

# Genoma: presente y futuro

“¡Hemos descubierto el secreto de la vida!”  
Francis Crick [en el Eagle Pub] 28/2/1953.

DR. RICARDO SUBIRÍA CARRILLO\*

## SINOPSIS

Aristóteles, hace 2 300 años, dijo que el “concepto” de pollo está implícito en el huevo y que una bellota estaba literalmente “informada” por el plan de una encina. Mucho tiempo después un investigador, Max Delbruck, decía en broma que se debería conceder un Premio Nobel póstumo al filósofo griego por el descubrimiento del ADN. En efecto Aristóteles, con esos argumentos, confusamente percibió que “la información” estaba en la base de la biología; es decir, de los seres vivos, plantas y animales.

Y así es, en realidad: el filamento de ADN es *información*, es un mensaje escrito en un código de sustancias químicas; además, el lenguaje que utiliza es sencillo y consta de cuatro letras conocidas convencionalmente como A, C, G y T.

El ADN es el instrumento de la vida. Hay que señalar dos de sus características esenciales: su capacidad para replicarse y su capacidad de crear orden. Las cosas vivas –plantas y animales– producen copias aproximadas de sí mismas; por ejemplo: las semillas del maíz producen más plantas de maíz y el óvulo fecundado de un conejo lleva las instrucciones para componer un nuevo conejo. De otra parte, la capacidad de crear orden corresponde al metabolismo; este es un proceso universal, similar en toda la biodiversidad. Como corolario cabe afirmar lo siguiente: un conejo adulto (todo ser vivo), tanto con su capacidad de reproducirse como de metabolizar, está prefigurado en su código genético. Los genes son, pues, recetas codificadas; en los filamentos (ADN) está prefigurado todo ser viviente.<sup>[2]</sup>

## ¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS DEL GENOMA HUMANO?

- GH es el conjunto de los genes humanos, empaquetados en 23 pares de cromosomas.
- El GH es un ‘manual de instrucciones’ para construir y hacer funcionar nuestro cuerpo.

- El GH contiene mensajes secretos del pasado remoto y nuevos mensajes del presente.

Y acerca de los genes:

- Los genes contienen instrucciones para generar proteínas, y éstas –a su vez– sirven para generar nuevos genes (aquellos que experimentan mutaciones, favorables o desfavorables).
- Por lo tanto, una proteína no es más que la forma que un gen tiene de producir otro gen; y un gen no es más que la forma que tiene una proteína de producir otra proteína.
- La vida consiste en la interacción de dos tipos de sustancias químicas: proteínas y ADN.
- La proteína representa la corporeidad, el metabolismo y la conducta, lo que los biólogos denominan ‘fenotipo’.
- El ADN representa la información, la replicación, la procreación y la herencia, el ‘genotipo’.
- El ARN es una sustancia química que une los dos mundos: el del ADN y el de la proteína. Su función consiste en la traducción del alfabeto del ADN al alfabeto de las proteínas; por la forma en que actúa hay casi la certeza de que es el antecesor de ambos.<sup>[1-4]</sup>

## PRESENTE: ¿CUÁNTO SABEMOS?

Según el Art. 3º de la Declaración de UNESCO sobre el GH<sup>[3]</sup>: “El GH, por naturaleza evolutivo, está sometido a mutaciones. Entraña posibilidades que se expresan de distintos modos, en función del entorno natural y social de cada persona, que comprende su estado de salud, sus condiciones de vida, su alimentación y su educación.”

Hasta ahora casi todas las noticias acerca del genoma han girado en torno a la identificación de genes causantes de tal o cual enfermedad. Sin embargo, en muchos casos, la enfermedad es causada por la falta de un gen; y a menudo la causa radica en la mutación de genes normales. Para corroborar este aserto

\* Miembro de la Academia Nacional de Medicina

conviene citar el caso del 'gen de Wolf-Hirschhorn'—el primero cuyo descubrimiento permitió identificar con certeza absoluta una enfermedad—: ocurre que todos los humanos tenemos dicho gen, y es su falta la que determina la 'corea de Huntington' (enfermedad hereditaria caracterizada por movimientos incontrolables y trastornos de la personalidad). Asimismo, diversos tipos de cáncer son causados por la sucesiva mutación de genes que todos llevamos con nosotros, pero que al experimentar mutaciones adquieren propiedades inductoras de proliferación celular desenfrenada.<sup>[2]</sup>

Los investigaciones precedentes, hasta llegar a la descodificación del GH, se remontan a décadas atrás. He aquí un apretado resumen de los resultados de las mismas:

