

DESARROLLO HISTÓRICO DE LA GENÉTICA HUMANA

Conceptos fundamentales de la Genética y sus principales creadores. Los factores de Mendel, el orden de los genes según Morgan, genes y enzimas según Garrod. La molécula de ADN, según Franklin, Watson y Crick. La descodificación: el Proyecto del Genoma Humano. Sus consecuencias en la actualidad.

De los “factores” de Mendel al desciframiento del genoma humano

La Genética es la ciencia que estudia los fenómenos de la *herencia* y la *variación*. Estos fenómenos son complejos y su análisis experimental solo fue fructífero a partir del momento en que se contó con un marco conceptual adecuado, que fue provisto por el monje austriaco Juan Gregorio Mendel (1822-1884), aunque sus concepciones permanecieron sin uso hasta su redescubrimiento en el año 1900.

La Genética Humana también tardó mucho tiempo en establecerse sobre bases sólidas; tanto es así que recién en 1956 se comprobó fehacientemente el número de cromosomas de la especie humana, que es 46.¹

Las grandes dificultades que presentaba la realización de análisis genéticos en nuestra especie (imposibilidad de efectuar experimentos de cruzamiento u otros tipos de experimentación, número relativamente escaso de progenie, número de cromosomas relativamente alto, etc.) fueron totalmente superadas en la segunda

mitad del siglo xx y en la actualidad la especie humana es una de las especies mejor estudiadas. El adelanto de la Genética Humana ha tomado un enorme impulso con la concreción del “Proyecto del Genoma Humano” que comenzó a desarrollarse en los Estados Unidos en 1990 con la cooperación de muchos institutos de diversos países y cuya culminación en el año 2003 marcó un hito en esta disciplina. Este desarrollo explosivo de la Genética Humana ha tenido repercusiones en múltiples campos, desde el derecho y la Ciencia Política hasta la psicología, pero el campo principalmente afectado ha sido y seguirá siendo el de la Medicina. En todas esas áreas existen perspectivas significativas de beneficio, pero también hay posibilidades de confusiones y de perjuicios.

En la coyuntura actual es conveniente realizar una somera recopilación del desarrollo histórico de algunos conceptos de la Genética, antes de pasar a enumerar los principios básicos de la Genética Humana. Este resumen es necesariamente esquemático y resalta solo algunos de los conceptos básicos, para al mismo tiempo ejemplificarlos con casos concretos e introducir términos genéticos usuales.

El desarrollo histórico de algunos conceptos de la Genética

El trabajo presentado por Mendel en la Sociedad de Ciencias Naturales de Brno (actual República Checa) en 1865 y publicado al año siguiente, contiene los postulados teóricos de la Genética, deducidos por Mendel a partir de sus experiencias de hibridación con plantas (fig. 1-1).

En esa época aún no se conocía la meiosis, la fertilización era escasamente comprendida y la mitosis no había sido analizada todavía en detalle; de modo que los postulados de Mendel no tenían una base celular y habían sido deducidos en forma abstracta de los resultados de sus experiencias. Por otra parte, Mendel usó una metodología estadística para establecer reglas cuantitativas para los resultados de los experimentos de hibridación que efectuó en varios miles de plantas. Para explicar sus resultados, Mendel



Fig. 1-1. Juan Gregorio Mendel, monje agustino y eminente biólogo, cerca de 1865. Ese año presentó su célebre trabajo sobre los híbridos en la Sociedad de Ciencias Naturales de Brno (actualmente República Checa).

