

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 20, No. 3 - Bogotá, D. C., Colombia - Septiembre, 2000

COMITE EDITORIAL

Elizabeth Castañeda, editora
Santiago Nicholls, editor
Carlos Arturo Hernández, coeditor
Jorge Boshell
Gerzain Rodríguez
Martha Renza

BIOMEDICA

La revista *Biomédica* del Instituto Nacional de Salud es una publicación trimestral, eminentemente científica.

Está amparada por la resolución número 003768 de 1981, emanada del Ministerio de Gobierno, y con tarifa postal reducida según resolución número 1128 del 5 de mayo de 1982.

Ninguna publicación, nacional o extranjera, podrá reproducir ni traducir sus artículos o sus resúmenes, sin previa autorización escrita del editor.

Ni la revista, ni el Instituto asumen responsabilidad alguna por los puntos de vista expresados por los autores.

La revista no publicará ningún tipo de propaganda comercial. Los nombres de equipos, materiales y productos manufacturados que eventualmente puedan mencionarse, no implican recomendación ni propaganda para su uso y sólo se mencionarán como identificación genérica.

La revista *Biomédica* forma parte del *Índice Nacional de Publicaciones Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas* de Colciencias y aparece reseñada en el índice de la *Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud* (LILACS), en el *Sistema de Información Bibliográfica Regional Andina* (SIBRA) y en *CAB Abstracts*, *Review of Medical and Veterinary Entomology*.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Avenida Calle 26 No. 51-60
Apartado aéreo 80334 y 80080
Zona 6, Bogotá, D.C., Colombia, S.A.
<http://www.ins.gov.co>

Editorial

El primer borrador del genoma humano: su significado y su contribución al desarrollo de la fisiología molecular

El presidente de Estados Unidos, Bill Clinton, y el primer ministro de Inglaterra, Tony Blair, anunciaron el 26 de junio de este año, la obtención del primer borrador de la secuencia de nucleótidos que constituyen el ácido desoxirribonucleico (ADN) humano. El anuncio de este logro simultáneo por parte de la compañía *Celera Genomics* y del consorcio internacional conocido como *Proyecto del genoma humano*, ha despertado el interés y la inquietud de la comunidad científica y de la sociedad en general porque representa uno de los retos científicos más grandes que se han emprendido. Junto con la obtención de la secuencia del genoma de varios organismos, constituye uno de los primeros y esenciales logros científicos y tecnológicos de las próximas décadas que deja entrever varios caminos para la investigación científica con trascendentales consecuencias biomédicas, biotecnológicas, sociales, éticas y legales y, por supuesto, profundas implicaciones económicas y políticas que, sin duda, afectarán el quehacer científico y la salud pública.

La posibilidad de conocer la información genética que subyace a la naturaleza humana ya ha generado varias preguntas en la sociedad mundial y nacional: ¿cuáles son los beneficios reales y potenciales?, ¿qué se espera de esa información?, ¿cuál es su impacto tecnológico?, ¿cuáles son las ventajas y desventajas de conocer la diversidad del genoma humano?, ¿cuál debe ser su uso en reproducción humana?, ¿se debe iniciar la construcción de bancos de ADN que almacenen la biodiversidad genómica del mundo?, ¿cuándo y qué información de los genomas puede ser patentada?, ¿cómo se garantizará la privacidad de la información genética? La comunidad científica y la sociedad discuten hoy éstas y otras preguntas en el contexto de desarrollos potenciales y de los ordenamientos jurídicos y éticos nacionales e internacionales (1-4), lo cual será tratado en otra oportunidad. Aquí se plantea cuál es el logro alcanzado hasta ahora, y cuál es su contribución y las implicaciones que tiene para el desarrollo de la fisiología y la medicina molecular.

