
El Proyecto Genoma

Antonio Marín
1 octubre, 2000

El 26 de junio pasado un consorcio formado por dieciséis laboratorios de Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Alemania, Japón y China anunció la terminación del primer borrador de la secuencia del genoma humano. Disponemos así de un texto que, con algunos huecos e imprecisiones, contiene toda la información biológica que recibimos de nuestros padres y transmitimos a nuestros hijos. El hito alcanzado es una de las metas del Proyecto Genoma Humano, una aventura científica rodeada de controversia desde su inicio, que como todas las grandes empresas ha contado con defensores apasionados y opositores feroces, sin faltar visionarios anunciando una nueva esclavitud o la vuelta al paraíso.

El genoma es el material genético (ADN) de un organismo. Especialistas y periodistas han empleado la metáfora Libro de la Vida para referirse a la secuencia del ADN humano que se acaba de descifrar. La analogía entre el genoma y un texto de instrucciones biológicas hizo fortuna hace ya tiempo: palabras como transcripción, edición y traducción designan procesos clave de la expresión de la información contenida en el ADN. La aplicación de los métodos de la lingüística al análisis del ADN ha añadido sustancia a la analogía.

Efectivamente, tenemos un ejemplar del libro que empezó a escribirse con el origen de la vida hace unos 3.000 millones de años. Del libro se han hecho tantas ediciones como especies vivientes han existido; las versiones de especies emparentadas son más similares. Este ejemplar en particular contiene la información para construir un ser humano y las instrucciones para que desarrolle sus propiedades físicas y mentales. Cada una de nuestras células contiene dos versiones del texto: una recibida de nuestro padre y otra de nuestra madre. Hay leyes que determinan si la interpretación de un pasaje en particular desemboca en un aspecto intermedio entre las dos versiones o si una versión dominará sobre la otra. De esas leyes se ocupa la genética, que también intenta comprender cómo surgen y evolucionan las diferencias entre los seres vivos.

Hay que decir, para desterrar la idea de un determinismo genético absoluto, que muchas de nuestras características no se pueden prever a partir de lo que hay escrito en el texto genético. Por un lado, el ambiente puede modificar de forma significativa el resultado de la expresión de la información genética. Por otro lado, existe cierta plasticidad a la hora de construirse nuestro cuerpo que no está absolutamente determinada por nuestros genes. En otras palabras, mientras que el grupo sanguíneo, por ejemplo, está estrictamente controlado por los genes, es imposible que nuestra masa corporal o los millones de conexiones entre nuestras neuronas obedezcan exclusivamente a la ejecución de un programa genético.

La información biológica está en el ADN, una larga cadena en forma de doble hélice repartida en 46 cromosomas que están en el núcleo de la célula. La información en el ADN está codificada con cuatro sustancias químicas, o bases, que se abrevian con las letras A, C, G y T. Cada juego de cromosomas: 23 aportados por el espermatozoide y 23 por el óvulo, tiene unos 3.000 millones de letras. Cuando se forma cada gameto se combinan al azar fragmentos de uno y otro juego, generando un juego diferente que transmitiremos a nuestro descendiente. Esta combinatoria, junto con alteraciones más puntuales en algunas de las letras -mutaciones-, hacen que no haya dos personas con la misma información genética, salvo los gemelos monocigóticos. Se estima que el ADN de dos personas tomadas al azar difiere en una de cada 1.000 letras; obviamente, el ADN de los parientes es más parecido que el de los individuos no emparentados.

Los genes son las unidades fundamentales de la herencia biológica y llevan la información para fabricar las proteínas de nuestro organismo. El producto inmediato de la expresión de un gen es el ARN mensajero que es un transcrito directo de la secuencia del ADN. Las proteínas son ristra de veinte unidades estructurales llamadas aminoácidos que resultan de la traducción de los ARN mensajeros: la «clave genética» asigna un aminoácido por cada tres bases del ARN leídas en la pauta apropiada. Se pasa así de un alfabeto de cuatro letras en el ADN y en el ARN a un alfabeto de veinte letras en las proteínas. Las proteínas dan forma a nuestro cuerpo, controlan el metabolismo de los alimentos o las posibilidades de luchar contra una infección. Algunas proteínas tienen que ver con la manera de comportarnos, pero es poco lo que se sabe a este respecto.

El Proyecto Genoma Humano empezó oficialmente en 1990, con un presupuesto de 3.000 millones de dólares y un plazo de quince años para determinar la secuencia de los 3.000 millones de bases del ADN humano e identificar todos los genes, cuyo número se estima alrededor de 50.000. El proyecto incluye el desarrollo de la tecnología informática para almacenar y explotar esta información, y algo particular: un programa paralelo (ELSI) para contemplar las implicaciones éticas, legales y sociales

que se pueden derivar del conocimiento genético. Por ejemplo, la posibilidad de discriminación a la hora de contratar un seguro, acceder a un puesto de trabajo u otras violaciones de la intimidad.

El proyecto nació auspiciado por el Departamento de Energía de los Estados Unidos, donde se investiga el efecto de las radiaciones sobre los seres vivos. Los avances en biología molecular y en bioinformática han demostrado que el proyecto no sólo era posible sino que se podía hacer en menos tiempo y con menos dinero. Este proyecto ha sido excepcional por la rapidez con que los conocimientos científicos básicos se han automatizado y aplicado a gran escala: hay que pensar que hace diez años obtener una secuencia de unos pocos de cientos de bases era un esfuerzo de semanas mientras que en los últimos seis meses del proyecto se producían cien bases por segundo. Peculiar del Proyecto Genoma es también el grado de implicación internacional, aliñado con la competencia entre el proyecto oficial, financiado con fondos públicos, y un competidor surgido a última hora desde la iniciativa privada.

