

El proyecto del genoma humano y sus aplicaciones

R. Moreno-Palanques

*Laboratorio de Oncología Molecular. Dpto. de Oncología Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.*

ada una de los varios billones de células nucleares que existen en el cuerpo humano dispone al menos de una copia del genoma, colección completa de genes que son los últimos responsables del desarrollo de un ser humano. Estos genes, cuyo número se estima en 70-100.000, están empaquetados en el núcleo celular formando estructuras individuales alargadas conocidas como cromosomas. En nuestro organismo existen alrededor de 100.000 proteínas distintas que varían enormemente en tamaño y función. La mayoría de las proteínas son enzimas, que regulan la velocidad de las reacciones químicas necesarias para la vida. Algunas proteínas, como las existentes en las membranas, tejidos conectivos, y fibras musculares, constituyen un soporte estructural para la célula. Otras, regulan una amplia variedad de actividades biológicas, incluyendo el crecimiento, el metabolismo, la reproducción, y la respuesta al stress y otros factores ambientales. Los genes son los que ordenan a las células la construcción de las proteínas a partir de las unidades básicas o aminoácidos. Para que una proteína funcione correctamente, su cadena de aminoácidos debe estar ensamblada con absoluta precisión. La alteración de un solo aminoácido puede dar lugar a que la proteína no pueda ser sintetizada o a que no funcione correctamente.

El Proyecto del Genoma Humano es un esfuerzo internacional destinado a caracteri-

zar el material genético del ser humano mediante la mejora de los mapas genéticos, la construcción de mapas físicos de todos los cromosomas, y en última instancia, la determinación de la secuencia completa de las subunidades de ácido desoxirribonucleico (ADN) de su genoma [1]. El objetivo final del Proyecto es descubrir todos los genes humanos para facilitar su estudio biológico posterior, tarea que se extenderá probablemente durante la mayor parte del próximo siglo [2]. La tecnología existente actualmente, podría utilizarse probablemente para conseguir los objetivos del Proyecto, pero el coste y el tiempo requerido sería inaceptable. Por este motivo, uno de los principales objetivos de los primeros 10 años del Proyecto, es la mejora de los métodos existentes, y el desarrollo de nueva tecnología para incrementar la eficacia de la secuenciación y del estudio cartográfico del ADN [3]. Eventualmente, se podrá secuenciar la totalidad de los estimados 3.000 millones de pares de bases que constituyen el genoma humano, utilizando una tecnología que está en continuo desarrollo, y métodos revolucionarios de los que aún no se dispone actualmente.

La mayoría de las enfermedades hereditarias son raras, pero en conjunto, estos trastornos producidos por la alteración de genes únicos y que representan más de 3.000, afectan a millones de individuos [4]. Actual-

mente, todavía no se puede hacer mucho para tratar estas enfermedades, y mucho menos para curarlas. Invertir en la búsqueda de genes tiene sentido porque una vez identificados, se puede estudiar su estructura y caracterizar sus posibles alteraciones moleculares o mutaciones. Este es el primer paso para entender el mecanismo causante de una enfermedad genética y eventualmente para vencerla. Las mutaciones de algunos genes también juegan un papel importante en la mayoría de los trastornos más comunes, que son probablemente el resultado de interacciones complejas entre genes y factores ambientales. Cuando se conozcan estos genes, se podrá estudiar cómo factores específicos tales como alimentos, medicamentos, o polución, interactúan con los mismos.

Uno de los objetivos que no se especifican en el plan inicial del Proyecto del Genoma Humano, aunque estuviera implícito en él, es el desarrollo de métodos para la identificación de genes y su localización en los mapas físicos y en la secuencia de ADN del genoma. Los avances técnicos y estratégicos llevados a cabo desde 1990 hacen que se complete este objetivo como deseable [3]. Uno de los mayores avances en el descubrimiento de nuevos genes fue la estrategia de secuenciación de ADN complementario (ADNc) obtenido a partir de los distintos tejidos del ser humano durante todas las fases de su desarrollo, que nuestro equipo inició en 1990 [5-7]. Este procedimiento ha permitido adelantar información procedente del Proyecto Genoma Humano en una o dos décadas.

Como se ha dicho anteriormente, el genoma humano está constituido por unos 3.000 millones de pares de bases, aunque no todas codifican proteínas. Estas secuencias codificantes representan sólo el 5% de todo el genoma, que es lo que utilizan las células para sintetizar proteínas. Las instrucciones de los genes que codifican una proteína se transmiten indirectamente a través de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), que es un intermediario temporal similar a una cadena simple de ADN. El ARNm pasa

