado varios investigadores, haber heredado la copia

mutada de este gen protege a algunos individuos contra el VIH y, por lo tanto, no desarrollan el SIDA.

La terapia genética, que ya ha dado sus primeros pasos, se basa principalmente en la colocación, en el organismo del paciente, de los genes que faltan para evitar determinada enfermedad. Esto se hace a través de un mensajero (por ejemplo, un virus utilizado con este fin) que lleva directamente a las células esa información genética, en su versión correcta. En todo caso, los ensayos que se han hecho para intentar este tipo de tratamientos aun no han dado resultados definitivos. La terapia genética aun es, sobre todo una esperanza.

TERAPIA DE GENES

El siguiente paso después del diagnóstico es la terapia de genes. La terapia de genes es la inserción de genes normales en las células humanas con el fin de corregir el desorden genético. Este tipo de terapia se encuentra en la etapa de investigación, en ensayo, para tratar o curar desórdenes genéticos; los primeros ensayos se hicieron en pacientes que sufrían de fibrosis quística.

LAS HUELLAS DACTILARES DEL ADN

Los oficiales de la ley usan los patrones únicos del ADN para determinar si un sospechoso estuvo en la escena del crimen. En los pasados diez años los biotecnólogos desarrollaron métodos que determinan las huellas dactilares del ADN. Esta técnica se usa para acusar o absolver a las personas que se ven envueltas en crímenes porque cada persona es genéticamente única. Se pueden obtener muestras diminutas de la sangre, el pelo, la piel o del semen, y copiarlas millones de veces usando la técnica de la cadena de reacción de polimerasa. Cuando el ADN de un individuo se parte con una enzima de restricción, los fragmentos resultantes del ADN tienen longitudes diferentes. Los genes de las personas usan patrones bastante regulares, pero entre los genes hay segmentos de ADN que no codifican.

ASPECTOS LEGALES

El 11 de noviembre de 1997, los 186 estados miembros de la UNESCO aprobaron por unanimidad en la 29ª Conferencia General la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, tras cuatro años de trabajo de la Comisión Jurídica del Comité Internacional de Bioética (CIB). Esta Declaración constituye un claro exponente de la preocupación mundial.

Entre los principios incluidos en la Declaración algunos hacen referencia a la importancia de la bioética en diferentes aspectos: promover la creación de Comités de Bioética independientes, pluridisciplinarios y pluralistas; promover la educación en bioética; concientizar a los individuos y a la sociedad de su responsabilidad en la defensa de la dignidad humana; favorecer el debate abierto, asegurando la libertad de expresión de las diferentes corrientes de pensamiento, socioculturales, religiosas y filosóficas.

En esta Declaración pueden destacarse las siguientes bases: El concepto de genoma humano como patrimonio común de la humanidad; respeto a la dignidad y derecho del individuo; rechazo al reduccionismo genético; el genoma humano en su estado natural no puede ser fuente de lucro; el derecho al consentimiento previo, libre e informado; protección contra la discriminación; confidencialidad de los datos genéticos; libertad de investigación; ninguna investigación sobre el genoma humano y sus aplicaciones debe prevalecer sobre los derechos humanos, las libertades fundamentales y la dignidad humana.

Además, la prohibición de las prácticas contrarias a la dignidad humana, tales como la clonación con fines de reproducción de seres humanos y las intervenciones de línea germinal; promover la creación de Comités de Bioética; solidaridad y cooperación; los Estados deben promover la solidaridad hacia individuos, las familias y los grupos de población, particularmente vulnerables a las enfermedades; cooperación científica y cultural entre países desarrollados y en vías de desarrollo; estimulación del libre intercambio del conocimiento y la información científica en los campos de la Biología, la Genética y la Medicina; la declaración de promover la

educación, el debate social y concienciar a los individuos y a la sociedad de su responsabilidad en defensa de la dignidad humana.