Los centros de investigación liderados por Collins (1,5) y Venter (6,7) lograron obtener el primer borrador del genoma humano, lo que significa tener la secuencia de bases (adenina, timina, guanina y citosina) con una tasa de error de una base por cada mil. Se estima que, hasta la fecha, está secuenciado cerca de 97% de los 3.300 millones de pares de bases, de los cuales, aproximadamente 65% está ensamblado en forma ordenada, como secuencias continuas, en tanto que ya se publicó la secuencia definitiva de los cromosomas 22 (8) y 21 (9) del total de 23 pares en que está contenido el ADN humano. Se anticipa que la secuencia completa y definitiva se obtendrá antes del año 2003 (1,7), lo que significa tener secuenciadas todas las bases del genoma, ensambladas en forma continua y ordenadas, con una tasa de error de una base por cada diez mil, así como secuenciar regiones de ADN repetidas y llenar los espacios existentes sin secuenciar. Por consiguiente, el conocimiento de la secuencia del ADN humano que se tiene en la actualidad es útil principalmente para la comunidad científica y, en especial, para las instituciones dedicadas a la investigación biomédica, biotecnológica, antropológica y forense y a los estudios de la evolución humana.

En los próximos años, con la información de la secuencia del genoma humano, será posible identificar las regiones que codifican proteínas y la secuencia de aminoácidos en un orden particular; también se podrán deducir los genes expresados, se tendrá una mejor idea de cuántos genes existen lo cual facilitará el desarrollo de estudios detallados de la estructura de genes individuales, incluidos sus elementos reguladores, así como de la estructura y la evolución de familias multigénicas (5-10). El conocimiento de la secuencia de los genes permitirá postular la funcionalidad y la localización de algunas proteínas, facilitará el desarrollo de investigaciones que definan su ubicación, su función, su destino y su interacción con otras proteínas, así como el estudio de la diversidad de combinaciones posibles en los diferentes compartimentos celulares y en diferentes condiciones, como se comentó en esta revista (*Biomédica* 2000;20:5-7). Igualmente, permitirá incrementar las investigaciones orientadas a entender la función de secuencias que no codifican para proteínas, descifrar componentes genéticos de desórdenes complejos (diabetes, enfermedades cardíacas, cánceres comunes, desórdenes autoinmunes y psiquiátricos) que resultan de la interacción entre genes y ambiente (11). Será posible llevar a cabo nuevos estudios de la variación genética en la población humana y se proporcionarán las bases para el estudio de la susceptibilidad a enfermedades, la patogénesis y el desarrollo de nuevas aproximaciones preventivas y terapéuticas (1,7,11).

La secuencia y el ensamblaje del genoma humano es el inicio de lo que podría ser una revolución de la biología humana, cuyas implicaciones para la medicina sobrepasan el descubrimiento de los antibióticos y se homologa con la revolución industrial. Sin embargo, antes de que la información del genoma humano que se tiene hasta el momento pueda ser aplicada y tenga el impacto que de ella se espera en la práctica de la medicina, se requiere un gran esfuerzo investigador en diversas áreas de la biomedicina. Así, por ejemplo, en medicina de pronóstico, a través de la identificación de polimorfismos y alteraciones en la secuencia de genes específicos, se podrán diagnosticar enfermedades y se proporcionará información sobre la probabilidad de desarrollar una enfermedad en particular (1). En farmacogenómica, el conocimiento de los genes que estén involucrados en la predisposición y la progresión de enfermedades crónicas no transmisibles y en la susceptibilidad a algunas enfermedades virales y parasitarias, permitirá el diseño racional de drogas selectivas y específicas dirigidas a los objetivos moleculares, los genes y las proteínas implicadas, así como la determinación de la capacidad de respuesta a una droga y su relación con polimorfismos de nucleótidos (12,13). Finalmente, en terapia génica, se abren campo las investigaciones dirigidas a corregir alteraciones genéticas, adicionando, quitando o regulando genes responsables de una enfermedad (5,14). Los esfuerzos en estas áreas están en progreso, ya que la comunidad científica reconoce ampliamente que, además de conocer la secuencia, uno de los retos está en entender la función de los genes, la regulación genética y su participación en los procesos de salud-enfermedad.

