

## **PROYECTO GENOMA HUMANO**

Angela M. Aguirre P.

Carlos A. Aguirre P.

Estudiantes de Primer Semestre de Medicina -CES

El color de tus ojos, del cabello, tener el lóbulo de la oreja pegado o no, poder enrollar la lengua, todo esto está en nuestros genes, son nuestra herencia; pero existen también enfermedades que sería mejor evitar, las cuales provienen de nuestros genes.

El hombre siempre ha anhelado tener la posibilidad de prevenir todo aquello que lo afecta ; y es ahora que la ciencia le da esta posibilidad, de curar muchas enfermedades, gracias a la tecnología que se ha desarrollado hasta ahora, con la cual se puede escrutar hasta lo más recóndito del cuerpo humano.

Así es como desde Watson y Crick hemos llegado al Proyecto Genoma Humano que trae con sigo la terapia genética.

“Realmente vale la pena tantos esfuerzos y tantos gastos para mapear lo que por algunos fue denominado ADN "basura" ?

### **El Proyecto comenzó en 1990**

Junto con los avances en la tecnología para determinar la secuencias de bases de ADN vino el descubrimiento de que es posible estudiar el genoma humano en gran profundidad. Algunos científicos comenzaron a desarrollar un trabajo combinado para determinar el contenido total de la información en el genoma humano ; a pesar de que menos del 5% del genoma humano está codificado por proteínas, y de que algunos científicos llamaron al otro 95% ADN "basura". La primera propuesta formal para secuenciar el genoma humano fue presentada en mayo de 1985. Después, en el Departamento de Energía de Estados Unidos (DOE) se empezó la búsqueda y se preparó un reporte sobre el Proyecto Genoma Humano en febrero de 1987. El reporte hecho por el Consulado Nacional de Investigación estableció la dirección del Proyecto en 1988. El congreso de Estados Unidos y los presidentes Reagan y Bush mostraron interés y apoyaron el proyecto, el cual, se inició oficialmente en 1990 y requiere 15 años para terminarse.

El director del centro nacional para investigación sobre el Proyecto Genoma es Francis Collins, MD, PhD, quien sucede a James Watson, PhD, como presidente del proyecto.

### **Fines principales del Proyecto**

El proyecto genoma tiene 3 metas de 5 años cada una. La primera es construir un mapa genético de enlace para cubrir los 3 mil cM de longitud de todos los 24 diferentes cromosomas humanos con una resolución de 1-2 cM.

La segunda es la de construir mapas físicos compuestos por segmentos de ADN que cubran los 3 mil millones de pares de bases del genoma humano.

Y la tercera es terminar la secuenciación de todo el genoma humano.

El mapa físico consiste en marcadores ordenados en distancias conocidas de uno a otro, así como un mapa de viaje que indica las distancias entre ciudades.

### **Propósitos del Proyecto**

El Proyecto Genoma Humano es un esfuerzo internacional para mapear y secuenciar el genoma humano. Cuando el proyecto sea terminado será una enciclopedia del ADN humano que contenga 3000 millones de pares de bases con sólo cuatro letras simbólicas, ya que uno de los propósitos es secuenciar los pares de bases.

Hacer las cosas mas fáciles para que los científicos encuentren los genes causantes de enfermedades ; una vez identificado el gen de una enfermedad se abre la posibilidad de corregirlo.

Reducir los costos de investigación de genes.

Incrementar la proporción de la adquisición de secuencias de ADN por 2 métodos de magnitud para completar la secuenciación del Genoma Humano para el año 2000.

Producir librerías de largos y continuos segmentos ordenados de clones moleculares para usarlos en secuenciación y mapeo de proyectos genéticos. Esto está planeado para ser realizado en humanos y muchos organismos modelos, como el ratón de laboratorio.

Extraer la información biológicamente relevante grabada en los estimados 100.000 genes.