ASPECTOS ÉTICOS

Pero todas las posibilidades abiertas con estas técnicas deben estar basadas en criterios bioéticos bien definidos, entre los cuales resulta indispensable que:

- Cualquier programa sea voluntario, y los individuos tengan total libertad de optar o no a ellos.
- Los programas respeten la autonomía y privacidad del individuo.
- Las personas que resulten positivas en las pruebas no sean presionadas hacia ningún tipo de acción.
- La información sea totalmente confidencial.

Aspectos sociales

Eugenesia y racismo.

El racismo es una actitud mental, no una consecuencia de ningún dato biológico. Hay que tomar medidas para evitar que nadie saque conclusiones sociales y políticas de meros datos de polimorfismos genéticos en las poblaciones humanas.

En la oposición contra el PDGH ha influido algún lamentable caso de "bioprospección" (no relacionado con el Proyecto), que ha servido de munición a ciertos grupos ecologistas y de apoyo a tribus. Por ejemplo el RAFI (Fundación Internacional para el Avance de las comunidades Rurales) ha desplegado una campaña para divulgar "los peligros de PDGH", pidiendo que no se lleve a cabo. Los miembros de RAFI llamaron la atención del hecho de la concesión de patente sobre unas células resistentes al virus HTLV-1 derivadas de la tribu Hagahai de Papúa-Nueva Guinea.

Hay empresas farmacéuticas que están realizando "bioprospección" en poblaciones aisladas, las cuales presentan la ventaja de que su menor polimorfismo genético puede ayudar a encontrar la explicación sobre base de resistencias o sensibilidades a ciertas enfermedades. Por ejemplo, se está intentado identificar genes de sensibilidad al asma en una pequeña población altamente endogámica de la isla de Tristan da Cunha.

En nuestra opinión personal es, en ciertos aspectos, positivo y útil el esfuerzo que se está realizando ya que brindará rica información sobre como tratar las enfermedades del hombre y como mejorar ciertas especies de animales, inclusive de plantas para nuestro beneficio, se podrían prevenir malformaciones y dolencias para evitar el sufrimiento de muchas personas, entre muchos otros beneficios. Por el otro lado, las ambiciones de riqueza y poder que nublan la mente del hombre lo empujarían a sacarle el mayor provecho político, económico y de negocios para su propia satisfacción y tratar de dominar a la humanidad al tener en sus manos las llaves de su origen y el de muchas otras especies. Lo más triste y lamentable, y que a su vez llena de temor y de rechazo moral es que se quiera crear UN SER HUMANO PERFECTO. Ya de esta manera el hombre intenta destruir el punto de equilibrio más intocable que existe moral y naturalmente hablando entre lo que es correcto y lo que no es correcto, lo que se le permite al hombre y lo que no se le permite: querer llegar a ser un dios al poder crear con sus propias manos un ser humano. Es un tema que se debe analizar profundamente y no ignorarlo porque nada en esta vida llega a ser, en este tipo de proyectos tan ambiciosos, hermoso por donde se le mire.

La información genética resulta valiosa porque proporciona la base sobre la que adoptar decisiones responsables en el ámbito reproductivo y personal. La variedad de contextos, situaciones familiares, sociales y personales desde las que se afrontan estas decisiones dificulta enormemente la propuesta de orientaciones y criterios de actuación comunes.

Entre muchas cuestiones pendientes, pueden señalarse cuatro prioridades de estudio y debate: 1) Garantizar la justicia y la imparcialidad de las decisiones que tienen en cuenta información genética personal. En este contexto, «justicia» significa libertad frente a la discriminación sobre la base del genotipo. 2) Garantizar la confidencialidad de la información genética privada/personal. «Confidencialidad» aquí significa un control del individuo sobre la obtención y desvelamiento de información genética relativa a él/ella. 3) Establecer mecanismos que permitan una adecuada difusión si procede de los datos originados en la práctica de los médicos, consejeros y laboratorios que obtienen y suministran información genética. 4) Finalmente, proporcionar la educación e información multidisciplinar necesaria para que tanto responsables políticos, profesionales de los cuidados sanitarios, biólogos y sociólogos, así como el público en general, lleguen a ser conscientes de los nuevos conocimientos y de los problemas y oportunidades asociados.

