

## CAPÍTULO 1

# ACTUALIDAD DE LA MEDICINA GENÓMICA

DR. JOSÉ M<sup>a</sup> SEGOVIA DE ARANA

El descubrimiento del genoma humano y los estudios que se están produciendo sobre el mismo constituyen un hallazgo magnífico y un gran precedente que va a servir de base para la investigación biomédica en este siglo. Tendrá diversas aplicaciones prácticas y un impacto profundo sobre la manera en que nos vemos a nosotros mismos y el lugar que ocupamos en el amplió escenario de la vida que se desenvuelve en torno nuestro.

Desde los años 70 del pasado siglo casi todas las tendencias de la investigación médica llevaban a los genes ya que en ellos estaba la información básica de cómo el ser humano cumple sus funciones desde la concepción hasta la muerte. Era un desafío intelectual saber cómo estamos hechos, cómo de las células masculinas y femeninas se origina el ser humano, era extraordinario conocer la herencia, la diferenciación de las células en diversos tipos y en diferentes tejidos, cómo los distintos órganos se ponen en funcionamiento y la forma en que las células se van renovando a velocidades distintas. Era sugestivo estudiar cómo se va haciendo la mente y su manera de funcionar, las modificaciones que en ella hace el tiempo y las influencias decisivas del medio ambiente sobre el genoma. Se comenzaba a conocer las alteraciones que se producen en los genes y las distintas consecuencias de estas modificaciones, que van desde no importa nada hasta originar verdaderas catástrofes.

La medicina ha intentado siempre estudiar todo esto pero ahora estamos más cerca que nunca de encontrar respuestas favorables y de averiguar las causas y los mecanismos de las enfermedades. Hace poco más de una

década, en los comienzos del año 1990, se empezó a decir que podríamos conocer por completo el genoma humano y con él todas las instrucciones genéticas de la especie humana, tanto en la salud como en la enfermedad. En octubre de 1990 se inició el proyecto del genoma humano por el "National Institute of Health" y por el Departamento de Energía de Estados Unidos. Aunque se programó para completarlo en el año 2005, los progresos en las tecnologías empleadas y las demandas de los científicos adelantaron la fecha posible al año 2003. Pero el avance ha sido espectacular, mayor de lo previsto ya que en el mes de febrero del año 2001 se ha comunicado haber completado prácticamente la secuenciación del genoma humano con la colaboración de varios centros internacionales de investigación.

Se lanzaron las campanas al vuelo pero conviene ser moderados. Se conocen ya las letras, es decir los pares de bases del genoma, del libro de la vida como se le ha definido (más literariamente que propiamente), pero aún no sabemos interpretar estos hallazgos de forma adecuada y esto llevará mucho tiempo a pesar de la intensidad, eficacia y, rapidez de las técnicas que se emplean en todo el mundo. La aplicación de los conocimientos que ya poseemos del genoma humano para el diagnóstico y tratamiento de numerosas enfermedades, necesita más tiempo de investigación básica y desarrollo tecnológico.

Lo cierto es que las técnicas modernas de investigación desarrolladas por el Proyecto genoma humano, ofrecen oportunidades sin precedentes para el estudio de la biología humana y de las enfermedades por vías completamente nuevas. A medida que estas técnicas de investigación pasan a los laboratorios clínicos, nuevos métodos hacen posible leer las instrucciones contenidas en el DNA de un individuo. Esto ocurre con el reconocimiento del ciclo celular y de los puntos clave del mecanismo de la enfermedad, de su comienzo, progresión, extensión, etc.. Este conocimiento puede predecir enfermedades futuras y alertar a los enfermos y a sus médicos para iniciar estrategias preventivas. También es cierto que estas informaciones pueden tomarse en sentido negativo para discriminar a un individuo en seguros, empleos, etc. por lo que se están tomando medidas para prevenir la difusión de la información genética que atente contra la privacidad de una persona.