del núcleo al citoplasma de la célula, donde es leído por la maquinaria de síntesis de proteínas. Esta maquinaria traduce este mensaje en una cadena de aminoácidos que constituye la proteína que el gen codifica. La mayoría de ARNm puede aislarse en el laboratorio para sintetizar una cadena de ADNc [8]. Este ADNc, es por lo tanto, una copia del gen original. Es decir, la estrategia de secuenciación de ADNc utiliza la capacidad de nuestras células para seleccionar ese 5% del genoma que representa su parte más importante, la constituida por nuestros genes. Utilizando esta estrategia hemos llegado a descubrir más de dos tercios de los genes que constituyen nuestro genoma. Con estas secuencias o "ESTs" (*Expressed Sequence Tag*), se puede localizar el gen completo en los cromosomas y tejidos, y luego determinar su función. Para buscar similitudes u homologías con las secuencias de a=ADN y de proteínas conocidas, los ESTs se comparan en masa con las bases de datos que contienen a las primeras. El análisis computerizado de tantas secuencias es posible gracias a programas sofisticados desarrollados con este propósito en nuestro laboratorio y en el Centro Nacional de Información en Biotecnología de la *National Library of Medicine* de los USA, entre otros. De acuerdo con este análisis comparativo, los ESTs se clasifican en varios grupos. Algunos coinciden con secuencias de origen humano ya descritas, es decir, corresponden a genes conocidos. Otros, muestran homología con genes conocidos, tanto de origen humano como de otros organismos, es decir, son genes desconocidos que bien pueden tener una función similar a aquéllos con los que muestran homología, o bien pertenecen a la misma familia genética. Finalmente, otros carecen de homología con secuencias conocidas, es decir, corresponden a genes totalmente desconocidos. Posteriormente, cada uno de estos fragmentos de genes se localizan físicamente en los cromosomas [9]. Aquéllos que corresponden a un área en la que se ha localizado genéticamente la alteración responsable de una enfermedad genética, es considerado un candidato a responsable de la enfermedad y se le concede prioridad en su estudio. En colaboración con

otros grupos, esta estrategia ya nos ha permitido el descubrimiento de genes que han sufrido una delección en el síndrome de Angelman-Prader-Willi, el descubrimiento del gen responsable de la deficiencia del enzima glicérol quinasa [10], y la identificación de los genes MLH1, PMS1 y PMS2 que intervienen en el desarrollo del cáncer de colon hereditario que no tiene su origen en una poliposis [11,12].

El atlas del genoma humano revolucionará la práctica de la medicina y de la investigación biológica durante, e incluso más allá del siglo XXI. Eventualmente, se encontrarán todos los genes, y se desarrollarán diagnósticos precisos para la mayoría de las enfermedades genéticas. Además, facilitará el desarrollo de modelos animales para investigar la enfermedad humana y para entender la función de los genes en los estados de salud y de enfermedad. La identificación de estos genes y sus proteínas, prepararán el camino hacia tratamientos más efectivos o nuevos, como la terapia génica, y hacia medidas preventivas. Ya se ha empezado a tratar algunas enfermedades genéticas corrigiendo el error del gen mismo, reemplazando la proteína anormal por una funcional, o mediante la desactivación del gen [13, 14].

El conocimiento de la secuencia de un gen, ya permitió en su día reproducir la hormona del crecimiento en el laboratorio. Hoy se dispone comercialmente de esta hormona sintética que se utiliza para tratar a aquellos individuos que no pueden producirla de forma natural dando lugar a trastornos del crecimiento. Existen otros productos sintetizados en el laboratorio a partir de genes recombinantes, tales como interferon, plasminógeno tisular, interleuquina-2, insulina, factor estimulante de la formación de colonias de granulocitos, factor estimulante de las células progenitoras hematopoyéticas, y eritropoyetina. El mercado mundial para algunos de estos productos es ya del orden de decenas de miles de millones de pesetas, y continua en aumento. Finalmente, cuando se conozca mejor la organización del genoma y la regulación de los genes, se empezará a entender cómo un ser humano puede desarrollarse a partir de una sola célula hasta convertirse en un individuo adulto, cómo los distintos genes son coordinados en los distintos órganos y tejidos durante este proceso, por qué este proceso se altera en ocasiones, y qué cambios tienen lugar con el envejecimiento de nuestro organismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Grisolia, S. y Moreno-Palanques, R.F., *El Proyecto del Genoma Humano*, in *Iniciación a la Genética Humana*, C.M. Romero Casabona, Editor. 1995, Universidad de Deusto: Bilbao.

2. *Human Genome, 1991-1992 Program Report*. 1992, U.S. Department of Energy.

3. Collins, F. and Galas, D., *A new five-year plan for the U.S. human genome project*. *Science*, 1993. 262: p. 43-46.

4. McKusick, V., *Online Medelian Inheritance in Man*. Conti-

nuous update, William H. Welch Medical Library, The Johns Hopkins University: Baltimore, M.D. 1994.

5. Adams, M.D., Kelley, J.M., Gocayne, J.D., Dubnick, M., Polymeropoulos, M.H., Xiao, H., Merrill, C.R., Wu, A., Olde, B., Moreno, R.F., Kerlavage, A.R., McCombie, W.R., and Venter, J.C. *Complementary Dna sequencing: Expressed Sequence Tags and Human Genome Project*. *Science*, 1991. 252: p. 1651-1656.