La obtención de la secuencia del ADN marca un hito, pero lo que resta por hacer no es poco. En primer lugar, quedan por identificar muchos de los genes. Los genes representan una fracción muy pequeña de los 3.000 millones de letras, quizá menos del 3%. Son islas diminutas en océanos inmensos de ADN no codificador de función desconocida. Para identificarlos se han desarrollado técnicas que permiten aislar del interior de las células los ARN mensajeros, y una vez conocida su secuencia, se usan como una sonda para buscar los genes en el mare mágnam del ADN. Otras veces, la identificación descansa sobre las predicciones que hacen programas informáticos aplicados sobre las bases de datos de ADN, ya sea buscando los segmentos del texto humano parecidos a los genes identificados previamente en otros organismos, o empleando métodos de la criptografía para inferir qué ristra de bases podrían formar parte de un gen.

Una vez identificados los genes hay que determinar su función, esto es, el papel fisiológico de la proteína codificada. Esta tarea requiere métodos experimentales, pero también se puede aprovechar el parecido con una proteína de función conocida en otras especies para asignar la función de forma provisional.

Sin duda, lo más interesante será conocer cómo se regula la actividad de un gen, esto es, el tipo de célula donde se expresa, cuándo lo hace, y con qué intensidad. Gracias a dispositivos que recuerdan a los chips de los ordenadores –DNA-chips o microarrays– ya es posible detectar cómo un gen en particular se activa o se desactiva dentro de la célula bajo diferentes condiciones, también se trata de averiguar cómo los productos de unos genes modulan la actividad de otros en una complicada trama de interacciones. Este es el gran salto de la genética a la genómica.

Todos estos aspectos suponen un desafío tremendo que involucra a la biología con casi todas las disciplinas científicas: matemáticas, física, química, ingeniería, informática, lógica, lingüística. Por otro lado, el Proyecto Genoma Humano está aportando información, materiales y recursos tecnológicos de los que se beneficia toda la comunidad científica.

La aplicación principal del Proyecto Genoma Humano es ayudar a los investigadores de las ciencias biomédicas en su lucha contra la enfermedad. El impacto sobre la medicina quizá supere al que tuvo el descubrimiento de las enfermedades infecciosas y el florecer de la bacteriología, e implicará una

revolución conceptual en la forma de pensar en la enfermedad y también en la fisiología normal.

Las contribuciones de la genética a la medicina han sido bastante limitadas hasta hace muy poco, eso a pesar de que la incidencia familiar de enfermedades genéticas, como la hemofilia, se había advertido ya en los tiempos bíblicos. Temprana también fue la primera aplicación de las leyes de Mendel a la herencia de una enfermedad: la alcaptonuria, que hizo Garrod en Inglaterra a principios de siglo, junto con un insinuación genial: el papel de los genes es controlar las reacciones químicas que ocurren en nuestro organismo. El trabajo de Pauling en 1949 supuso un paso de gigante que llevó al conocimiento de que la anemia falciforme está causada por una mutación: el cambio de una base del ADN por otra, en el gen que codifica una de las cadenas de la hemoglobina. Así nació una forma nueva de entender la enfermedad: la patología molecular.

En los últimos años se han multiplicado las observaciones que relacionan de forma irrefutable algunas enfermedades con una lesión genética discreta. Pero no todas las enfermedades obedecen a este esquema tan sencillo. Muchas patologías, y también muchas características normales, surgen de la interacción entre varios genes y, seguramente, son mayoría las que dependen de complejas interacciones entre un condicionante genético y el efecto de las circunstancias ambientales en las que transcurre la vida. La diabetes, algunas patologías cardiovasculares y algunas enfermedades mentales parecen ser enfermedades de este último tipo.

El conocimiento de los genes de ninguna manera hará obsoletos los principios bien fundamentados de la fisiología. Sin embargo, es previsible que al menos en algunos casos la genética puede tener éxito donde otras aproximaciones han fallado. Por ejemplo en el cáncer, donde la información que está proporcionando el estudio de los genes implicados está abriendo perspectivas prometedoras.

El Proyecto Genoma Humano está generando métodos e instrumentos que van más allá de su utilización en el desarrollo del propio proyecto, esos métodos están revolucionando ya el mundo del diagnóstico clínico. En un futuro no muy lejano se dispondrá de tests genéticos que serán más sencillos, más baratos y sobre todo más precisos que los actuales. Pronto será posible detectar el componente genético que haga a su portador más propenso al padecimiento de alguna enfermedad, surgirá entonces una medicina probabilística o predictiva, interesante para el paciente potencial y también para la planificación de la atención médica.

Los tratamientos médicos en el futuro también se beneficiarán del conocimiento de nuestros genes, porque la definición de la enfermedad de modo más preciso, facilitará la búsqueda de un fármaco más específico; este es el interés de las compañías farmacéuticas en el genoma humano. Más lejana parece la posibilidad de diseñar un tratamiento acorde con la peculiaridad genética de cada individuo, porque fabricar un medicamento para uno o unos pocos individuos tiene, por ahora, unos costes prohibitivos. Lejana parece también la posibilidad de reemplazar los genes dañados con los métodos de la terapia génica. Pero los términos próximo y lejano referidos a una ciencia que avanza al paso de la genética no tienen mucho valor. Alegrémonos con la buena nueva y seamos razonablemente optimistas.