### **Genotipo y Fenotipo.**

El genotipo es el conjunto de la información genética contenida en el genoma de un individuo y transmitida a su descendencia y comprende y no sólo los genes que codifican proteínas sino toda la información contenida en el DNA genómico.

El fenotipo es la estructura del organismo, su forma, su tamaño y sus opciones que resulta en cada individuo de la ejecución de las instrucciones contenidas en el genotipo y de su interacción con los influjos ambientales.

### **Estructura del genoma.**

Las células son las unidades funcionales de cualquier sistema vivo. Todo las instrucciones necesarias para dirigir sus actividades están contenidas en el DNA (ácido desoxi-ribonucleico), que en todos los organismos está constituido por los mismos componentes químicos y físicos. Su estructura es la de una doble hélice que consta de dos cadenas de nucleótidos (azúcar, fosfato, base). Las bases son adenina, timina, citosina y guanina, cuyas secuencias, es decir el orden lineal de los nucleótidos en que están incluidas son típicas en cada individuo y que poseen las instrucciones exactas requeridas por un organismo para construir sus rasgos característicos. El genoma está formado por una larga molécula dispuesta helicoidalmente y de constitución distinta en cada organismo. Los genomas varían ampliamente de tamaño: el más pequeño, correspondiente a una bacteria está formado por alrededor de 600.000 pares de bases de DNA, en tanto que el genoma humano y el del ratón tienen unos tres mil millones. Todas las células humanas contienen un genoma completo salvo las células sanguíneas maduras de la serie roja. El DNA del genoma humano está dispuesto en 24 cromosomas distintos cuya longitud varía desde 50 millones a 200 millones de pares de bases. Unas pocas anomalías cromosómicas como carencias o extra copias, translocaciones, etc. pueden ser detectadas mediante exámenes microscópicos, pero los mayores cambios del DNA son más sutiles y requieren ser analizados con más profundidad para encontrar diferencias entre los nucleótidos constituyentes.

Cada cromosoma contiene muchos genes que constituyen las unidades básicas físicas y funcionales de la herencia. Los genes son secuencias específicas de bases que codifican instrucciones para la elaboración de proteínas. Los genes constituyen sólo alrededor del 2% del genoma humano; el resto corresponde a regiones no codificadoras cuyas funciones consisten en mantener la integridad estructural del cromosoma, y la regulación en el tiempo y en el espacio de la producción de proteínas así como la cuantía de las mismas. Se estima que el genoma humano contiene de 30.000 a 40.000 genes.

Aunque la mayor atención ha sido dedicada hasta ahora a los genes, son realmente las proteínas que producen las que desarrollan las funciones vitales y forman la mayoría de las estructuras celulares. Como es conocido, las

proteínas son grandes y complejas moléculas constituidas por pequeñas subunidades que son los aminoácidos.

### **Proteoma.**

El conjunto de todas las proteínas de una célula se denomina proteoma. A diferencia del genoma que es relativamente fijo, el proteoma es dinámico y cambia de minuto en minuto en respuesta a las miles de señales del ambiente y del interior de la propia célula. La constitución química de una proteína y su función se especifican por la secuencia de los genes y por el número y características de otras proteínas que son elaboradas al mismo tiempo por la célula y con las cuales está asociada y reacciona.

El genoma saldrá pronto del primer plano de los estudios de la medicina molecular y será sustituido por el proteoma. Las células son las unidades funcionales de todos los sistemas vivos. Todas las instrucciones necesarias para dirigir sus actividades se encuentran en el DNA. Los genes son recetas para la síntesis de las proteínas. Las proteínas son la argamasa y los verdaderos ladrillos con los que se construyen las células y las que realizan sus funciones. Las proteínas son las que diferencian los distintos tipos de células. Todas las células tienen el mismo genoma pero sus genes poseen distintas actividades y por tanto elaboran diferentes tipos de proteínas. Las células enfermas sintetizan proteínas que no se encuentran en las sanas y viceversa. Lo inmediato es poder catalogar todas las proteínas humanas y conocer sus funciones y sus interacciones.