Aspectos religiosos

Ciertamente la maldad existe en el hombre y es por ello que esto es una amenaza inminente. Pero también existe un Dios que nunca nos abandona y siempre está donde lo busquemos para darnos Su Amor y Su Salvación. Depositemos nuestra fe en Dios y esperemos a ver lo que nos deparen estos descubrimientos

Parte de la oposición a este proyecto argumenta que el investigador puede tender a jugar a ser Dios o a interferir con las leyes de la naturaleza. Si nos liberamos de una oposición incondicional al Proyecto Genoma Humano, podemos evaluar las consecuencias éticas con los mismos parámetros que aplicamos cuando examinamos un nuevo diagnóstico o método terapéutico. Los criterios principales son la evaluación de riesgo en relación a la ventaja, el respeto de la persona como ser humano y el respeto a la autonomía y la intimidad.

EL TRABAJO EN CHILE

El año 1990 se formó el Programa Latino Americano para el Genoma Humano, el cual comenzó trabajando con la idea de promover el estudio de genes humanos involucrados en patologías humanas, utilizando información y tecnología proveniente del P.G.H.

En Chile, a principio de la década de los noventa hubieron distintos grupos investigando sobre enfermedades genéticas que afectaban a la población chilena, y que en una segunda etapa se estudiarían las mutaciones que existen en esta. Por ejemplo, la doctora Nora Riveros, se dedicó al análisis genético molecular de pacientes que sufren de Fibrosis Quística. Por otra parte el doctor Allonso González tuvo a su cargo un proyecto que investigaba sobre Artritis Rematoidea, donde se analizaron los genes específicos que la causaban.

Según la doctora Pilar Carvallo (Vicepresidenta del Programa Latinoamericano para el Genoma Humano), siempre se pensó que no era conveniente en términos de rentabilidad participar en el proyecto genoma porque la tecnología es sumamente cara y no vale la pena, por este motivo, invertir tanto dinero para hacer una investigación sobre el P.G.H. en Chile. Lo que sí es importante es que el P.G.H. traerá al país una gran cantidad de información para lo que es la genética molecular y lo que se refiere a patologías hereditarias. Por lo tanto, Chile, al no tener la tecnología necesaria solo puede apoyarse en la información que llegue del extranjero e investigar a partir de esta.

Durante la elaboración de este trabajo de investigación, recolectar los datos implicó tres actividades estrechamente vinculadas entre sí: La primera, seleccionar la técnica y el instrumento de medición; La segunda, aplicar el instrumento; y, la tercera, preparar las mediciones obtenidas, es decir, codificar los datos.

Entre las técnicas de investigación, que la realización del proyecto nos permitió utilizar, encontramos:

- En primer lugar: Las fichas de trabajo, ya que nos permitió ordenar y clasificar los datos obtenidos,

incluyendo nuestras observaciones, facilitándonos así la redacción del informe.

- En segundo lugar y en poco grado: Los cuestionarios, que mediante la formulación de preguntas, respondimos algunas incógnitas que nos quedaron, de manera que pudimos extraer las ventajas y desventajas de este plan genómico en el ser humano y su sociedad.

Aparte de todo esto, para recolectar datos de este asunto, tuvimos que indagar en las páginas web registradas, donde nos explicaban los antecedentes, los experimentos, aclaraciones del proyecto. En numerosas librerías adquirimos folletos, revistas, artículos de periódico donde pudimos poco a poco ir adquiriendo información y plantearnos nuestros objetivos. Debido al grado de este tema, no podemos realizar encuestas de tipo específico ni tampoco observaciones, ya que, el proyecto genoma no depende de opiniones sino de datos concretos realizados por expertos, y la única manera de adquirirlos fue mediante los datos de artículos extraídos de los diarios o revistas y de la actualización de páginas web disponibles en la red. Nuestras encuestas se basaron en la averiguación de la cantidad de personas que conocían o desconocían este proyecto, para comprobar cuán importante es este para nuestra sociedad en este país. Además de esto, encontramos, en el diario el Nacional, resultados de una encuesta aplicada a la revista Time y por la cadena CNN, la cual revelaba que un 61% de los consultados desearía disponer de la información del plan genómico para saber a qué enfermedades es propenso, pero una inmensa mayoría rechaza de plano cualquier posibilidad de que las empresas a los gobiernos puedan acceder a datos que tengan que ver con su código genético.