imaginó “factores” abstractos (décadas después estos factores serían llamados genes) que podrían existir en *estados alternativos* (por ejemplo, un “factor” o gen para el color verde y un estado alternativo de ese factor para el color amarillo). Actualmente los estados alternativos o diferentes de un gen se denominan “alelos”, término introducido por el genetista W. Johannsen en 1909. En realidad hoy sabemos que los alelos son todas las variantes que puede presentar un gen por mutación, pero en una simplificación podemos considerar que básicamente hay dos alelos para un factor: el normal o silvestre (generalmente simbolizado con un signo positivo) y el anormal o mutado. Mendel presumía que el origen de las variaciones radicaba en la existencia de “alelos” (normal y mutado, por ejemplo el color usual y otro color) y que los progenitores contribuían al descendiente con un alelo cada uno. Hoy sabemos que, efectivamente, nuestros organismos tienen en cada célula sus cromosomas por pares, es decir que nuestros 46 cromosomas son 23 pares, y que por consiguiente tenemos también nuestros genes por pares, condición que se llama “diploidía” (término introducido recién en 1905 por el citólogo alemán E. Strasburger). Por otra parte, también se sabe hoy que efectivamente cada progenitor contribuye con *uno solo* de cada par de factores o genes, porque las células sexuales (o gametos) poseen un juego de cromosomas en vez de un par de juegos (los gametos humanos tienen 23 cromosomas en lugar de los 46 cromosomas de las demás células y por consiguiente son “haploides” [del griego *haplos* = mitad], término también introducido por Strasburger en 1905). Hasta aquí, los postulados puramente hipotéticos de Mendel estaban prediciendo los mecanismos aún no descubiertos de la fertilización y de la meiosis; y al presumir la existencia de los “factores” (genes) que podían adoptar estados alternativos, predecía los estados de los genes, ya sea normales o mutados (fig. 1-2).

Después de formular esos postulados, Mendel analizó la descendencia cuando los progenitores poseían “alelos” diferentes, por ejemplo color usual (+) y color mutante (m). Una de sus conclusiones capitales fue que los alelos no se *fusionaban* en el descendiente, y que aunque un

alelo m (“recesivo”) no tuviera un efecto evidente en ese descendiente, ese “factor” (gen) permanecía intacto en ese individuo; y en la siguiente generación (llamada “filial 2” o F2) *podía aparecer de nuevo*. Además, cuando ese factor que no se expresaba en la “filial 1” (F1 o primera descendencia) aparecía en un individuo de la F2, ese individuo era “puro”, *porque sus dos alelos eran iguales* (los individuos con esa condición se llaman “homocigóticos”). Esa separación de los alelos, el silvestre + y el mutante m que están juntos en la F1 y se separan en la F2, es la “segregación” de los factores o genes, que tiene su base material en la separación de los dos miembros de cada par de cromosomas que ocurre en la meiosis (no descubierta aún en esa época).

Estas consecuencias, y otras que también dedujo Mendel, marcaron los caminos de la Genética en el siglo siguiente. En este libro de Genética Humana daremos un ejemplo solamente aproximado de las experiencias de Mendel con plantas, para cuyo fin usaremos el árbol genealógico de la familia real inglesa del siglo XIX, en la cual hubo una serie de casos de hemofilia, enfermedad grave con defectos en la coagulación de la sangre. Este ejemplo se aproxima a esas experiencias por la (posiblemente mala) costumbre de los miembros de las familias reales de casarse entre ellos; y porque tenían un número no muy escaso de hijos que recibían cuidados tales que ciertos enfermos podían sobrevivir hasta la edad reproductiva; seguramente Mendel hubiera apreciado estas observaciones (fig. 1-3).

La reina Victoria tuvo nueve hijos, cuatro varones y cinco mujeres; uno solo de los varones padecía hemofilia y de las mujeres dos eran “portadoras” del factor de la hemofilia, pero sin mostrar evidencias de la enfermedad.

