



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

El genoma humano. Límites y perspectivas en el avance de la medicina

A. Pardo

Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. México.

Introducción

El 14 de abril de 2003, el Consorcio Internacional para la Secuenciación del Genoma Humano anunció haber completado su tarea. El esclarecimiento, con una fiabilidad del 99,99%, del orden apropiado en que se encuentran las bases citosina (C), timina (T), adenina (A) y guanina (G) en las regiones que contienen genes en el ADN ha alcanzado el 99% de la euromatina. Se considera que esto es lo máximo que puede lograrse con la tecnología actual y ahora sólo falta secuenciar otras regiones que son más difíciles, ya que incluyen cerca de 400 fragmentos de ADN muy repetitivo además de los centromeros, que son estructuras que dividen a los cromosomas.

El consorcio que formó parte del Proyecto del Genoma Humano (PGH) incluyó 20 centros pertenecientes a 6 países –EE.UU., Gran Bretaña, China, Francia, Alemania y Japón– y eligió el mes de abril del presente año para anunciar la culminación de la empresa como homenaje al 50 aniversario del descubrimiento de la estructura de doble hélice del ADN, publicado por Watson y Crick¹ en abril de 1953.

Los objetivos iniciales del PGH se cumplieron 2 años antes de lo esperado y actualmente, además de disponer de la secuencia pulida del genoma humano, accesible a todos de forma gratuita, se ha logrado el desarrollo de un conjunto de nuevas tecnologías, se han generado mapas genéticos de genomas de varios organismos y se ha acoplado un programa de investigación científica con un programa paralelo de bioética. Es interesante hacer notar además que el desarrollo de la tecnología permitió que este resultado se lograra a un coste menor del originalmente esperado, ya que se calculaba que se secuenciarían 500 Mb por año, con un coste de 0,25 dólares por base terminada, y finalmente fueron 1.400 Mb por año a 0,09 dólares por base.

La magnitud del PGH ha aportado además enseñanzas acerca de la organización y conducción de grandes proyectos de colaboración internacional que seguramente serán de utilidad para la realización de otros proyectos a gran escala.

¿Cómo se generó este proyecto? ¿Qué enseñanzas generales ha aportado hasta ahora? ¿Cómo influirá en la medicina? ¿Qué perspectivas, esperanzas y temores genera? ¿A qué problemas éticos nos enfrenta? Éstos son algunos de los aspectos generales que en este artículo se tratará de analizar.

¿Qué es el genoma humano y cuándo se forjó la idea de secuenciarlo?

El genoma contiene el conjunto de genes y cada gen es un segmento de la doble hélice de ADN que contiene la receta para hacer una cadena polipeptídica en una proteína. Una proteína puede contener una sola cadena polipeptídica, como en el caso de la insulina, y por lo tanto un solo gen codificará para esta proteína, o bien más de una cadena, como en el caso de la hemoglobina, con lo cual esta proteína estará codificada por más de un gen. En el organismo humano existen alrededor de 100 billones de células y cada una de éstas contiene el genoma completo. Este genoma se encuentra en 23 pares de cromosomas en el núcleo celular, donde se empaquetan alrededor de 1,8 m de ADN que contiene aproximadamente 3.000 millones de pares de bases. El código genético utiliza grupos de 3 bases de ADN para especificar los aminoácidos que constituyen las cadenas polipeptídicas de proteínas, actores principales en las obras de la vida.

Uno de los primeros genomas que se secuenció por completo fue el del virus del simio 40 (SV40), que contiene 5.226 nucleótidos². En los inicios de la década de 1980 se habían completado secuenciaciones de genomas virales que contenían más de 100.000 bases, y esto permitió en esa época plantearse como posible objetivo la secuenciación de los genomas bacterianos que contienen más de un 1.000.000 de bases.