Muchas veces, durante nuestra metodología intervino el análisis en lo previsto en el artículo 127 de nuestra Constitución nacional, el cual establece que el genoma de los seres vivos no podrá ser patentado, es por ello que con esto se entorpece el acceso a una serie de avances dirigidos, en el caso que se ocupa al mejoramiento de la calidad de vida de los seres humanos. A manera de ejemplo, tomemos el caso de una empresa que tras años de estudio e inversión, cree un organismo el cual combata eficazmente enfermedades como el cáncer o el sida o prevenga el desarrollo de otras y desee patentar, como probablemente lo habrá hecho en otros países menos restrictivos, el genoma de dichos organismos en Venezuela. En este caso, la empresa se encontraría con la imposibilidad legal de hacer valer sus derechos debido a la prohibición expresa contenida en nuestra Constitución. Diferente fuera el caso si la norma en discusión se encontrase plasmada en alguna ley o decreto, ya que podría ser derogada mediante un proceso relativamente sencillo, si lo comparamos con los mecanismos previstos lograr una reforma constitucional.

Tomamos en cuenta, además, el Proyecto Universitario del Genoma Humano realizado en la Universidad Nacional Autónoma de México, que eligió por consenso, a la diabetes mellitus no dependiente de insulina, una enfermedad que por su frecuencia y sus peculiaridades en la población mexicana, así como por tener en estudio un número importante de familias multigeneracionales, constituye un modelo adecuado para desarrollar las habilidades, experiencia e infraestructura, para efectuar investigación genómica de alta calidad.

A continuación se le presenta un modelo tipo ejemplo, de las encuestas que ejecutaremos en la metodología a utilizar durante la investigación del proyecto:

MODELO DE ENCUESTA

PROYECTO GENOMA HUMANO

EDAD: _____ SEXO: **M** _____ **F** _____ OCUPACIÓN: _____

A continuación se presentan una serie de preguntas sobre el Proyecto Genoma Humano. Se le agradece contestar la preguntas con toda sinceridad.

- ¿Sabe Ud. Qué es el Proyecto Genoma Humano?

SI_____ MUY POCO_____

NO_____

- ¿Es un Proyecto de orden mundial o sólo afecta a Venezuela?

MUNDIAL_____ SOLO A VENEZUELA_____ NO SABE_____

- ¿ Podrías explicar en qué consiste brevemente?

-
- El Proyecto Genoma Humano se relaciona con:

ADN_____

ATP_____

NINGUNA DE LAS ANTERIORES_____

NO SABE_____

- ¿En dónde adquiriste tus conocimientos acerca del Proyecto?

COLEGIO_____

CHARLAS_____

PERIÓDICOS_____

OTROS MEDIOS_____ CUÁLES?_____

- ¿Es un Proyecto reciente o tiene sus orígenes en años anteriores?

RECIENTE_____ AÑOS ANTERIORES_____ NO SABE_____

- ¿Quién comenzó a desarrollar el Proyecto?

ESTADOS UNIDOS_____ ALEMANIA_____ RUSIA_____ CHINA_____

NINGUNA DE LAS ANTERIORES_____ NO SABE_____

- ¿Sabes qué es la Terapia Genética?

SI_____ NO_____ MUY POCO_____ NADA_____

- ¿Te parece que el Proyecto es beneficioso o perjudicial?