De acuerdo con los postulados de Mendel, el factor de la hemofilia debe ser “recesivo” frente al alelo normal (además hoy sabemos que este gen es “ligado al sexo” porque está en el cromosoma sexual X; véase el capítulo 11). A pesar de los cuidados recibidos, el único hijo varón enfermo, Leopoldo de Albany (fig. 1-4) murió a los 30 años; en vida había estado casado con la princesa Helena, con la cual había tenido dos

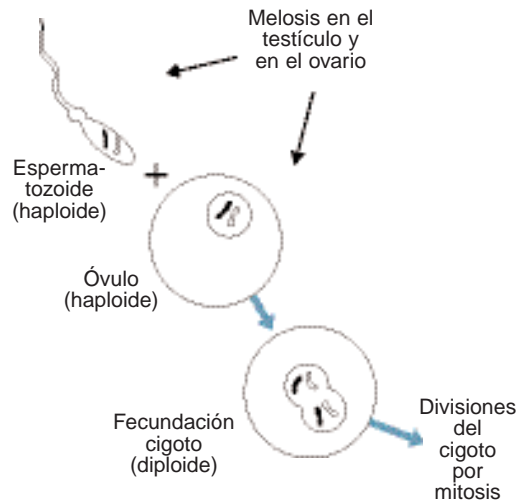


Fig. 1-2. Postulados predichos por Mendel que se comprobaron más tarde en observaciones citológicas. La meiosis (desconocida en aquel entonces) reduce a la mitad el número de cromosomas en los gametos, espermatozoide y óvulo, que son haploides. Al producirse la fecundación en el cigoto se reconstituye el número de pares de cromosomas, que son 23 en la especie humana (aquí se representan solo dos pares de cromosomas).

descendientes, Alicia de Athlone (1883-1981) y Carlos Eduardo de Coburgo (1884-1954), *que no habían manifestado ningún signo de hemofilia*. Sin embargo, Alicia de Athlone tuvo tres descendientes, de los cuales uno, Rodolfo, *resultó enfermo de hemofilia*. Esto significa que el gen mutado causante de la hemofilia *reapareció en la generación F2*, es decir que se produjo la “segregación” de ese gen mutado (recesivo) y su alelo normal (dominante), tal como lo predijo Mendel. Por otra parte, el factor de la hemofilia se transmite ligado al sexo, es decir que los varones expresan la enfermedad porque tienen un solo cromosoma sexual X y este cromosoma lleva el alelo mutado; en cambio las mujeres, que poseen dos cromosomas X, son “portadoras”, porque el segundo cromosoma X con el alelo normal “oculta” los efectos del gen mutado (el individuo que lleva dos alelos diferentes se llama *heterocigótico* para ese gen). Generalmente los varones afectados por la hemofilia no llegan