### **Beneficios del Proyecto**

Con los datos del proyecto los científicos averiguarán finalmente la base genética de muchas enfermedades como diabetes, enfermedades cardíacas, cáncer de pecho, cáncer de colon, hemofilia, Huntington y muchas más que provienen de alteraciones en nuestros genes, la gente podrá analizar su ADN y conocer susceptibilidades genéticas lo cual es una inmensa ventaja en salud, los asesores en genética le ayudarán a la gente a saber que hacer con la información. La promesa de la investigación genética es aliviar el sufrimiento humano.

El Proyecto acelera el proceso de búsqueda de genes.

La información obtenida a partir de estudios de mapeo comparativo de otros organismos contribuirá en gran medida a nuestra comprensión de las relaciones evolutivas.

Quienes patrocinan el Proyecto afirman que durante el curso de la investigación se descubrirán muchos genes importantes que podrían ser muy difíciles de identificar. Incluso secciones de ADN en apariencia no funcionales podrían resultar importantes.

Los diversos estudios de mapeo permitirán comprender las relaciones físicas y funcionales entre genes y grupos de genes, según sean reveladas por su orden en los cromosomas.

Básicamente, la biología es la que recibirá la mayor ventaja del proyecto.

En práctica, la genética es el principal blanco del Proyecto. El mapeo y la secuenciación proveerán nuevos conocimientos sobre las enfermedades hereditarias, defectos de nacimiento y enfermedades de tendencia genética.

Los centros de reproducción humana utilizarán los mapas genéticos y físicos y las secuencias de genes del Proyecto para extender efectos de largo término del mismo, y estarán muy relacionados a éste los órganos de reproducción, el óvulo, la fertilización, el embrión, el feto, etc.

Ayudará a interpretar la fisiología y patología del embrión, que será muy útil para el monitoreo de la salud de éste.

Ayudará a la explicación de numerosas proteínas que están presentes en la membrana espermática y sus funciones.

La visualización en pantalla prenatal será muy útil para la prevención del Síndrome de Down y otras enfermedades cromosómicas.

Proveerá nuevas tecnologías para acelerar las investigaciones que hoy en día se hacen manualmente.

La información que generará el Proyecto ha sido llamada por algunos "la nueva anatomía", la cual, proveerá varias aplicaciones en diferentes campos médicos para beneficiar a la humanidad.

Proveerá una habilidad mejorada para manipular los genes involucrados en la biología humana normal y en las enfermedades, además de medios poderosos para diagnosticar defectos a nivel genético.

### **Tecnologías utilizadas en el Proyecto**

El Proyecto proveerá mapas genéticos que utilizan miles de marcadores en cada cromosoma para que los científicos localicen genes, mapas físicos compuestos por segmentos de ADN que cubran cada cromosoma, finalmente la secuencia completa de los 3000 millones de pares de bases del genoma humano. Para utilizar esta información se introduce en una inmensa base de datos, esto coloca la información al alcance de todos los expertos; datos como qué genes han sido localizados en los cromosomas, qué enfermedades causan, las proteínas que codifican y por supuesto su secuencia de pares de

bases. Una vez identificados los genes, los científicos tienen aún que investigar lo que hacen, por cual proteína es cada gen responsable y cual es el papel de cada parte de la proteína en las complejas reacciones químicas dentro de cada célula. El Proyecto suministrará la secuencia lineal de una serie de genes ; un proceso multietapas traduce la secuencia de los genes en su proteína equivalente.

El CEPH, un grupo francés demostró que se podía desarrollar una librería del cromosoma artificial de levadura.

El PCR ha reducido gratamente el tiempo y los gastos para diagnosticar desórdenes genéticos y tiene un gran número de aplicaciones clínicamente y en el nivel de investigación.

También se ha utilizado electroforesis lo que ha permitido un avance en las técnicas de polimerización del gel.

Modelos matemáticos y fórmulas fueron creadas para ayudar en el mapeo del genoma, usando marcadores de copia única (SCL), o estrategias de "anclaje".

Mapas genéticos de alta resolución del genoma humano combinadas con secuencias serán los precursores de una era de enfermedades genéticas de rápida definición regional. Sin embargo una vez que ha sido localizada la banda del cromosoma se sabe que la secuenciación parcial sistemática de miles de clones al azar de ADNc proveerán los reactivos para la rápida identificación de los genes responsables de los desórdenes hereditarios. Se ha combinado fluorescencia sensible en hibridación *in situ* con bandeado de cromosomas de alta resolución para mapear 41 ADNc. El resultado proveerá 15 nuevos genes, con base de datos e información funcional, utilizados como candidatos de enfermedades humanas.