BENEFICIOSO_____ PERJUDICIAL_____ AMBOS A LA VEZ_____

NO ES RELEVANTE_____

Obtuvimos como datos para ofrecer algunos resultados los siguientes:

El proyecto Genoma Humano es el proyecto más importante de toda la humanidad. Se inició en 1990, este proyecto, que persigue la descripción de unos 100.000 genes y se había fijado la meta de concluir en el año 2005, pero con computadoras mucho más potentes que hace una década, la carrera se ha acortado.

De acuerdo con los científicos, descifrar estos códigos tendrá un efecto incalculable en el futuro de la medicina. Sólo el año pasado, los investigadores han podido identificar genes vinculados con enfermedades como la epilepsia o la sordera.

Ya se ha anunciado la descripción completa de los genes del cromosoma 22 y tanto los equipos del Proyecto Genoma, como las compañías privadas que cuentan con mayor apoyo financiero afirman que están a pocos meses de los primeros borradores del Genoma humano, del manual de operaciones del cuerpo humano.

De las múltiples y serias interrogantes de lo que es posible hacer (bueno o malo) cuando se disponga de los planos detallados y del manual de funcionamiento del cuerpo humano, una que se destaca es la legitimidad de patentar la información genética. Las compañías argumentan que con la información sobre un gen en particular se pueden elaborar medicamentos específicos o diseñar terapias, y que si ellas invirtieron enormes recursos en la decodificación de ese gene, tienen derecho a una regalía por su uso.

Además, no es nada descartable un escenario en el que sea posible escoger de un menú computarizado (para quienes tengan los medios) las características del próximo hijo o hija, ya con la certeza absoluta sobre su sexo, e incluso con un cociente intelectual determinado. Tal vez hasta pasaremos de la onda de sexo sin procreación (nacida en los años 60) a la de procreación sin sexo.

Una consecuencia extraordinaria sería la terapia genética, con la posibilidad de clonar diferentes tipos de genes, transferirlos dentro de células recipientes y expresarlos; rediseñar proteínas o inhibir específicamente la expresión de un gen predeterminado (caracterizado) en vivo.

A más largo plazo, la expectativa es que la investigación genómica permita diseñar nuevas generaciones de fármacos, que sean más específicos y que tiendan a tratar las causas y no sólo los síntomas. En este sentido, no solo se enfrentarían las enfermedades hereditarias, sino también el cáncer y las infecciones.

En los resultados observados, muchos coinciden en destacar que la mayor aportación del Proyecto Genoma Humano (en adelante PGH) será al campo de la genética médica. Hasta ahora se habían empleado recursos de laboratorio costosísimos y grandes equipos humanos en la búsqueda de genes causantes de las enfermedades hereditarias más comunes, como la fibrosis quística. En la investigación de las enfermedades genéticas menos comunes no se podían emplear tales recursos, y el PGH ofrece la posibilidad de caracterizar y analizar todo el genoma humano de un modo mucho más coordinado y económico. Teniendo en cuenta los muchos problemas pendientes en genética clínica, el PGH está aportando una valiosa ayuda tecnológica y asistencia en términos de diagnóstico y tratamiento a familias afectadas por enfermedades hereditarias. Asimismo, el proyecto aportará información de gran valor sobre la estructura molecular del cuerpo y cerebro humanos, y este conocimiento por sí solo resulta lo bastante interesante como para justificar el programa.

Por otra parte, algunos de sus objetivos inmediatos se van haciendo realidad. Los laboratorios franceses Génethon ya han elaborado un mapa genético físico completo de baja resolución (de 2–5 cM). El trabajo coordinado de miles de investigadores con estas herramientas aportará, en primer lugar, una enorme cantidad de información sobre el genotipo de la especie humana. Información no significa conocimiento; quedará todavía un enorme camino por recorrer hasta conocer las claves que permitan interpretar toda esa información. Pero se habrá dado un paso de gigante en la comprensión de los mensajes hereditarios codificados en el ADN, si se identifican los aproximadamente 100.000 genes de la especie humana (junto a los de otros organismos modelo). Esto permitirá fabricar sondas para la detección precoz de genes asociados a enfermedades humanas

y de posibles mutaciones deletéreas en los mismos. Con el tiempo, se ensayarán posibles terapias génicas para sustituir genes anómalos y compensar con agentes terapéuticos las deficiencias de las proteínas codificadas por esos genes.