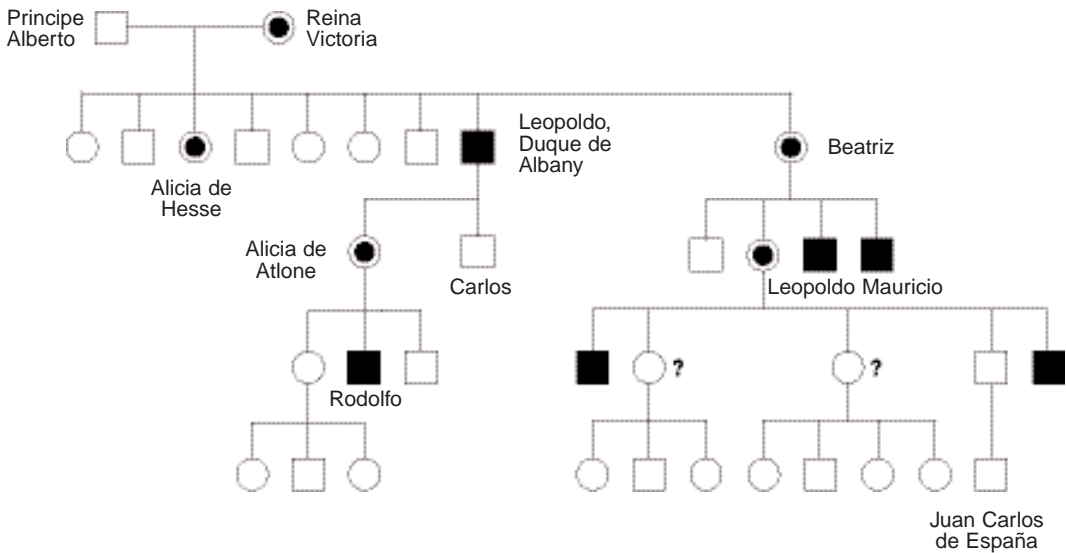


Fig. 1-3. Genealogía (parcial) de la descendencia de la reina Victoria de Inglaterra (1819-1901). En esta descendencia es evidente la transmisión hereditaria de la hemofilia. Se señalan en particular el hijo menor de la reina, Leopoldo (hemofílico), y sus descendientes, y su hermana Beatriz (portadora) con los suyos. (□ varones, ○ mujeres, ■ enfermo, ● portadora).



Fig. 1-4. Leopoldo, duque de Albany, el único hijo varón de la Reina Victoria que fue hemofílico y transmitió el gen mutado a su hija Alicia, que fue portadora de ese gen; Rodolfo, hijo de Alicia, también fue hemofílico, lo que demuestra la transmisión del gen y su segregación mendeliana.

a tener hijos, como se aprecia en la descendencia de Beatriz (fig. 1-3).

Varios miles de enfermedades humanas se deben a la mutación de un único gen; cuando no hay otros factores que perturben su expresión, esas enfermedades debidas a la mutación de un solo gen se comportan como los rasgos estudiados por Mendel y se denominan enfermedades *mendelianas* o *monogénicas*.

Archibald Garrod: el nacimiento de la genética bioquímica en Medicina

Poco después del redescubrimiento del trabajo de Mendel en el año 1900, el médico y profesor universitario Archibald Garrod realizó estudios sobre el modo de herencia de una peculiaridad que, en ciertas familias, originaba un cambio notable en el color de la orina, que se volvía negruzca, trastorno conocido como “alcaptonuria” (véase el capítulo 14) (fig. 1-5).

Garrod, un distinguido médico clínico que además era versado en los avances de la bioquímica y también en los principios de la Genética que empezaban a perfilarse, publicó en 1902

los resultados de sus estudios sobre pacientes alcaptonúricos y demostró que en la orina de estos individuos había gran cantidad de ácido homogentísico, un producto del metabolismo de los aminoácidos (aa) tirosina y fenilalanina que normalmente no se encuentra en la orina. También demostró que en las familias a las que pertenecían esos individuos, la alcaptonuria se heredaba como un “factor” mendeliano recesivo. Garrod suponía que la ausencia de ácido homogentísico en la orina normal se debía a que era degradado por una enzima y que la falta de esa enzima era lo que provocaba la alcaptonuria. Esta conclusión era exacta, como lo demuestra el camino metabólico actualmente conocido que se expresa a continuación:

fenilalanina---tirosina---ácido---p-hidroxifenilpirúvico
 enzima:di-oxigenasa
 ---ácido homogentísico---//ácido. fumarilacetoacético---//
 (final) $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

En ausencia de la enzima se acumula ácido homogentísico, que se transforma espontáneamente en un polímero negrozco que oscurece la orina. Garrod propuso que la falta de la enzima (proteína) se debía a la mutación del gen normal para esa enzima. Además, estudió otros rasgos con características similares, como la cistinuria y el albinismo, y llegó a la conclusión clarividente de que cada una de esas enzimas se correspondía con un gen. Además de analizar las enfermedades enzimáticas hereditarias Garrod consideró que cada individuo debería tener un metabolismo diferente, por la gran cantidad de factores o genes involucrados y la gran variedad de cambios en cada factor o gen (alelos). También es propia de Garrod la expresión “defectos congénitos del metabolismo” con la cual se engloban hoy todas las enzimopatías genéticas.