6. Adams, M.D., Dubnick, M., Kerlavage, A.R., Moreno, R., Kelley, J.M., Uterback, T.R., Nagle,

J.W., Fields, C., and Venter, J.C., *Sequence Identification of 2375 Human Brain Genes*. *Nature*, 1992. 355: p. 632-634.

7. Adams, M.D., Moreno-Palanques, R.F., Venter, J.C., et al: *Initial assessment of human gene diversity and expression patterns based upon 52 million basepairs of cDNA sequence*. *Nature*, 1995. (in press).

8. Moreno-Palanques, R.F. and Fuldner, R.A., *Construction of cDNA Libraries*, in *Automated DNA Sequencing and Analysis*, M.D. Adams, C. Fields, and

J.C. Venter, Editor. 1994, Academic Press Limited: London. p. 102-109.

9. Polymeropoulos, M.H., Xiao, H., Glodek, A., Gorski, M., Adams, M.D., Moreno, R.F., FitzGerald, M.G., Venter, J.C., and Merrill, C.R., *Chromosomal Assignment of 46 Brain cDNAs*. Genomics, 1992. 12(3): p. 492-496.

10. Sargent, C.A., Affara, N.A., Bentley, E., Pelmeier, A., Bailey, M.D., Davey, P., Dow, D., Leversha, M., Aplin, H., Besley, G.T.N., and Ferguson-Smith, M.A., *Cloning of the X-linked glycerol kinase deficiency gene and its identification by sequence comparison to the bacillus subtilis homologue*. Human Molecular Genetics, 1993. 2(2): p. 97-106.

11. Papadopoulos, N., Nicolaides, N.C., Wei, Y.-F., Ruben, S.M., Carter, K.C., Rosen, C.A., Haseltine, W.A., Fleischman, R.D., Fraser, C.M., Adams, M.D., Venter, J.C., Hamilton, S.R., Petersen, G.M., Watson, P., Lynch, H.T., Peltomaki, P., Mecklin,

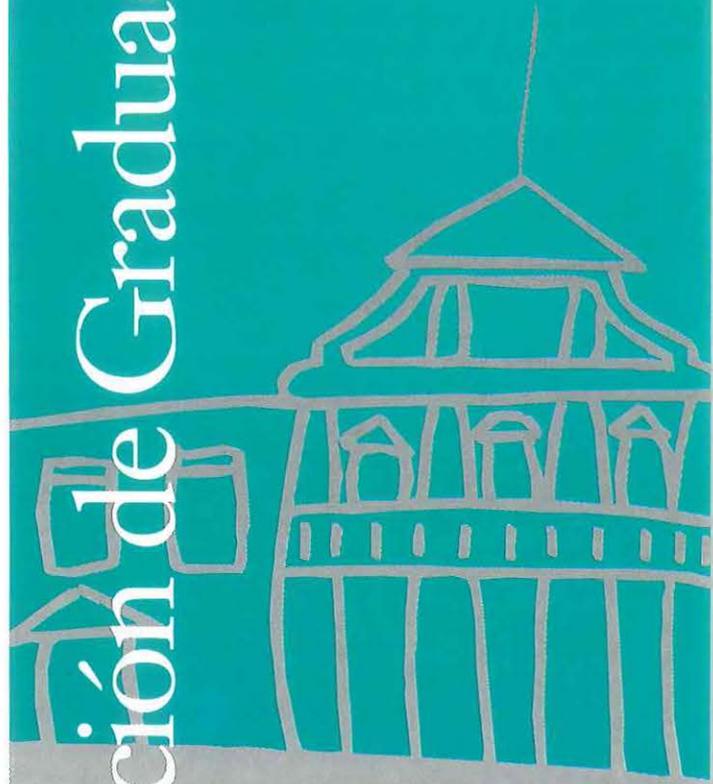
J.-P., de la Chapelle, A., Kinzler, K.W., and Vogelstein, B., *Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer*. Science, 1994. 263: p. 1625-1629.

12. Nicolaides, N.C., Papadopoulos, N., Liu, B., Wie, Y.-F., Carter, K.C., Ruben, S. M., Rosen, C.A., Haseltine, W.A., Fleischman, R.D., Fraser, C.M., Adams, M.D., Venter, J.C., Dunlop, M.G., Hamilton, S.R., Petersen, G.M., de la Chapelle, A., Vogelstein, B., and Kinzler, K.W., *Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer*. Nature, 1994. 371: p. 75-80.

13. Moreno-Palancas, R.F. y Grisolia, S., *Terapia Génica: La Nueva Frontera., en farmacología y Terapéutica*, N.A. Terragano and R.H. Iermoli, Editor. 1994, Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires.

14. Moreno-Palancas, R.F., *Gene therapy: Protocols and patient register.*, in *Gene Therapy*. 1995, Fundación BBV: Bilbao.

Agrupación de Graduados



Universidad de Navarra



Edificio Central
UNIVERSIDAD DE NAVARRA
31080 Pamplona. España

Inscripciones:

Por teléfono: (948) 10 56 08

Por fax: (948) 10 56 19