Otro método utilizado es una guía de onda óptica bidimensional que permite la medición del tiempo real o la medida del nivel de difusión de luz en el ordenamiento de ADN.

Los métodos para definir el genoma humano incluyen técnicas de mapeo citogenético, físico y genético.

El mapeo físico es un problema en biología molecular y en el Proyecto. El problema es reconstruir la posición relativa de fragmentos de ADN a lo largo del genoma desde la información hasta sus fragmentos STS.

## **La Terapia Genética**

Es una técnica en la cual es insertado un gen funcional en la célula para corregir un error genético o para introducirle una nueva función. La terapia genética, en células somáticas, es altamente específica y comenzó especialmente en terapias para el cáncer. Sin embargo, la manipulación embrionaria no será apropiada para la corrección de defectos en humanos. Se producirán nuevas drogas para prevenir y curar infecciones virales y el cáncer.

## **Costos del Proyecto**

Una de las principales dudas para iniciar el Proyecto fue el gran costo del mismo, que fue calculado en alrededor de 200 millones de dólares anuales, lo que ahora son 300 millones. Una parte significativa del presupuesto ha sido invertida en la investigación de las implicaciones ético-legales.

## **Avances del Proyecto**

Se ha alcanzado casi el 90 % del YAC del cromosoma humano 11.

En 1983 después de 3 años de búsqueda por un grupo de investigación, el gen para la corea de Huntington fue localizada en la parte superior de un brazo del cromosoma 4. Al comienzo de esta investigación, algunos predijeron que les llevaría 50 años encontrar el gen. El cual les llevó unos 10 años para localizarlo.

En otras enfermedades como el Síndrome de Hurler y una forma autosómica recesiva de la retinitis pigmentosa, el gen de la enfermedad ha sido primero analizado y después localizado en cromosoma 4.

En la acondroplasia el gen ha sido identificado, menos de 6 meses después de su localización cromosómica.

También se han hecho avances en la genética molecular que se concentra en el diagnóstico prenatal para la identificación de las enfermedades fetales en fetos con riesgo de hemofilia.

Un número de genes de enfermedades ya ha sido identificado, lo que conduce a mejorar el diagnóstico y novedosas aproximaciones a terapias. Un nuevo tipo de mutación se ha encontrado responsable de al menos 7 enfermedades con inusuales patrones hereditarios.

También se están realizando estudios de mapeo comparativo en otros organismos, en especial el ratón de laboratorio.

El Japón está temeroso de quedar en ridículo puesto que aún van atrasados en la secuenciación y temen dejar un pequeño aporte para el Proyecto ; el problema es que los equipos de investigación son pequeños.

Las bases de datos electrónicas crecen rápidamente. El Banco Genético ha sido transformado de un simple archivo en muchas bases de datos donde los investigadores pueden ahora buscar similitudes entre genes y secuencias proteicas, rastrear su evolución y pasarlas de secuencias de datos a literatura.

La región de la fibrosis quística del humano en el cromosoma 7 es una de las áreas más estudiadas del genoma humano.

## **Implicaciones éticas del Proyecto**

La información genética puede ser inmensamente útil porque te ayuda a prevenir posibles enfermedades futuras, si sabes que estás en riesgo puedes hacer algo ; pero la mayoría de la gente prefiere no saber si tiene alguna enfermedad genética.

La información genética puede ser también perjudicial para la persona si se usa en alguna forma que no apruebe o si otra gente tiene acceso a ella y le niegue el trabajo o le quite el seguro de salud.

Para proteger a las personas del mal uso de esa información el proyecto desde un principio ha invertido una parte del presupuesto en la investigación de las implicaciones ético-legales y sociales para la investigación genética llamado el programa ELSI. Después de todo, todos tenemos 4 ó 5 genes perjudiciales que implican algún riesgo de algo.