Estudiar el comportamiento de las proteínas en la célula normal y en la enferma permitirá conocer la etiopatogenia real de las enfermedades, hacer el diagnóstico precoz de la predisposición o de los comienzos de un proceso patológico y diseñar nuevos medicamentos específicos de la alteración o alteraciones de las proteínas en la célula enferma.

La proteómica engloba tres actividades principales:

- 1.- Identificación de todas las proteínas sintetizadas por una célula, tejido u organismo.
- 2.- La determinación del modo en que interaccionan estas proteínas para formar redes semejantes a circuitos eléctricos.
- 3.- El trazado de las estructuras tridimensionales precisas de las proteínas como medio para encontrar el punto donde pueden ser desactivadas o activadas por la acción de los fármacos.

El proteoma es mucho más complicado que el genoma. Aún conociendo su composición, es decir, la secuencia de aminoácidos de una proteína, no se deduce necesariamente cuál es su función ni con qué proteínas se vincula. Tampoco puede predecirse su estructura tridimensional con absoluta certeza. Además las células suelen modificar las proteínas añadiéndolas azúcares, lípidos o ambos, de manera difícil de prever. Algunas proteínas se disuelven agua, en medios lipídicos o incluso en ambos disolventes.

Ya no se mantiene el dogma de que un gen codifica una proteína. Un gen puede dar lugar a una multitud de proteínas diferentes y también una misma proteína puede ser codificada por genes distintos.

Actualmente sólo se conoce el 50% de las proteínas humanas, pero se confía en descubrirlas pronto todas, gracias a las modernas técnicas de investigación. Hay numerosas variables del proteoma que fabrica una célula. El proteoma del páncreas no es el mismo que el del cerebro. Las variaciones del estado de salud o de enfermedad o la ingesta de un medicamento crea un proteoma diferente. Hay que saber qué proteína hace una célula, sana o enferma, y de qué forma colaboran las proteínas en las diversas actividades celulares.

Cuando con los modernos métodos de investigación se analizan complejos de proteínas fabricadas por una determinada célula se descubre que más del 90% de los complejos aislados contienen proteínas de función desconocida y que el 80% de las proteínas interaccionan de nuevo con otra proteína, lo que demuestra la gran complejidad de la red bioquímica intracelular. Una aplicación diagnóstica de la proteómica es el aislamiento en la sangre de ciertas proteínas que indican la presencia preclínica de determinados tipos de tumores.

Una de las primeras enseñanzas de la secuenciación del genoma humano ha sido conocer que somos más que la suma de nuestros 35.000 genes. Sorprendentemente este número de genes ahora conocido, es sólo la tercera parte del que previamente se había supuesto y es sólo dos veces más que el de un gusano transparente. Los científicos, intrigados por este hallazgo, sugieren que la llave genética de la complejidad humana radica no en el número de genes sino en cómo estos son usados para fabricar distintos productos en un proceso denominado "splicing" alternativo. Otras fuentes de complejidad son los miles de modificaciones químicas pos-transcripcionales que experimentan las proteínas y el repertorio de los mecanismos reguladores que controlan este proceso.

Por término medio un gen está formado por unas 3000 bases pero su tamaño varía ampliamente, siendo el mayor de los conocidos el gen de la distrofina que posee 2,4 millones de pares de bases. Casi todos los nucleótidos

(99,9%) son exactamente los mismos en todos los individuos. Hasta el presente las funciones son desconocidas en cerca del 50% de los genes descubiertos.

Menos del 2% del genoma codifica proteínas. Existen secuencias repetitivas del DNA que ocupan al menos el 50% del genoma humano, que no tienen funciones directas en la producción de proteínas pero arrojan luz sobre la estructura de los cromosomas y la dinámica de los genes. En ocasiones estas secuencias remodelan el genoma reagrupando sus componentes y creando nuevos genes y modificando los existentes mediante recombinación.