Los efectos de la investigación del genoma humano sobre la práctica de la medicina en los siguientes diez años podrían sobreestimarse. En noviembre de 1999, en el volumen 19 de esta revista (*Biomédica* 1999;19:56-8), se señaló que tener la secuencia completa del ADN no significa comprenderlo (14). Se deben diseñar nuevas herramientas tecnológicas y conceptuales para manejar secuencias que incluyan

no sólo las aplicaciones de computador necesarias para encontrar genes en éstas, sino también herramientas que permitan, con base en los datos de esas secuencias, obtener información que contribuya al entendimiento de la biología de los organismos y que promueva una transición de la genómica estructural, es decir, el estudio de la secuencia, el ensamblaje y la cartografía física del genoma, hacia una genómica funcional, es decir, el estudio dirigido a revelar cómo los genes actúan en concierto para regular la célula, los órganos y el organismo completo (14, 15). Una primera aproximación sistemática al estudio de la función del genoma será el conocimiento de patrones de expresión de genes a escala genómica y del conjunto de proteínas expresadas (proteoma), que permitirá identificar y estudiar mecanismos moleculares que subyacen a un proceso fisiológico o a una enfermedad (14, 15). Sin embargo, pueden pasar varios años antes de que la aplicación de estos avances científicos se pueda generalizar para resolver problemas de salud pública.

La obtención de la secuencia completa del genoma es sólo una primera fase del desarrollo de la genómica, una ciencia joven, que tiene un largo camino por recorrer, ya que lo logrado hasta ahora con el primer borrador ha sido un primer paso hacia el conocimiento de la complejidad del genoma humano. El siguiente paso, y quizás la tarea más importante en la era postgenómica, será revelar cómo funciona el conjunto de genes y proteínas y qué cambios a escala molecular conducen a algunas enfermedades.

Luis A. Gómez, M.D., Ph.D.

Coordinador, Laboratorio de Fisiología Molecular
Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.

Referencias

1. **Collins FS.** Medical and societal consequences of the Human Genome Project. *N Engl J Med* 1999;341:28-37.
2. **Mehlman MJ.** The Human Genome Project and the courts. *Gene therapy and beyond. Judicature* 1999;83:140-9.
3. **Thomas SM, Davies ARW, Birtwistle NJ.** Ownership of the human genome. *Nature* 1996;380:387-8.
4. **Rothstein MA.** Protecting genetic privacy: why is it so hard to do. *Human Genome News* 1999;10:14-5.
5. **Collins FS.** New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. *Science* 1998;282:682-9.
6. **Broder S, Venter JC.** Sequencing the entire genomes of free-living organisms: the foundation of pharmacology in the new millennium. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:97-132.
7. **Venter JC, Adams MD, Sutton GG, Kerlavage AR, Smith HO, Hunkapiller M.** Shotgun sequencing of the human genome. *Science* 1998;280:1540.
8. **Dunham I, Shimizu N, Roe BA.** The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 1999;402:489-95.
9. **Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD.** The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000;405:311-9.
10. **Tatusov RL, Koonin EV, Lipman DJ.** A genomic perspective on protein families. *Science* 1997;278:631-7.
11. **Gómez LA.** El premio Nobel en fisiología o medicina de 1999: proyecciones de la investigación biomédica para los inicios del nuevo milenio. *Biomédica* 2000;20:5-7.
12. **Gómez LA.** Inducción y modulación farmacológica de la expresión genética: posible blanco de acción en medicina molecular. En: Toro G, Hernández CA, Raad J, editores. Instituto Nacional de Salud: 1917-1997 - Una historia, un compromiso. Bogotá, D.C., Colombia: Instituto Nacional de Salud; 1998. p.343-60.
13. **Lennon GG.** High-throughput gene expression analysis for drug discovery. *Drug Discov Today* 2000;5:59-66.
14. **Gómez LA.** Estudio de la función del genoma: un área de desarrollo estratégico. *Biomédica* 1999;19:56-8.
15. **McKusick VA.** Genomics: structural and functional studies of genomes. *Genomics* 1997;45:244-9.