Cuando a mediados de los años ochenta empieza a concebirse la idea de secuenciar el genoma humano, ésta parecía poco realista con la tecnología de que se disponía en ese momento. Sin embargo, después de varias reuniones preparatorias, el 1 de octubre de 1990 los National Institutes of Health y el Departamento de Energía de EE.UU. oficializan el inicio del programa de secuenciación del genoma humano y nombran a James Watson (el mismo de Watson y Crick) director del recién creado Centro Nacional de Investigación del Geno-

Correspondencia: A. Pardo.
Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México.
Ciudad Universitaria, s/n. 04510 Del Coyoacán. México DF. México.
Correo electrónico: aps@hp.fcencias.unam

Recibido: 26-8-2003; aceptado para su publicación: 9-9-2003.

ma Humano. Se crea entonces el consorcio público llamado Proyecto del Genoma Humano, el cual anuncia un plan a 15 años (de 1990 a 2005) con los siguientes objetivos: *a)* determinar la secuencia completa de nucleótidos del ADN humano y localizar los genes estimados 50.000 a 100.000; *b)* construir mapas físicos y genéticos; *c)* analizar genomas de organismos usados como sistemas modelo en investigación (p. ej., el ratón); *d)* desarrollar nuevas tecnologías, y *e)* analizar y debatir las implicaciones éticas y legales tanto para los individuos como para la sociedad.

Los intereses públicos frente a los privados

Uno de los obstáculos que planteaba el empalme correcto del orden de las bases en el genoma humano era que aproximadamente el 50% del ADN es altamente repetitivo. Esto hizo que la estrategia del PGH consistiera en secuenciar ADN cuya localización en los cromosomas ya se conocía³. Sin embargo, esta estrategia fue puesta en jaque en 1998 por J. Craig Venter y su equipo, quienes acababan de fundar una compañía privada llamada Celera Genomics y, basándose en recientes avances de tecnología, propusieron una estrategia alternativa que consistía en cortar el genoma en pequeños fragmentos y usar un ordenador para reensamblar las secuencias de los extremos que se traslapan. Con estas innovaciones, este consorcio privado declaró que secuenciaría el genoma humano en 3 años, esto es, lo tendría terminado para 2001. Indudablemente esto ejerció una fuerte presión sobre el grupo público del PGH, encabezado desde 1992 por Francis S. Collins, y además generó el temor de que una compañía privada pudiera controlar gran parte del genoma humano a través de patentes. Después de algunos intentos infructuosos para que ambos grupos colaboraran, se llegó al acuerdo de publicar simultáneamente en febrero de 2001 un primer borrador del genoma humano, borrador que no tenía el grado de precisión del actual. Así, en febrero de 2001 el consorcio del PGH publicó sus resultados en *Nature*⁴, y Celera hizo lo propio en *Science*⁵.

En este último año se han corroborado las secuencias con un mayor grado de fiabilidad y, como ya se ha mencionado, en abril de 2003, con la secuencia prácticamente completa, el consorcio del PGH declaró concluida la tarea^{6,7}.

Hallazgos y sorpresas

El número de genes en el genoma humano

Una de las sorpresas que arrojó la secuenciación del genoma humano fue que el número aproximado de genes que contiene es de sólo 30.000, y debemos recordar que por el tamaño del genoma se había previsto que la cifra se situaría entre 50.000 y 100.000.

En los organismos simples, tales como las levaduras, el número de genes se correlaciona directamente con el tamaño del genoma porque la mayoría de la información de este genoma codifica claramente para proteínas y los genes individuales tienen un comienzo definido y un claro final de término y salida del ARN mensajero.

Parecía natural, pues, que a mayor complejidad del organismo aumentara el número de genes. Sin embargo, la secuenciación del genoma de otros organismos mostró hallazgos inesperados; por ejemplo *Drosophila melanogaster*, la mosca de la fruta, tiene aproximadamente 13.500 genes, número menor que un organismo relativamente más simple como la lombriz de tierra, *Caenorhabditis elegans*, que tiene 18.500, o que la planta de la mostaza, *Arabidopsis thaliana*, que cuenta con 28.000 genes aproximadamente⁸⁻¹⁰. Resulta, pues, que el genoma humano contiene sólo aproximadamente 2.000 genes más que *Arabidopsis*, aunque evidentemente su grado de complejidad biológica es mayor.