La distribución de las áreas de secuencia repetitivas en el genoma humano es irregular, lo que contrasta con la distribución uniforme de dicha área en el genoma de otros organismos. El ser humano tiene como promedio tres veces más proteínas que las que se observan en la mosca o en los gusanos debido al "splicing" alternativo del RNA mensajero y a las modificaciones químicas de las proteínas.

La especie humana comparte muchas de las familias de proteínas con los gusanos, moscas y plantas pero el número de miembros que constituyen algunas de las familias se han expandido en el hombre, especialmente en las proteínas relacionadas con el desarrollo y la inmunidad. El genoma humano tiene una mayor proporción (50%) de secuencias repetidas que el gusano (7%), y que la mosca (3%). Aunque en el genoma humano parece haberse detenido el acúmulo de secuencias repetitivas producidas a lo largo de 50 millones de años, esto no ha ocurrido en los roedores aunque los genes son similares en ambas especies.

Las investigaciones sobre el genoma humano crecen continuamente y suministran bases de datos para conocer cómo el DNA y las proteínas trabajan conjuntamente y con el ambiente para crear sistemas dinámicos vivos. Tales trabajos comprenden los "transcriptomas" (análisis de la transcripción de la información del DNA al RNA mensajero), la ya mencionada "proteómica" que estudia las diversas proteínas y sus funciones, la "genómica estructural" enfocada al conocimiento del plegamiento tridimensional de una o más proteínas en cada familia proteica. Igualmente habrán de tenerse en cuenta los estudios comparativos de las secuencias del DNA humano con las de otros organismos vivos.

Uno de los grandes avances científicos proporcionados por el conocimiento del genoma humano ha sido el de disponer de un listado de genes asociados con enfermedades. Alrededor de 30 genes se han relacionado con enfermedades como el cáncer de mama, distrofias musculares, sordera y ceguera. Además se han encontrado secuencias relacionadas con enfermedades comunes como procesos cardiovasculares, diabetes, artritis, y cánceres en los cuales se van describiendo otras variaciones genéticas, como son los

llamados polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que suministran vías nuevas no solo para el conocimiento de la enfermedad sino también para obtener tratamientos farmacológicos efectivos.

### **Medio ambiente.**

Cada vez se va conociendo mejor la integración entre los genes y el medio ambiente. Muchas de las enfermedades humanas comunes representa la culminación de una interacción a lo largo de toda la vida entre nuestro genoma y el ambiente. Predecir la contribución de los genes a las enfermedades complejas es todavía un desafío y determinar las interacciones de los genes y el entorno durante un proceso patológico es también una tarea arriesgada. Muchas enfermedades como la hipertensión, enfermedades coronarias e incluso algunos trastornos psiquiátricos son cuadros producidos por interacciones entre genes y genes y entre los genes y el entorno. Por ejemplo se han descrito genes que contribuyen a elevar los lípidos sanguíneos que se expresan solamente si el individuo toma una dieta rica en grasa. Estudios epidemiológicos de cohortes que cuidadosamente refieren y registran factores ambientales como el fumar, el tipo de dietas, hábitos de ejercicio físico, acontecimientos durante la vida fetal y primera infancia, (por ejemplo infecciones), serán de enorme importancia para el conocimiento de ciertas enfermedades cuando tales datos se combinen con los perfiles genéticos de riesgo. Las interacciones entre los genes requieren nuevas estrategias de análisis, incluidos los estudios en otros animales

### **Farmacogenómica.**

Consiste en el estudio de la forma en que cada individuo, por su herencia genética, responde a los distintos medicamentos. Existe la esperanza de que éstos serán adaptados a cada individuo según su disposición genética constitucional. El medio ambiente, la dieta, la edad, los estilos de vida y los estados de salud y de enfermedad pueden influir en la respuesta personal a las medicinas, pero el conocimiento de la disposición genética individual es seguramente la llave para encontrar drogas personalizadas de mayor eficacia y seguridad. Los beneficios previsibles de la farmacogenética serán los de obtener medicamentos más poderosos y específicos frente a las enfermedades y no solamente aumentarán su poder terapéutico sino que disminuirán los efectos colaterales indeseables. Los médicos, al poder prescribir a sus pacientes medicamentos más adecuados a su perfil genético, dispondrán

también de datos más seguros para establecer la dosificación apropiada de dichos medicamentos. Se conseguirán mejores vacunas y se potenciará la investigación para el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos.