Thomas Hunt Morgan: el ordenamiento lineal de los genes

El biólogo norteamericano Thomas H. Morgan (1866-1945) (fig. 1-6) se desvió de sus estudios iniciales de embriología para estudiar el ciclo vital y la herencia en la mosca de la fruta



Fig. 1-5. Archibald Garrod (1858-1935), médico inglés que propuso la relación entre genes y enzimas y que fundamentó el estudio de los “errores congénitos del metabolismo”, como llamó a las mutaciones de genes correspondientes a enzimas.

Drosophila melanogaster. Aprovechando las ventajas experimentales de esta mosca, Morgan demostró la existencia de la recombinación entre los genes, que ocurre en la profase de la meiosis, antes de la formación de gametos. Morgan y sus colaboradores demostraron que los genes estaban colocados en un orden lineal, en cada cromosoma, aunque la naturaleza de esa línea no era conocida (hoy sabemos que esa línea se corresponde con la molécula bihelicoidal de ácido desoxirribonucleico (ADN). La realización de los primeros mapas de genes, colocados en orden lineal y con una estimación de las distancias existentes entre ellos, tuvo gran repercusión y estableció la metodología para realizar esos “mapas de ligamiento” (ligamiento es la tendencia a permanecer juntos que tienen los genes que están loca-



Fig. 1-6. Thomas H. Morgan, biólogo norteamericano que realizó los primeros mapas de ligamiento de genes y muchos otros adelantos con el modelo de la mosca de la fruta.

lizados en el mismo cromosoma; véase el capítulo 11). Los trabajos de Morgan y colaboradores, y de otros genetistas coetáneos demostraron además, en forma fehaciente, que los genes estaban localizados en los cromosomas, con lo que se estableció la *teoría cromosómica de la herencia*, que dio lugar al nacimiento de la Citogenética.

La conexión con el ácido desoxirribonucleico y el modelo de la doble hélice

Hacia mediados del siglo xx la Genética estaba comenzando a orientarse hacia la física y la química. El gran interrogante acerca de la *base material de los genes* empujaba en esa dirección, y lo mismo hacían los avances más notables, que ocurrían en la Genética de los microorganismos y en especial de los virus. La conjunción

del interés despertado por la Genética entre los físicos y los químicos con los resultados de la Genética microbiana llevó a que en 1944 se obtuviera la primera demostración de que la información hereditaria (es decir los genes) se encontraba en los ácidos nucleicos. Esta demostración fue lograda en los Estados Unidos por el médico Oswald T. Avery junto con Maclyn MacCarty; ambos trabajaban con bacterias (neumococos) cuando comprobaron que cierta información hereditaria de los neumococos residía en su ADN. Entonces la estructura molecular del ADN pasó a ser un centro de interés de distinguidos físicos y químicos puros, tales como Linus Pauling, J. T. Randall y otros. El método más poderoso para investigar esa estructura molecular, era el análisis por difracción de rayos X de cristales puros de esa sustancia en estado nativo. En el laboratorio dirigido por el físico J. T. Randall (King's College, en Londres) una joven física británica realizó durante 1952 y 1953 los más detallados y precisos estudios de difracción de rayos X de muestras de ADN; esta investigadora, a la sazón de 32 años de edad se llamaba Rosalind Franklin (1920-1958) (fig. 1-7) y trabajaba como investigadora asociada en el mismo entorno en que lo hacía el físico neocelandés Maurice H. F. Wilkins, también interesado en el ADN.

Rosalind Franklin descubrió las formas A y B del ADN, demostró que las bases nitrogenadas estaban dirigidas hacia adentro y dio los detalles más precisos acerca de las distancias moleculares en el ADN, pero no elaboró un esquema funcional de la molécula. Sus datos, que incluían cálculos y diagramas, fueron llevados por Wilkins a dos investigadores, el biólogo norteamericano James D. Watson (nacido en 1928) (fig. 1-8) y el físico británico Francis H.C. Crick (nacido en 1916), que trabajaban en un laboratorio similar, en Cambridge, pero que no podían realizar tareas experimentales y dedicaban su tiempo a imaginar modelos moleculares.

Sobre la base de los datos de Franklin y las proporciones de las bases encontradas por el austriaco-norteamericano Erwin Chargaff (1905-2002), Watson y Crick elaboraron un modelo molecular del ADN consistente en dos hélices que discurren en sentidos opuestos y cuyas bases



Fig. 1-7. Rosalind Franklin (1920-1958). Doctora en física, realizó el estudio cristalográfico que permitió demostrar la estructura molecular del ADN y que J. D. Watson y F. H. Crick usaron (sin su autorización) para proponer el modelo de la doble hélice. Franklin falleció a causa de un cáncer de útero en 1958. (Cortesía de Cold Spring Harbor Archives, con fines educativos solamente.)

se dirigen hacia el centro y guardan una relación espacial de estricta complementariedad (que justifica las relaciones halladas por Chargaff), que sugiere de inmediato una forma simple de replicación de la molécula por separación de las hélices y síntesis de las hélices complementarias (fig. 1-9).²

Confirmación y consecuencias del modelo de la doble hélice

El modelo de la doble hélice representó una forma intuitivamente fácil de representar las propiedades que debía tener el sustrato material de la herencia: *autorreplacible* (por separación de las dos hélices), *lineal* (como lo es la doble hélice a lo largo de su eje), *localizado en los cromosomas* (como ya había sido demostrado por citólogos y



Fig. 1-8. James D. Watson, zoólogo norteamericano que en colaboración con el físico inglés Francis Crick concibió el modelo molecular de doble hélice del ADN en 1953, durante su estadía en Cambridge (Inglaterra).

bioquímicos) y capaz de contener la *información hereditaria*, lo cual era sugerido por una *secuencia de bases* con enorme cantidad de variaciones a lo largo de cada una de las hélices. Después de 1953 estas propiedades fueron confirmadas de manera definitiva por numerosos experimentos. La última de las propiedades citadas era central para la Genética y llevó al descubrimiento del llamado “*código*” genético, así como al mecanismo por el cual la información hereditaria depositada en el ADN era utilizada por las células, es decir el *flujo de la información genética*.

Las dimensiones de la molécula de ADN

Al ser la base material de la herencia y un componente de los cromosomas, la molécula de ADN planteó algunos interrogantes que fueron respondidos durante el lapso transcurrido entre

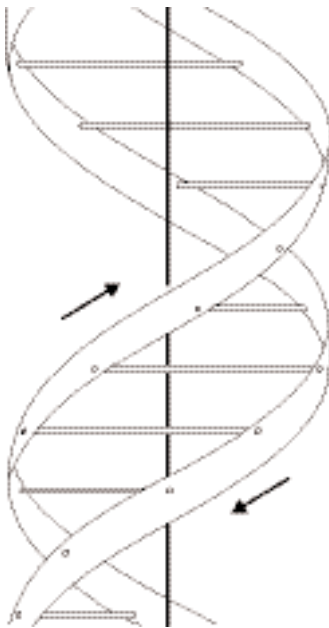


Fig. 1-9. Modelo original de la doble hélice del ADN, de Watson y Crick (*Nature*, 25 de abril de 1953). Cada hélice representada aquí por una cinta es una cadena de polinucleótidos. Las barras transversales representan pares de bases. La línea central representa el eje ideal sobre el cual se enrollan las dos hélices.

1955 y 1975. El primer interrogante era cuántas moléculas de ADN había en un cromosoma; el segundo cuáles eran sus dimensiones, en especial su longitud; y el tercero cómo se encontraba dispuesto en los cromosomas. Cada cromosoma consta de dos *cromátidas hermanas* iguales y los datos sobre la replicación del ADN revelaron que cada cromátida tiene *una única molécula* de ADN. A su vez, la molécula de ADN desafió la noción química de que las moléculas son entidades submicroscópicas en todas sus dimensiones porque la molécula única de cada cromosoma humano puede llegar a tener cerca de siete centímetros de longitud; se trata de moléculas de una longitud gigantesca, a pesar de su anchura submicroscópica de solo 23 nm (fig. 1-10). La molécula de ADN es flexible y puede curvarse, lo que le permite adoptar sucesivos órdenes de curvatura, los que a su vez permiten el empaquetamiento de estas moléculas larguísimas en los pequeños cromosomas.

La codificación de la herencia

Cuando se demostró que la base material de la herencia era el ADN surgió la necesidad de

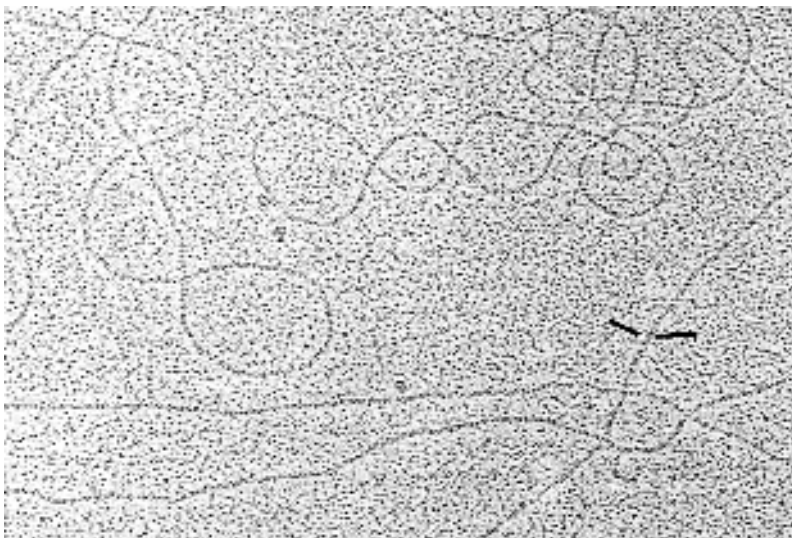


Fig. 1-10. La microscopía electrónica permitió demostrar que la molécula de ADN es muy larga, tiene una anchura constante (de 23 nm), señalada entre las dos líneas, y además es flexible, lo que le permite curvarse. (Aumento: 52.000.) (Sollari AJ, *Proc Nat Acad Sci* 1965; 53:503-511.)

demostrar de qué manera estaba representada en él esa determinación de la herencia. Dado que todas las células de los organismos vivos funcionan básicamente por sus proteínas, que además de formar los bloques estructurales con los que se organizan las células, también movilizan las reacciones químicas del metabolismo como proteínas enzimáticas, la asignación de la herencia a una sustancia poco reactiva como el ADN planteaba algunas dudas conceptuales (que ya habían sido resueltas) y otras dudas nuevas. Hacía décadas que se sabía que el “puente” entre una generación y la siguiente dependía solo de los gametos, y dentro de los gametos, de sus cromosomas. Por ende, se sabía que la base material de la herencia implicaba una miniaturización de esa base material, cualquiera que fuera su naturaleza. También se sabía que las unidades de la herencia, los genes, estaban colocadas en un orden lineal que podía ser fraccionado por recombinación y que además eran susceptibles a las variaciones (por *mutación*). Como los componentes del ADN son solo de tres tipos, fosfato, desoxirribosa y bases nitrogenadas (éstas son cuatro), la única forma imaginable de acumular la información hereditaria en el ADN sería por el *orden secuencial de las bases nitrogenadas*, adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). El físico ruso-norteamericano George Gamow (1904-1968) propuso que las instrucciones hereditarias estaban *codificadas* en el ADN de modo que las variaciones de las secuencias de los cuatro tipos de bases (con repeticiones) determinaban el orden, a su vez, de los aminoácidos en cada proteína. Aunque el esquema de Gamow no era correcto en detalle, su propuesta estimuló a muchos otros científicos, entre ellos Francis Crick y el británico Sydney Brenner, hasta que la idea de un “código” de tres bases seguidas, es decir un “triplete”, se afirmó como representante de cada uno de los 20 aminoácidos. Finalmente en 1966 se determinó experimentalmente el “código genético” en un conjunto de estudios en los que intervinieron el bioquímico norteamericano Marshall Nirenberg (1927-), el bioquímico hindú-americano Hars G. Khorana (1922-) y el bioquímico hispano-norteamericano Severo Ochoa (1905-1993). El paso de la información desde el ADN hasta las