Gracias a las encuestas realizadas a personas de diferentes ocupaciones y edades notamos los siguientes resultados, en primer lugar, en jóvenes:

- De los jóvenes estudiantes de educación media y universitaria, solo un 20% dice conocer el Proyecto Genoma Humano, y según la encuesta, realmente tienen una buena base de lo que se refiere, obteniendo sus conocimientos mediante revistas, diarios o por medio del Internet.
- De la misma manera, pudimos notar que jóvenes estudiantes de la educación media y universitaria, en gran parte, desconocen dicho proyecto, representando estos un 50% del total de los jóvenes entrevistados.
- Por otra parte, existen algunos jóvenes que dudan a cerca del proyecto, conocen y a la vez no conocen, es decir, difícilmente pueden describir a qué se refiere, aunque han escuchado del proyecto por diferentes medios de comunicación pero no lo dominan a la perfección. Estos están alrededor de un 30% del total entrevistado.

A continuación, la presente imagen, grafica de manera clara, nuestros resultados a cerca de la divulgación del Proyecto Genómico en la población joven de Venezuela:

En segundo lugar, según los adultos entrevistados, obtuvimos los siguientes resultados:

- Los adultos que conocen bien el Proyecto Genoma Humano lo representan un 10%, siendo estos, profesionales cuya ocupación tiene que ver con el área educativa o el área científica.
- Un 40% lo representan adultos que siendo profesionales, conocen muy poco el proyecto, han oído hablar de él pero no saben con certeza a qué se refiere.
- Y mayoritariamente un 50% del total de los adultos entrevistados, mostró un desconocimiento total a cerca del tema. Debemos tener en cuenta que se incluyeron a personas tanto profesionales como no profesionales.

A continuación la ejemplificación de un segundo caso, realizado en personas adultas, para comprobar si realmente la población venezolana maneja algunos conocimientos de dicho Proyecto:

Para concluir, podemos afirmar, con la presencia de los resultados anteriormente mostrados, que la divulgación del Proyecto Genoma Humanos no ha tenido gran importancia para la sociedad, ya que tanto jóvenes como adultos, en su mayoría desconocen por completo el proyecto, una pequeña parte de la población dice haber escuchado algo sobre el mismo y tan solo un pequeño porcentaje general, puede ofrecer sus conocimientos y verse realmente interesados en dicho tema.

(Recomendaciones)

Al concluir esta investigación podemos tener una gran idea de lo que el hombre en su afán por conocer más de él y del universo que lo rodea, trata de hacer con este proyecto cuyo fin es el de crear mejoras genéticas tanto en él mismo como en plantas y animales, y que al ser analizado desde diferentes puntos de vista, conlleva a una gran polémica, por el hecho de si estará bien o no lo que se trata de hacer o se está haciendo.

En nuestra opinión personal es en ciertos aspectos positivo y útil el esfuerzo que se está realizando ya que