1. Los investigadores han descodificado casi el 100% del genoma humano; es decir, han establecido la secuencia de los nucleótidos de que consta cada gen y la ubicación de los genes en los 23 cromosomas. Queda, empero, una ardua tarea por delante: determinar cuál o cuáles proteínas son generadas por cada gen. Esta nueva ciencia—la Proteómica— es el próximo empeño que absorberá a los genetistas y bioquímicos moleculares en los años venideros. Podemos vislumbrar que los descubrimientos del futuro facilitarán el conocimiento de la fisiopatología de muchas enfermedades, así como elaborar los remedios capaces de corregirlas. Al mismo tiempo, se desarrollará la Medicina Predictiva (y preventiva).<sup>[6]</sup>
2. Parte importante de la investigación previa se dedicó a la transgenia (incorporación de genes de una especie dentro del genoma de otra especie). Así: a) Se ha obtenido plantas transgénicas con mayor resistencia a las plagas y cuyo rendimiento—en alimentos— se ha incrementado. b) También se ha obtenido órganos de animales transgénicos, con el fin de que sirvan para el reemplazo de otros dañados; en un experimento efectuado en 1999, un baboon sobrevivió 40 días con el corazón de un cerdo transgénico. (¿En el futuro se hará trasplantes de órganos de cerdo a seres humanos?). c) Se ha logrado incorporar genes humanos específicos en células de las ubres de animales productores de leche, con el resultado de que ésta contiene proteínas esenciales (v.gr., los factores de coagulación VIII y IX, la proteína C, el activador del plasminógeno tisular, etc.), cuya producción actual—ineficiente y de alto costo— se tornará abundante mediante la intervención de estas biofactorías, que transmiten a sus crías los genes humanos que han incorporado.<sup>[7]</sup>
3. De otra parte, los intentos de clonación—lograda años atrás en animales pequeños— permitieron descubrir que 'células tronco' (CT) totipotentes—obtenidas a partir de embriones humanos— pueden diferenciarse en cualquier tejido del cuerpo y consecuentemente revitalizar tejidos dañados o envejecidos (están en curso experiencias clínicas, en las cuales se ha introducido CT derivadas de músculo en áreas de miocardio necrosado, a efectos de devolverle su capacidad contráctil; y

estos ensayos seguramente se están extendiendo a otros órganos y tejidos humanos dañados o envejecidos). Tales logros, derivados de los ensayos de clonación con fines terapéuticos, son alentadores y deben proseguir.<sup>[8]</sup>

En los albores del siglo XXI nos hallamos apenas en el umbral de trascendentales descubrimientos. En cambio, en círculos científicos e intelectuales, dondequiera, se ha asumido ya esta verdad: ¡Cuánto ignoramos acerca de nosotros mismos!—desde la fisiopatología de las enfermedades físicas y mentales hasta los arcanos de aquello que denominamos "libre albedrío".

El 'presente' en el calendario de la Ciencia puede abarcar décadas; todavía estamos tratando de descifrar las interrogantes que Crick y Watson plantearon hace medio siglo.

### EL FUTURO: UNA CAJA DE PANDORA

Así como el 'presente' (exprimir un hallazgo básico para extraerle todas las certezas que puede proporcionar) es prolongado en el caso de las Ciencias, el futuro puede presentarse como algo 'inminente' cuando enfrentamos cuestiones económicas, políticas o sociales. En efecto, la legislación que regula determinado asunto puede ser cambiada o innovada en un santiamén.

La clonación con fines reproductivos tiene numerosos detractores. Leon Kass, un biólogo que investiga en la universidad de Chicago y que, además, es un cultor de la bioética, ha escrito hace poco (*New York Times*)<sup>[7]</sup>: "La clonación amenaza la dignidad de la procreación, dando a una generación un control genético sin precedentes, sobre la generación siguiente." (Si nuestro pensamiento se centra en la clonación con fines terapéuticos esta condena es infundada. Comentarios similares se propalaron cuando se produjo el nacimiento de la primera bebé lograda mediante fertilización asistida, argumentos que posteriormente se vio que eran infundadas.)<sup>[8]</sup>

Los investigadores han encontrado obstáculos insalvables, hasta ahora, para la clonación de primates. 'Advance Cell Technology', pionera en el intento de lograr un clon humano—utilizando la técnica de transferencia nuclear: ovocitos fertilizados con material del núcleo de células adultas—, apenas logró que unos pocos óvulos alcanzaran la fase de 4 a 6 células; y no les fue posible inducir un desarrollo más avanzado<sup>[6]</sup>. Hay fuertes indicios de que esta técnica sería inviable para lograr la clonación de primates (y humanos); los investigadores han tropezado con este hecho: las células se dividen de forma superficialmente normal, mas los cromosomas al interior de éstas se dividen en forma bizarra: algunas células los tienen en exceso, y otras en número deficiente<sup>[9-12]</sup>.