Así pues, hemos aprendido que en el genoma humano los genes son pocos y además están muy alejados entre sí; en este sentido, se ha calculado que la densidad de genes en el humano es de alrededor de 12 genes por 1.000.000 de bases, mientras que en *Drosophila* es de 117 por 1.000.000 de bases y en *Arabidopsis* de 221 por 1.000.000.

Es importante hacer notar que los genes en el ADN humano, como en el de la mayoría de los eucariontes, están altamente fragmentados; es decir, para hacer una proteína no se leen todas las bases desde el inicio al fin del gen. El ADN en los genes contiene regiones codificantes denominadas exones, interrumpidas por largas secuencias no codificantes llamadas intrones (regiones intergénicas). Estas regiones se cortan durante el procesamiento del ARN mensajero y así resulta que éste es mucho más corto que la secuencia original del ADN de la que proviene. Además, relacionado con este procesamiento (*splicing*), se puede generar más de un producto proteico diferente a partir de un solo gen. Por ejemplo, se ha comunicado que, en los cromosomas humanos 14 y 22, alrededor del 54 al 59% de los genes presenta procesamiento y empalme alternativo; o sea, que los exones se combinan de diferente manera y por lo tanto dan como resultado diversas variaciones de proteínas^{4,5}. Esto significa que el número y la variedad de proteínas que tendrá el organismo no dependen solamente del número de genes en el genoma, sino de la manera en que se usan estos genes.

Otra pregunta importante que suscitaron los resultados del PGH fue la siguiente: si sólo del 1 al 2% de las bases que existen en el genoma humano codifican para proteínas, ¿qué es entonces el resto? Una parte equivalente de la porción no codificante del genoma contiene probablemente la mayor parte de la información reguladora que controla la expresión de los genes, como es el caso de los llamados promotores, que son regiones que se encuentran antecediendo el inicio del gen. Otra parte del genoma está constituida por muchos otros elementos que funcionan determinando la dinámica de los cromosomas, como es el caso de los centrómeros y los telómeros, y otra gran parte está formada por secuencias altamente repetitivas en el ADN de cuya función poco se sabe.

¿Por qué hay en el genoma humano tantas secuencias repetitivas que los genomas de invertebrados no presentan? Muchas secuencias parecen haberse originado como resultado del movimiento de elementos genéticos llama-

dos transposones, que son segmentos de ADN que pueden moverse de una posición a otra en el genoma. De esta forma, se ha planteado que muchos de los cambios que aparecen en la evolución de vertebrados pudieron haberse originado a partir de elementos transposones que saltaron a regiones reguladoras y modificaron así el patrón de expresión de los genes.

Es importante señalar que la secuenciación de los genomas es una herramienta que permite reconstruir la historia de cientos de millones de años de evolución marcados por mutaciones, procesos de intercambio y rearrreglo de secuencias que han contribuido a la formación de nuevas especies o que han dado origen a nuevos genes. Armar estos rompecabezas y poner las piezas en su lugar constituye un gran desafío, ya que aun en las secuencias que no codifican para genes y que se han considerado "basura" en cada cromosoma descansan pistas sobre nuestra historia. Así, por ejemplo, se han derivado aspectos muy interesantes de la secuenciación completa del cromosoma Y, determinante del sexo, que ha suscitado gran interés en genetistas y biólogos estudiosos de la evolución y que a continuación se reseña a grandes rasgos¹¹.