brindará rica información sobre como tratar las enfermedades del hombre y como mejorar ciertas especies de animales, inclusive de plantas para nuestro beneficio, se podrían prevenir malformaciones y dolencias para evitar el sufrimiento de muchas personas, entre muchos otros beneficios. Por el otro lado, las ambiciones de riqueza y poder que nublan la mente del hombre lo empujarían a sacarle el mayor provecho político, económico y de negocios para su propia satisfacción y tratar de dominar a la humanidad al tener en sus manos las llaves de su origen y el de muchas otras especies. Lo más triste y lamentable, y que a su vez llena de temor y de rechazo moral es que se quiera crear UN SER HUMANO PERFECTO. Ya de esta manera el hombre intenta destruir el punto de equilibrio más intocable que existe moral y naturalmente hablando entre lo que es correcto y lo que no es correcto, lo que se le permite al hombre y lo que no se le permite: querer llegar a ser un dios al poder crear con sus propias manos un ser humano. Es un tema que se debe analizar profundamente y no ignorarlo porque nada en esta vida llega a ser, en este tipo de proyectos tan ambiciosos, hermoso por donde se le mire. Ciertamente la maldad existe en el hombre y es por ello que esto es una amenaza inminente. Pero también existe un Dios que nunca nos abandona y siempre está donde lo busquemos para darnos Su Amor y Su Salvación. Depositemos nuestra fe en Dios y esperemos a ver lo que nos deparen estos descubrimientos

Los problemas planteados por el Proyecto Genoma Humano no tienen relación con la tecnología misma, sino con su uso adecuado. Debido a la importancia de esta nueva herramienta, sus consecuencias éticas, legales y sociales deben ser analizadas mientras el programa todavía está en sus comienzos.

Parte de la oposición a este proyecto argumenta que el investigador puede tender a jugar a ser Dios o a interferir con las leyes de la naturaleza. Si nos liberamos de una oposición incondicional al Proyecto Genoma Humano, podemos evaluar las consecuencias éticas con los mismos parámetros que aplicamos cuando examinamos un nuevo diagnóstico o método terapéutico. Los criterios principales son la evaluación de riesgo en relación a la ventaja, el respeto de la persona como ser humano y el respeto a la autonomía y la intimidad.

Es necesario establecer las normas o recomendaciones generales éticas y legales a fin de evitar la discriminación y el estigma genético de la población de riesgo. Estas recomendaciones son las siguientes:

- El servicio genético debe ser de fácil acceso a todos a fin de evitar su explotación solamente por parte de los que tienen recursos, lo que aumentaría la desigualdad social.
- Se necesita una información internacional y transferencia de tecnología y conocimiento entre todos los países.
- Se debe respetar la voluntad de las personas examinadas y su derecho a decidir sobre su participación y sobre el uso de la información obtenida.
- Se debe entregar información completa al paciente o a su representante legal. Se debe mantener el secreto médico y no se debe proporcionar información a terceros sin autorización del paciente. Incluso si los familiares del paciente corrieran riesgo, se debe mantener el secreto médico, a menos que exista grave peligro y que éste se pueda evitar al dar a conocer la información. Solos e puede violar el carácter confidencial como último recurso.

Para concluir, podemos decir que el Proyecto Genoma Humano es un esfuerzo que ha tomado más de diez años y al que Estados Unidos y otros cinco países le han dedicado unos trescientos millones de dólares, es el proyecto más importante de toda la humanidad.

- Ciencia. (Editado: 2000, junio 27). **Científicos completaron 97% del mapa genético humano.** Diario El Nacional. {Página web disponible: <http://www.el-nacional.com>}
- **Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre el Proyecto Genoma Humano.** Adoptada por la 44ª Asamblea Mundial Marbella, España, Septiembre de 1992. {Página web disponible:

<http://www.wma.net/s/home.html>}

- Eduardo Ortega Ruiz. (Editado: 2000, agosto 6). **Genoma**. Diario El Nacional. {Página web disponible: <http://www.el-nacional.com>}
- Froilan Fernández. (Editado: 2000, mayo 14). **Abriendo el libro de vida**. Diario El Nacional. {Página web disponible: <http://www.el-nacional.com>}
- J. M. Walker. **Biología molecular y biotecnología**. Editorial Acribia, 1997
- Primera Página (Editado: 2000, julio 30). **El genoma deja mucho por explicar**. Diario El Nacional. {Página web disponible: <http://www.el-nacional.com>}
- **Proyecto Universitario sobre el Genoma Humano de la Universidad Nacional Autónoma de México**. Programa Universitario de Investigación en Salud. {Página web disponible: <http://www.unam.mx/genoma/index.html>}