### **Medicina Predictiva.**

En el inmediato futuro la historia clínica de cada individuo incluirá su genoma completo, así como el catálogo de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que pueden ser usados confiadamente para predecir las respuestas a ciertas drogas y a factores ambientales. Esto permitirá que cada individuo sea tratado como una singularidad bioquímica y genética lo que hará que las intervenciones médicas sean más específicas, precisas, y eficaces. Por otra parte el aumento de las posibilidades de la medicina para predecir la susceptibilidad para enfermedades específicas permitirá a cada individuo adoptar estilos de vida para reducir la posibilidad del desarrollo de tales enfermedades o bien que sean sometidos a medidas de medicina preventiva o a tratamientos que retrasen el comienzo del proceso.

Rápidamente estamos avanzando por la era posgenómica en la que la información genética tendrá que ser considerada en múltiples situaciones a lo largo de la vida de cada individuo. Habitualmente los recién nacidos son ya examinados para detectar enfermedades genéticas tratables como la fenilcetonuria y probablemente, no muy tarde, los niños de alto riesgo para enfermedades coronarias, serán identificados y tratados para prevenir cambios vasculares en la edad adulta. Los padres tendrán la opción de ser informados sobre su status genético antes de decidir sobre la constitución de una familia. Para personas de edad media y ancianos, estaremos en condiciones de indicar perfiles de riesgo para numerosas enfermedades de comienzo tardío, preferentemente antes del comienzo de los síntomas que al menos pueden ser en parte prevenidos mediante dietas, medicamentos o hábitos de vida saludables.

La medicina predictiva tiene también aspectos psicológicos y sociales que en ocasiones puede producir inconvenientes como la difusión inapropiada de información médica sobre un determinado individuo que puede perjudicarlo en sus relaciones sociales.

### **Terapia génica.**

Aunque en la actualidad aún existen muchas dificultades para la terapia génica se espera que para ciertas enfermedades genéticas estos tratamientos

serán rutinarios y eficaces dentro de veinte años. Cientos de enfermedades asociadas con genes aberrantes serán reemplazadas con versiones de funcionamiento normal y muchos procesos patológicos podrán ser curados.

Algunos de los misterios del desarrollo embrionario precoz serán desvelados. Conoceremos la cronología y la expresión de la mayoría, acaso de todos los genes humanos. Se conocerá la forma de intervenir directamente en la diferenciación de un determinado tipo de célula e incluso podrán obtenerse órganos simples o partes de órganos más complejos que puedan ser usados para el trasplante. En el año 2020 se habrán hecho progresos sustanciales sobre la verdadera clonación de ciertos órganos pero habrá que vencer muchas dificultades técnicas antes de lograr el éxito en la clonación del corazón o del hígado.

### **Formación del médico.**

Todos los grandes avances producidos en la medicina genómica tienen que repercutir forzosamente en la formación y preparación profesional del médico. No se trata sólo de incorporar los conocimientos científicos que de forma arrolladora se producen continuamente y que deben ser seleccionados adecuadamente sino también de la adopción de actitudes y patrones de conducta que le permitan manejar las nuevas situaciones que ya se están produciendo en la práctica de la medicina. Debe saber interpretar correctamente las consecuencias que el test genético tiene para su paciente, para sus familiares y para la sociedad en general. El médico debe convertirse en un consejero genético o que explique con claridad el propósito y los resultados de las pruebas y análisis para ayudar a los individuos a tomar decisiones informadas especialmente cuando las pruebas indican enfermedades. Para la formación en la moderna medicina genómica deben estructurarse y ponerse en marcha programas específicos a lo largo de las diferentes etapas de la educación del médico así como en las de los demás profesionales de la salud.