El cromosoma Y

Los 2 cromosomas humanos de sexo, X e Y, se originaron hace varios cientos de millones de años del mismo autosoma ancestral, pero divergieron en secuencias durante la evolución, lo que ha hecho que actualmente sólo en cada región terminal del cromosoma Y todavía existan regiones idénticas al cromosoma X que permiten la recombinación en estas regiones entre ambos cromosomas. Sin embargo, más del 95% del moderno cromosoma Y tiene regiones específicas que no tienen equivalentes con los que recombinarse en otro cromosoma durante la producción del esperma y son un raro ejemplo de persistencia en ausencia de recombinación sexual. Estas regiones contienen genes que codifican específicamente para proteínas testiculares, además de secuencias altamente repetitivas que, probablemente porque no se comprenden, se han considerado como "basura" y no funcionales. Con la secuenciación completa de estas regiones se ha encontrado que algunas de éstas son secuencias palindrómicas (como la frase "Anita lava la tina"), es decir, que se leen igual de izquierda a derecha, o a la inversa, en ambas hebras de la doble hélice del ADN, y se ha hipotetizado que la recombinación X-Y se ha sustituido por una recombinación entre los brazos donde se encuentran las regiones palindrómicas en el cromosoma¹². En este contexto el cromosoma Y revela un alto poder de autopreservación y ha utilizado estrategias evolutivas para sobrevivir en ausencia de recombinación con otro cromosoma homólogo.

Genómica y salud

Probablemente una de las expectativas más grandes que ha generado la secuenciación del genoma humano ha sido la esperanza de que este conocimiento beneficie al ser humano a través de su aplicación médica. La

comprensión del papel que desempeñan factores genéticos en la salud humana y en la enfermedad permitirá adoptar un mejor enfoque en la prevención, diagnóstico y tratamiento de los procesos patológicos. Se piensa que la ciencia genómica pronto podrá revelar los misterios de factores hereditarios asociados a enfermedades del corazón, cáncer, diabetes, esquizofrenia y muchos otros procesos crónico-degenerativos, y proveerá de un mejor entendimiento de los factores genéticos que influyen en la susceptibilidad y/o respuesta a varias enfermedades infecciosas. La genómica encierra la promesa del desarrollo de una medicina individualizada y el manejo de ésta para cada perfil genético.

Uno de los desafíos en el análisis de la influencia de la genética en el desarrollo de ciertas enfermedades pasa por conocer si el responsable de una determinada enfermedad es un solo gen o la interacciones de varios de ellos, y además entender cómo influye el ambiente en la expresión de tales interacciones.

Son relativamente pocas las enfermedades conocidas en las que se asocia la mutación en un solo gen con la enfermedad, y entre ellas están la anemia de células falciformes y la fibrosis quística. Por ejemplo, en el caso de la fibrosis quística se han caracterizado más de 900 mutaciones diferentes que afectan la función de la proteína para la que codifica. En las células normales, la proteína para la que codifica este gen actúa como un canal que permite a las células liberar cloro y otros iones. En personas con fibrosis quística esta proteína tiene la secuencia mutada, la proteína es defectuosa y las células no liberan cloro, lo que provoca un desequilibrio de sales que se refleja, entre otros efectos, en la producción de una mucosidad espesa que obstruye las vías aéreas y conduce a infecciones¹³.

Sin embargo, la mayoría de las enfermedades humanas y las respuestas variables que los individuos presentan a los agentes farmacológicos tienen un origen más complejo que comprende la interrelación entre múltiples factores genéticos, como son los genes y sus productos, las proteínas, y factores no genéticos, como es la influencia del ambiente.

A pesar de que todos los individuos comparten secuencias genómicas que son iguales en un 99,9%, cada persona tiene un genoma único. Es el 0,1% restante el responsable de la diversidad genética entre los individuos. Muchas diferencias se deben a sustituciones de un solo par de bases en un gen. Los SNP (sigla de *single nucleotide polymorphisms*) son polimorfismos de un gen que ocurren por variaciones en una letra (nucleótido) de la secuencia del ADN, por ejemplo, "CTA" por "CCA". Los SNP contribuyen a las diferencias entre los individuos. La mayoría de estos polimorfismos no tiene ningún efecto, otros causan ligeras diferencias en algunas características irrelevantes (para la salud), como la apariencia, mientras que otros pueden incrementar o disminuir el riesgo para desarrollar ciertas enfermedades.