Las tecnologías modernas para el análisis del genoma humano despiertan una variedad de preguntas éticas y sociales. El diagnóstico presintomático de enfermedades de expresión tardía se esta haciendo posible por el rápido incremento del número de situaciones. El uso de ese conocimiento por empleadores, compañías de seguros, colegios, y la sociedad en general, podría llevar a la discriminación y a la estigmatización, en adición a las adversas reacciones psicológicas.

El temor es que esta tecnología será aplicada en clínica antes de que esté en su lugar la apropiada infraestructura para lidiar con las consecuencias que traerá.

Los derechos de las personas de determinar por si mismos si continuar o no la información genética sobre ellos mismos, deben ser defendidos, incluso de las forzadas elecciones que las prácticas discriminatorias pueden crear. En orden de permitir a todos aquellos que escogen beneficiarse de las nuevas herramientas genéticas, la discriminación basada en el genotipo debe ser prohibida como problema de derechos civiles.

El gen como tal no debería ser propiedad del hombre, sin embargo, cualquier descripción completa de un gen debería ser protegida como propiedad intelectual.

Es importante no dejar que la genética eclipse las importantes consecuencias éticas, legales y sociales que atienden otros avances biomédicos.

El NIH utilizó el 3 % del presupuesto para crear el ELSI.

Mecanismos apropiados deben ser establecidos en niveles estatales y federales para prevenir la confusión y gastos innecesarios, y daños personales y sociales como resultado de una aplicación irrestringida de tecnologías genéticas.

Para que el Proyecto funcione sin ningún inconveniente serán necesarias muchas medidas, pero cada uno de nosotros debe decidir si realmente vale la

pena hacerse un estudio genético y correr muchos riesgos para saber si se tiene una enfermedad genética y ver la posibilidad de que sea tratada.

Es así como el Proyecto Genoma Humano sigue día a día la ardua investigación para cumplir con esa promesa de aliviar el sufrimiento humano y de descubrir cosas nuevas que nos beneficiarán a todos tarde o temprano con los nuevos conocimientos.

## **Conclusiones**

- El Proyecto beneficiará a muchas personas por medio de la terapia genética.
- Deberán ser impuestas nuevas leyes que protejan a las personas con enfermedades genéticas de largo plazo.
- El Proyecto funcionará a favor de la gente.
- Se han encontrado y se encontrarán muchas utilidades de lo que antes era considerado ADN "basura".
- Se desarrollarán nuevas curas para enfermedades tanto nuevas como conocidas.
- Gracias al proyecto se han logrado desarrollar nuevas tecnologías tanto computarizadas como a nivel de laboratorio y matemático.
- Se han hecho nuevos descubrimientos en el cuerpo humano y en otros organismos animales.
- Con las bases de datos obtenidas será mucho más rápido lograr identificar si una persona tiene un gen responsable de alguna enfermedad o no.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Ville, C., Solomon, E. P., Martin, D. W., Berg, L. R. Biología de Ville. 3a de México, D.F : Nueva Editorial Interamericana, 1996 : 332.

Goldspiel, B.R., Green, L., Calis, K.A. Human gene therapy. Clinical Pharmacology 1993 ;12 : 488-500

Sawicki, M., Samara, G., Hurwitz, M., Passaro, E. Human Genome Project. Am-J-Surg 1993 ; 165 : 258-60.

Haq, M.M. Medical Genetics and the Human Genome Project : a historical review. Tex-Med 1993 ; 89 : 68-73

Korenberg, JR., Chen, X., Adams, M., Venter, J.C. Toward a cDNA map of the human Genome. Genomics 1995 ; 29 ;364-70.

Normile, D. Is Japan a step behind on genome ? Science 1995 ; 269 : 1504-6

Cui, K. H.. Genome project and human reproduction. *Molecular Human Reproduction* 1995 ; 1 : 1275-1279.

Rossiter, B. J. Impact of the human genome project on medical practice. *Ann-Surg-Oncol* 1995 ; 2 : 14-25

#### VIDEO

El Proyecto Genoma Humano, producido por The U.S. Department of Health and Human Services, National Center for Human Genome Research, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland