

El mapa genético: Una nueva piedra Rosetta a descifrar en el siglo XXI

José Guillermo Sánchez León

E-mail: guillermo@usal.es <http://web.usal.es/guillermo/>

El pasado día 26 de junio Clinton rodeado por tres científicos anunciaba al Mundo la finalización del primer "borrador" del mapa genético humano. De los científicos dos representaban a los centros de investigación públicos y el tercero, Craig Venter, representaba a una empresa privada: Celera Genomic. Era el fin de una carrera de la que, aunque no se reconocía públicamente, Venter era el ganador.

Los medios de comunicación recogían la noticia refiriéndose a ella como uno de los grandes hitos de la Historia: "Comparable a la llegada del hombre a la Luna". La mayoría de estos medios sembraban inquietudes y esperanzas. Decían que el descubrimiento permitirá a los padres elegir a sus hijos con las características que deseen (fuertes, inteligentes, guapos, etc.) y que se podrá acabar con la mayoría de las enfermedades. Algunos iban mas lejos difundiendo aspectos muy negativos tales como que el mapa genético será utilizado por las empresas para seleccionar a sus empleados o que las compañías de seguro aceptarán o rechazarán a un asegurado en función del riesgo de padecer enfermedades. Se repetían titulares similares a los que hace un tiempo se dieron con la clonación de la oveja Dolly. Se trata de dos sucesos científicos muy diferentes, y sin embargo muchos medios de comunicación las confunden.

Voy a intentar aclarar algunos aspectos de la noticia y sus implicaciones: ¿Qué es el genoma

humano? ¿Puede modificarse a voluntad? ¿Existe un sólo genoma?.

En todas las células de los seres vivos existen unas estructuras denominadas cromosomas que como sabemos son los responsables de la herencia. Cada cromosoma está a su vez constituido por fragmentos denominados genes. Cada gen contiene la información necesaria para sintetizar un tipo de proteínaⁱ. Los genes están formados por moléculas de ADN (Acido dexoxiribonucleico).El ADN tiene forma de una doble espiralⁱⁱ enrollada, constituida por cuatro tipos de estructuras químicas denominadas "bases" conocidas por sus siglas: A, C, G y T. En consecuencia, un cromosoma es una secuenciaⁱⁱⁱ larguísima de estas cuatro letras, algo así como: AACAGTT Esto es aplicable a cualquier ser vivo desde una bacteria a un ser humano. Los individuos de una misma especie son prácticamente idénticos, tienen el mismo número de cromosomas, con una secuencia característica del ADN de cada cromosoma casi idéntica de unos individuos a otros.

La noticia de la finalización del mapa genético significa que ya se conoce^{iv} cual es la secuencia del ADN para cada uno de los 24 tipos de cromosomas^v que constituyen la especie humana.

Los datos suministrados por Venter de forma resumida son los siguientes: el genoma humano está formado por 3,12 miles de millones de bases. Algo así como.: AACTG hasta completar más de cien

millones de bases por cromosoma. Esta información se ha obtenido analizando los cromosomas de 5 individuos concretos pertenecientes a distintas razas - término impreciso que mantengo para simplificar el tema -. Se ha encontrado que las diferencias entre las secuencias genéticas de estos individuos^{vi} son como mucho el 0.2%. La conclusión es inmediata: las diferencias entre todos los seres humanos (color de piel, rubios o morenos, altos o bajos, guapos o feos) son nimias.

El código genético puede asemejarse a un conjunto de libros (uno por cromosoma) escrito con un abecedario de cuatro letras (A, C, G, T). Cada capítulo correspondería a un gen. El problema es que se trata de un libro sin numeración, y sin índice y, lo que es peor, los capítulos (donde acaba y finaliza la secuencia de un gen) no están diferenciados. Es como un libro sin comas, puntos, etc., en el que las letras se suceden unas tras otras de forma continua hasta completarlo. Todo el genoma humano es equivalente a una gran enciclopedia de 100 libros de 1000 páginas cada uno, o al contenido de un sólo disco DVD. Puede parecer mucho, pero me sorprende que en una simple estantería puedan almacenarse todas las instrucciones para construir un ser humano, al menos en su etapa como espermatozoide u óvulo. Podemos decir que en el momento actual disponemos de esta Enciclopedia. El problema es que desconocemos, salvo para un número reducidísimo de capítulos (genes), su significado. La situación es parecida a la que se encontró Champollion a principios del siglo XIX cuando observó en una piedra negra, llamada Rosetta, grabados una serie de símbolos cuyo significado desconocía. Se trataba de egipcio y consiguió descifrarlo. Esa es la labor que queda por

realizar. Se trata de saber cuántos genes tenemos, qué función tiene cada uno, como combinan unos con otros, y como deben modificarse para obtener el efecto deseado. Por ejemplo: como corregir la secuencia para evitar una enfermedad genética. La labor es enorme y tendrá ocupado a miles de científicos durante años.

Hasta el presente en el genoma humano se han identificado 40 000 genes y se cree que pueden llegar a existir hasta 100 000 genes. De los genes identificados de muy pocos se sabe cual es su función^{vii}. Se cree que de los 3 mil millones de bases secuenciadas sólo el 5% corresponde a genes, el resto probablemente no tenga utilidad alguna, tal vez sean fragmentos que el proceso evolutivo ha ido dejando sin función alguna. De los 100 libros que componen nuestra Enciclopedia solo el 5% son capítulos con sentido el resto serían fragmentos incoherentes. El conocimiento del significado de ese 5% de información útil nos abrirá nuevos horizontes. Además de identificar y evitar enfermedades genéticas permitirá establecer tratamientos médicos específicos para cada persona adecuados a sus características genéticas.

Naturalmente todo esto llevará tiempo, aunque estoy convencido que irá mucho más rápido de lo que se piensa. Este tipo de medicina en una primera etapa será cara y estará al alcance sólo de países ricos, como ya en el tratamiento contra el SIDA, que no está al alcance de los países donde más extendida está la enfermedad, los países africanos. Sin embargo, eso no debe evitar este tipo de investigaciones. Estoy convencido que la terapia genética seguirá un camino similar al de la Informática donde los precios, a igualdad de prestaciones, van cayendo en picado.

A modo de ejemplo voy a referirme a las expectativas que en cuanto coste y tiempo había cuando se inició el proyecto "Genoma Humano".

El proyecto se inició a finales de la década de los 80 por iniciativa del gobierno americano financiada con fondos públicos. Su objetivo era finalizar en el 2005 y el presupuesto se estimó en más de 3000 millones de dólares.

En 1995 uno de los científicos (Craig Venter) del proyecto lo abandonó y con capital privado creó una empresa: Celera Genomic^{viii}. Venter adoptó un método revolucionario llamado *Shotgun*, que se basa en trocear aleatoriamente el ADN en fragmentos y analizarlos. A continuación, por métodos estadísticos, se clasifican los resultados para recuperar la secuencia original. Algo así como trocear un libro, repartir los trozos entre distintos mecanógrafos para que cada uno transcriba su trozo a un ordenador y posteriormente programar el ordenador para que enlace los textos de los distintos fragmentos, como un *puzzle*, en el mismo orden en el que estaban en el libro original. Para ello Venter ha necesitado 800 potentes computadoras. La secuenciación la empezó en septiembre del año pasado y la acaba de finalizar en junio. En menos de 9 meses ha conseguido ganarle la carrera a los grupos financiados por fondos públicos y a un coste mucho menor. Ni que decir tiene que esto ha sentado bastante mal. Se ha dicho que Venter quiere que el genoma se pueda patentar. Él aclara que pretende patentar los genes cuyas funciones se descubran y que durante un tiempo quienes desarrollen medicamentos utilizando esa información paguen por ello. Esto puede ser poco popular, sin embargo hemos de preguntarnos:

¿Es preferible tener gratis (realmente el precio se paga vía impuestos) la información de determinados genes dentro de 20 años, o es mejor tenerla dentro de un año pagándole a las empresas privadas que la consigan?. Naturalmente las leyes deberán conciliar ambas posturas garantizando que las empresas que se gasten su dinero tengan forma de recuperarlo y asegurando que la información está disponible para todos.

Finalmente quiero referirme a la posibilidad de que la manipulación se aplique no sólo para evitar enfermedades, sino que se utilice para fabricar individuos a voluntad, a modo de la famosa novela de Aldoux Huxley: "Un mundo feliz" o para seleccionar a los mejor dotados genéticamente como se describe en la película "Gattaca". Algo de esto será posible y deberán ser las leyes quienes se encarguen de evitar usos indebidos. En cualquier caso, las noticias sobre que se podrán hacer Hitlers en serie y cosas parecidas son a todas luces erróneas. Las características somáticas de los individuos tales como el color del cabello, el color de la piel, etc normalmente son consecuencia de la intervención combinada de varios genes. Es decir: para actuar sobre una característica concreta habría que saber lo que hay que modificar en varios genes. Las combinaciones posibles con 100 000 genes, cada uno con miles de bases, son inmensas. Probablemente algunos caracteres concretos podrán manipularse a voluntad pero fabricar individuos entra en el campo de la fantasía.

La genética sólo nos configura parcialmente; otra parte, no menos importante, está condicionada por el ambiente en el que nos desarrollamos, principalmente durante los primeros

años. Las facultades que consideramos más elevadas (el talento, la creatividad, etc.) probablemente sean debidas a una confluencia simultanea de numerosos factores genéticos y ambientales imposibles de controlar. Dicen que una bella, pero poco lúcida, actriz le comentó a un premio Nobel que de un cruce entre ella y él saldría un individuo bello e

inteligente, a lo que el premio Nobel le respondió: ¿y si sale con su inteligencia y mi físico?.

En los próximos años viviremos una evolución de la genética vertiginosa que nos deparará descubrimientos espectaculares. El camino no está exento de riesgos pero merecerá la pena recorrerlo.

ⁱ Las proteínas son los auténticos ladrillos con los que estamos constituidos los seres vivos. Entre otras cosas las proteínas son los constituyentes de los enzimas, catalizadores de las reacciones químicas en las células.

ⁱⁱ La estructura del ADN es conocida desde que en 1950 un bioquímico estadounidense (Watson) y un físico inglés (Crick) publicaron un memorable artículo en el que describían la estructura del ADN que supuso el fin de una endiablada carrera entre dos grupos de investigación: Watson-Crick contra Pauling (dos veces Premio Nobel) y su grupo. Una situación parecida acaba de producirse en la definición del mapa genético.

ⁱⁱⁱ El ADN realmente es un doblete en el que a cada base de tipo A (Adenina) le corresponde una base de tipo T (Timina) y a cada base G (Guanina) otra C (Citosina). Por ejemplo: la fórmula de una molécula de ADN podría ser:

AACAGTT ...

TTGTCAA ...

^{iv} Realmente se ha "mapeado" algo mas del 99% y una proporción menor se ha "secuenciado". De hecho un mapa genético válido para todas las personas no existe, cada individuo tiene su propio mapa pero somos casi idénticos: poseemos en común el 99.8%. Para evitar estas precisiones la noticia se presenta como la finalización del primer "borrador" del mapa genético.

^v Los seres humanos estamos formados por 23 pares de cromosomas, siendo uno de ellos diferente en el hombre y en la mujer, por eso hablamos de 24 tipos de cromosomas.

^{vi} A nivel genético nuestras diferencias con especies próximas son escasas, menor del 2% con los monos. Con otras especies (incluidas moscas, bacterias, ratas, etc.) las diferencias son mayores pero con todas poseemos elementos comunes. Esto confirma que los seres vivos tenemos un origen común o que los procesos por los que se origina la vida son comunes, al menos en la Tierra.

^{vii} Se ha identificado el origen genético de unas pocas enfermedades (fibrosis quística, hemocromatosis, etc.) pero hay evidencias de que probablemente tengan causa genética unas 6000 enfermedades conocidas.

^{viii} En <http://www.celera.com> puede encontrarse una magnífica exposición con gráficos animados del método empleado en la secuenciación. Asimismo al precio de suscripción de una revista puede tenerse acceso a la secuencia del genoma humano.