En el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, hoy sabemos que no todos los individuos expuestos al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 se infectan, y que entre los individuos que se infectan el período de reconversión a sida es altamente variable. Algu-

nos pacientes pueden desarrollar la enfermedad en 3 años, mientras que otros permanecen asintomáticos durante más de 15 años. Las razones para estas diferencias no se conocen por completo, pero recientemente se ha encontrado que factores genéticos desempeñan un papel muy importante en la transmisión del virus y en la progresión de la enfermedad. El virus de la inmunodeficiencia humana necesita 2 correceptores en la superficie de la célula del huésped para que se una de manera eficiente y posteriormente la infecte. El primero es el CD4, el receptor clave de los linfocitos T facilitadores, y el segundo está constituido por alguno de los miembros de la familia de los receptores de quimiocinas; particularmente el CCR5 es uno de los principales correceptores usados por el virus para penetrar en macrófagos y linfocitos T, y de esta manera el CCR5 desempeña un papel crítico en la patogenia del sida. En este contexto, diversos estudios han demostrado que el alelo polimórfico CCR5-Delta32 (que presenta una deleción de 32 pares de bases) tiene un fuerte efecto protector sobre la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana¹⁴.

Probablemente se producirán hallazgos similares en otras enfermedades y así, en el futuro, sabremos por qué no todos los fumadores desarrollan enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer pulmonar, por qué no todos los sujetos expuestos a antígenos aviarios desarrollan neumonitis por hipersensibilidad, etc.

Ya se ha empezado a establecer un catálogo de las variantes comunes de la población humana, que incluye SNP, pequeñas deleciones e inserciones en el ADN codificante y otras diferencias estructurales; parte de este catálogo está disponible al público¹⁵.

Por otro lado, es importante señalar que el conjunto de SNP cercanos en un mismo cromosoma se heredan en bloques. A este patrón de SNP en un bloque se le conoce como haplotipo y algunos SNP pueden utilizarse como marcadores para identificar los haplotipos en un bloque.

La elucidación del genoma humano completo ha generado la idea de un nuevo proyecto para desarrollar un mapa de haplotipos del genoma humano llamado HapMap¹⁶. El HapMap es un mapa de estos bloques de haplotipos, y los SNP específicos que identifican a estos haplotipos se llaman SNP marcadores (*tags*). El Proyecto Internacional HapMap se formó en 2002 y será fundamental para examinar el genoma en relación con los fenotipos, así como una herramienta que permitirá a los investigadores encontrar genes y variaciones genéticas que afectan la salud y la enfermedad.

Además de su uso para analizar las asociaciones genéticas con la enfermedad, el HapMap será un recurso poderoso para estudiar los factores genéticos que contribuyen a la variación individual en la respuesta a factores ambientales, a la diferente susceptibilidad a infecciones y a la efectividad de la respuesta, así como a las reacciones adversas a fármacos y vacunas. Usando sólo los SNP marcadores los investigadores serán capaces de encontrar regiones en los cromosomas que tienen diferentes distribuciones de haplotipos en 2 grupos de personas, aquellos que, por ejemplo, padecen una enferme-

dad y aquellos que no la tienen. Esto además podrá permitir el desarrollo de pruebas que predigan qué medicamentos o vacunas podrían ser más efectivos en individuos con genotipos particulares para los genes que afectan el metabolismo de esos fármacos.