Sin embargo, una nueva técnica ha sido puesta a punto gracias a los estudios de un grupo de investigadores, que trabajan cooperativamente en cuatro universidades de EE.UU. y Europa. Un resumen de dichas investigaciones puede expresarse así: "La continuidad de las especies de mamíferos requiere de la forma-



ción y desarrollo de células germinales (sexuales) dimórficas. Y las células-tronco cultivadas son generalmente consideradas como pluripotentes, más que totipotentes, pues en los cultivos de las mismas no se ha podido detectar células germinales. Sin embargo, en este trabajo —escriben los autores— demostramos que células-tronco de ratones, cultivadas, pueden desarrollar propiedades oogónicas, entrar en meiosis, reclutar células vecinas hasta formar estructuras muy semejantes a la de los folículos (precursoras de óvulos) y más adelante evolucionar hacia blastocistos. Este logro —la oogénesis a partir de células-tronco cultivadas— es un aporte para los estudios de transferencia nuclear y para lograr que dichas células-tronco cultivadas se diferencien en células germinales y somáticas.<sup>13,14</sup>

Esta investigación abre un derrotero diferente, asumiendo que los resultados de ella puedan aplicarse a CT de primates y humanos. En efecto, estas *stem-cells* cultivadas evolucionan hasta el estadio de blastocistos, cuyas células de la masa interna —a su vez— son fuente potencial de tejidos diferenciados, aptos para ser utilizados con fines terapéuticos.

¿Permitirá esta técnica superar el dilema ético que plantea la utilización de embriones humanos (remanentes de la fertilización asistida), para obtener CT totipotentes con plena capacidad de diferenciación? De ser confirmada, esta nueva técnica facilitaría las investigaciones en torno a la clonación con fines curativos o reparadores.

Desde la orilla de los intereses comerciales llegan noticias inquietantes: muchos investigadores que trabajan en el ámbito universitario —ajenos al interés crematístico— están gastando parte de su valioso tiempo consultando a juristas o respondiendo demandas legales de laboratorios privados, que reclaman para sí la propiedad de patentes y el uso exclusivo de procedimientos técnicos descubiertos tiempo atrás y que son pasos necesarios para proseguir con investigaciones de avanzada.<sup>13,14</sup>

Esta realidad estamos frente a una grave disyuntiva: ¿Qué uso se dará a ese, previsiblemente inmenso, caudal de conocimientos que deparará el futuro? Él podrá desplegarse como un abanico con fines benéficos, pero también con fines aviesos. Si ocurriera esta última e infortunada eventualidad, podría abrirse un espectro de malhadadas tentaciones: campañas con fines de eugene-

sia; acceso a la identidad más secreta de los individuos —v.gr.: su propensión a enfermedades, incluyendo las que son transmisibles hereditariamente—; regímenes políticos despóticos basados en el poder que otorgaría este conocimiento; discriminaciones que sufrirían seres humanos, identificados como potenciales discapacitados o vulnerables a enfermedades físicas y/o mentales; etc.. Sin dejar de mencionar que esta nueva Biomedicina de alto costo podría ser sencillamente inaccesible para una gran mayoría de pacientes. Es deplorable, además, que la investigación biotecnológica se haya desplazado del ámbito universitario al de corporaciones privadas cuya finalidad es el lucro. Esos centros de investigación de avanzada están ubicados en contados países, que adquirirían así poder adicional frente a los países subdesarrollados.

Todo indica, pues, que el desvelamiento del GH representa una verdadera 'caja de Pandora', ya que alberga el potencial de grandes beneficios así como de posibles daños para la Humanidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenthal N. General Principles of Molecular Biology. En: Molecular Basis of cardiovascular Diseases. Ed by W B Saunders & Co., Philadelphia, 1999.
2. Ridley M. Genoma. Ed. Grupo Santillana de Ediciones. México, 2001.
3. Joyce JF. RNA evolution and the origin of life. *Nature* 1989; 338: 217-24.
4. Unrau PJ, Bartel DP. RNA-catalysed nucleotide synthesis. *Nature* 1998; 395: 260-3.
5. Declaración de la UNESCO sobre el Genoma Humano. NN.UU., 1996.
6. Cibelli JB, Lanza RP, West MD. The first human cloned embryo. *Scientific Am* 2002; 287:55.
7. Subiría CR. Clonación: pros y contras. *Bol Acad Nac Med (set-dic 2002)*.
8. Arias-Stella J. Clonación, Biología, Medicina y Derechos Humanos. *FoJ Derm Per* 2002; 13: 55.
9. Marantz R. Pandora's Baby. *Sc American* 2003; 288:50.
10. Cloning claim is science-fiction, not science. *Letters in Science* 2003; 299: 344.
11. Misguided chromosomes foil primate cloning. Editorial. *Science* 2003; 300: 225.
12. Corrupted Clones. Nota aparecida en *Sc American* 2003; 288:19.
13. Stix G. Sign Here. *Sc American* 2003; 288: 22.
14. Palau A. Clonación Humana: ¿Bioética o Bioeconomía? *El Mundo*, Madrid 15/12/01.
15. Hübner K, Fuhrmann G, Christenson L, et al. Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science* 2003; 300:1251.