Análisis funcional del genoma

La secuenciación completa del genoma de un organismo es sólo el inicio para entender su biología. Todavía falta identificar todos los genes y conocer la función de los productos expresados por esos genes, o sea, los ARN funcionales y las proteínas. La genómica funcional se basa en la premisa del dogma central de la genética molecular que señala que las secuencias del ADN se usan como templados para la síntesis de ARN y ese ARN se usa subsecuentemente como templado para la síntesis de proteínas¹⁷. Además, todavía queda por analizar y entender las regiones reguladoras no codificantes y otros elementos funcionales de los genomas humano y de otros organismos. A tal fin se ha generado el proyecto llamado ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements), que persigue la identificación y localización precisa de todos los genes que codifican para proteínas y no proteínas, la identificación de otros elementos funcionales codificados por las secuencias de DNA, tales como promotores y otras secuencias transcripcionales reguladoras, además de determinantes de la estructura y función de cromosomas, tales como orígenes de replicación. Se pretende tener una enciclopedia comprensiva de estos aspectos para entender mejor la biología humana, predecir riesgos potenciales y estimular el desarrollo de nuevas terapias para prevenir y tratar las enfermedades.

Por lo tanto, se ha señalado que la base para entender el genoma de un mamífero es caracterizar la parte que se transcribe, o sea, el transcriptoma, así como conocer qué proteínas codifica, lo que se ha denominado el proteoma.

En este contexto, se han desarrollado muchas tecnologías para estudiar la genómica funcional y entre ellas destaca la que se conoce como microconjuntos de cADN (*microarrays*) o chip de ADN, que se utiliza ampliamente y responde a la necesidad de explorar los perfiles de expresión de miles de genes simultáneamente^{18,19}.

Esta tecnología se ha aplicado para tratar de comprender mecanismos moleculares de varias enfermedades como, por ejemplo, la fibrosis pulmonar. La fibrosis pulmonar idiopática pertenece a las llamadas neumonías intersticiales idiopáticas y se caracteriza por una relativamente rápida destrucción del parénquima pulmonar y, en consecuencia, aproximadamente el 50% de los enfermos muere en los primeros 3 años²⁰. En un estudio reciente se analizaron muestras de biopsias pulmonares de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y pulmones normales usando esta técnica de microconjuntos de oligonucleótidos²¹. Se demostró que el patrón de genes distingue claramente los pulmones normales de los fibróticos y que muchos de los genes que estaban significativamente aumentados en los pulmones fibróticos

cos codificaban para proteínas asociadas a la matriz extracelular y para las enzimas responsables de su recambio. Este estudio, al igual que otros sobre diversos procesos patológicos, ilustra el poder del análisis global de la expresión de genes para tratar de identificar caminos moleculares implicados en enfermedades²².

La identificación de distintos grupos de genes involucrados en los procesos patogénicos de las enfermedades humanas permitirá además descubrir nuevos blancos moleculares para intervenir en su eventual tratamiento.

Por ejemplo, recientemente hemos encontrado en la neumonitis por hipersensibilidad, una enfermedad pulmonar inflamatoria caracterizada por una alveolitis linfocítica, la expresión exagerada de una quimiocina derivada de células dendríticas llamada CCL18. Esta quimiocina es un fuerte atrayente de linfocitos T, y al menos teóricamente su bloqueo terapéutico podría disminuir la infiltración de linfocitos que caracteriza a esta enfermedad²³.

Otras tecnologías genómicas incluyen la toxicogenómica, que se dedica al estudio de las bases genéticas de la respuesta de un individuo a factores del ambiente tales como fármacos o contaminantes, y la farmacogenómica, que contempla el diseño de medicamentos específicos dirigidos a caminos metabólicos precisos y diseñados para aspectos patogénicos específicos. En términos generales, las ciencias genómicas se han definido como aquellas en las que se estudian los genes, sus productos y sus interacciones.

Bioética

Uno de los objetivos del PGH desde sus inicios fue la creación de un programa que analizara sus implicaciones éticas, legales y sociales (Etical, Legal and Social Implications, ELSI). En este contexto, la UNESCO creó el Comité Internacional de Bioética y en 1997 publicó una declaración que señala: "Reconociendo que la investigación sobre el genoma humano y sus aplicaciones abre amplias perspectivas para la salud de los individuos y de la humanidad, pero subrayando que dicha investigación debe respetar plenamente la dignidad, la libertad y los derechos humanos, así como prohibir toda forma de discriminación basada en características genéticas, proclama los siguientes principios y adopta la presente declaración...".

Los capítulos de dicha declaración²⁴ abarcan los siguientes temas: *a)* dignidad humana y genoma humano; *b)* derechos de los individuos; *c)* investigación sobre el genoma humano; *d)* condiciones para las actividades científicas; *e)* solidaridad y cooperación internacional, y *f)* promoción e implementación de la declaración. El artículo 1 de esta declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos señala: "El genoma humano sustenta la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana, así como el reconocimiento de su dignidad y diversidad inherente. En un sentido simbólico es la herencia de la humanidad".

Las aplicaciones médicas del conocimiento generado por la genética deben respetar los principios generales de la ética médica: *a)* la beneficiencia, entendida como

hacer el bien a los individuos y a las familias; *b)* la no maleficencia (no hacer daño); *c)* el respeto a la autonomía, esto es, ofrecer autonomía de decisión después de proporcionar la información, y *d)* la justicia individual y social.

La información genética queda reservada al individuo y exige por parte de las instituciones y de las autoridades el deber de no intromisión sin su previo consentimiento. Sin embargo, existen algunas razones relevantes que podrían justificar la intervención del Estado, como serían, por ejemplo, las relacionadas con la salud pública, o bien por solicitud fundada de una autoridad en investigación judicial.

Cómo establecer los límites entre lo permitido y lo prohibido, o entre la privacidad y responsabilidad frente a terceros, o aspectos como la privacidad y justicia en el uso de la interpretación genética, la no discriminación, discernir entre las cosas que individualmente preferimos no saber y lo que familiar o socialmente estamos comprometidos a mostrar, son temas de discusión y análisis que los comités éticos correspondientes en los diferentes países deberán debatir y de los que deberán informar a los correspondientes legisladores.

Íntimamente relacionado con estos aspectos éticos está el problema de la privatización de los conocimientos y la emisión de patentes. Por ejemplo, apenas se hubo terminado de leer el último nucleótido en el código genético del Coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo grave cuando ya había comenzado la carrera para pelear por los derechos intelectuales sobre la secuencia. En manos privadas, una patente sobre la secuencia viral podría retrasar o encarecer el desarrollo de pruebas diagnósticas y el tratamiento de una determinada enfermedad. Esto ha generado preocupación entre investigadores biomédicos, que temen que patentes amplias sobre secuencias genéticas afecten el desarrollo de la investigación en universidades e instituciones públicas y perjudiquen las estrategias futuras de salud pública. Por ejemplo, en el caso de la prueba predictiva del cáncer de mama de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, el Instituto Curie de París ha estado luchando por el derecho de continuar analizando estos genes a una tercera parte del precio que cobra la compañía genómica Myriad Genomics (UTA), que ganó una patente europea sobre estos genes en 2001.

Perspectivas de futuro

La biología molecular ha prometido implícitamente transformar la medicina a través de la comprensión íntima de los mecanismos de la vida. En la medida que los procesos moleculares de las enfermedades se aclaren, seremos capaces de prevenirlas en muchos casos o de diseñar una cura adecuada en otros y de individualizar los tratamientos para ellas. Las pruebas genéticas podrán ser capaces de predecir la susceptibilidad individual a la enfermedad, y el diagnóstico de muchos procesos patológicos será mucho más detallado y específico que ahora. Se diseñarán nuevos fármacos derivados de un entendimiento molecular de las enfermedades comunes como la diabetes o la hipertensión arterial sistémica, y éstas

podrán tratarse enfocando blancos moleculares específicos. En enfermedades como el cáncer, por ejemplo, los fármacos podrán adaptarse a la respuesta específica del paciente y, dentro de décadas, muchas enfermedades potenciales podrán curarse a nivel molecular antes de que se manifiesten.

Probablemente todos estos cambios no se producirán en un futuro inmediato. Se tardará mucho tiempo en entender el genoma humano, el libro de nuestra especie, que contiene 23 capítulos llamados cromosomas, cada uno de los cuales contiene miles de historias llamadas genes, las cuales tienen párrafos llamados exones, interrumpidos por mensajes todavía sin sentido llamados intrones; a su vez, los párrafos contienen palabras llamadas codones, escritas en letras llamadas bases.

Es indudable que el acceso a la secuencia del genoma modificará progresivamente y cada vez con mayor fuerza la práctica de la medicina en las próximas décadas, y en este contexto es imprescindible que se incorporen desde ahora estos conocimientos y tecnologías a la educación pública y profesional; esto es una prioridad y hay que empezar hoy.

Prometeo robó el fuego a los dioses para el beneficio del ser humano; de nosotros depende que este nuevo conocimiento "prometeico" arroje luz sobre muchos de los misterios de la biología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. *Nature* 1953;171:737-8.
2. Reddy VB, Thimmappaya B, Dhar R, Subramanian KN, Zain BS, Pan J, et al. The genome of simian virus 40. *Science* 1978;200:494-502.
3. Watson JD. The Human Genome Project: past, present, and future. *Science* 1990;248:44-9.
4. The International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
5. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
6. Coolins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guter MS. A vision for the future of genomics research. A blueprint for the genomic era. *Nature* 2003;422:835-47.
7. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Human genome sequencing Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/>
8. Adams MD, Celniker SE, Holt RA, Evans CA, Gocayne JD, Amanatides PG, et al. The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 2000;287:2185-95.
9. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. The *C. elegans* Sequencing Consortium. *Science* 1998;282:2012-8.
10. Tabata S, Kaneko T, Nakamura Y, Kotani H, Kato T, Asamizu E, et al. Sequence and analysis of chromosome 5 of the plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 2000;408: 823-6.
11. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003; 423:825-37.
12. Rozen S, Skaletsky H, Marszalek JD, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH, et al. Abundant gene conversion between arms of palindromes in human and ape Y chromosomes. *Nature* 2003;423:873-6.
13. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-73.
14. Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, Ashton LJ, Benfield TL, Buchbinder SP, et al. International meta-analysis of HIV host genetics. Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: an international meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2001;135:782-95.
15. NCBI. Single nucleotide polymorphism. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>
16. Disponible en: <http://genome.gov/Pages/Research/HapMap>
17. National Human Genome Research Institute. Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature* 1970;227:561-3.
18. Petricoin EF III, Hackett JL, Lesko LJ, Puri RK, Gutman SI, Chumakov K, et al. Medical applications of microarray technologies: a regulatory science perspective. *Nat Genet* 2002;32(Suppl):474-9.
19. Busquets X, Agustí AGN. Chip genético (ADN array): el futuro ya está aquí. *Arch Bronconeumol* 2001;37:394-6.
20. Selman M. Clasificación actual de las neumonías intersticiales idiopáticas [editorial]. *Arch Bronconeumol* 2000;36:543-4.
21. Zuo F, Kaminski N, Eugui E, Allard J, Yakhini Z, Ben-Dor A, et al. Gene expression analysis reveals matrilysin as a key regulator of pulmonary fibrosis in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:6292-7.
22. Sheppard D. Uses of expression microarrays in studies of pulmonary fibrosis, asthma, acute lung injury, and emphysema. *Chest* 2002;121(3 Suppl):21S-5S.
23. Pardo A, Smith KM, Abrams J, Coffman R, Bustos M, McClanahan TK, et al. CCL18/DC-CK-1/PARC up-regulation in hypersensitivity pneumonitis. *J Leukoc Biol* 2001;70:610-6.
24. UNESCO. Universal Declaration of the Human Genome and Human Rights. Disponible en: http://www.unesco.org/human_rights/hrbc.htm