proteínas era intermediado por otra sustancia, el ácido ribonucleico (ARN) del tipo que se llamó “mensajero” (ARNm).

Consecuencias del desciframiento del código genético

A partir de la confirmación experimental del código genético, gran parte de la Genética viró de los estudios estructurales a los estudios de decodificación, un viraje que se extiende hasta la actualidad. El objetivo (al parecer inalcanzable en 1960) de determinar la identificación y el orden de todas las bases nitrogenadas a lo largo del ADN (es decir la “*secuenciación*” del ADN) se fue tornando factible gracias a los adelantos técnicos. Los resultados por lograr se planificaron en gran escala bajo la forma del llamado *Proyecto del Genoma Humano*, que finalizó en el año 2003.

Una vez establecida la secuenciación del ADN humano, se abre una etapa diferente en la que se combinarán estudios estructurales (de *proteínas*, ahora) y sobre todo estudios de las interacciones entre los ácidos nucleicos y las proteínas, y de las proteínas entre sí, con el objetivo de dilucidar los *procesos de regulación génica* y de *función de las proteínas* dentro del organismo, de enormes repercusiones en la Medicina.

El Proyecto del Genoma Humano, de secuenciación y análisis del ADN humano

Durante la década de 1980, cierto número de instituciones académicas, organismos de política científica e investigadores individuales de los Estados Unidos llegaron a la conclusión de que el desciframiento completo del ADN humano, con su conjunto de genes (o “*genoma*”), era un proyecto tecnológicamente factible si se le asignaban los considerables recursos económicos y académicos necesarios. La decisión finalmente fue tomada por las autoridades respectivas de ese país, que asignaron fondos crecientes a dos instituciones gubernamentales, el

Instituto Nacional de la Salud (NIH) y el Departamento de Energía (DOE) de Estados Unidos, así como a numerosas universidades norteamericanas, con el objetivo declarado de *descifrar la secuencia total de bases del ADN humano*. Este proyecto, que comenzó oficialmente en 1990, tenía metas precisas para cada quinquenio y esas metas fueron ampliamente superadas en la realidad. Entre 1990 y 2001 se habían invertido alrededor de 3.000 millones de dólares en el proyecto que nos ocupa, sin que ello afectara la asignación de recursos a otros proyectos científicos, y se había llegado a lograr la secuenciación de casi todo el genoma (o ADN) humano. Paralelamente, una empresa privada llamada “Celera” que presidía el investigador Craig Venter, había logrado en el año 2000 una secuenciación casi total del ADN humano, por lo cual el entonces presidente de los Estados Unidos, Clinton, con la presencia conjunta de Venter y del director del proyecto gubernamental, Francis Collins, presentó en público la decodificación del ADN humano “en borrador”, el 26 de junio de 2000. También se anunció que las secuencias “definitivas” serían publicadas en 2003 (la diferencia entre “secuencias en borrador” y secuencias definitivas o finales es el grado de error que pueden contener, que en las últimas debe ser menor de una base errónea entre 10.000).

Consecuencias e implicancias de la secuenciación del ADN humano (Proyecto del Genoma Humano)

La consecuencia inmediata del logro de la secuenciación completa del genoma humano es que se dispone de la secuencia de los 3.000 millones de bases nitrogenadas que constituyen el ADN humano. Esos tres mil millones de bases (Mb) están distribuidos en los 23 pares de cromosomas humanos en forma proporcional al tamaño de cada uno de ellos; de esa manera el cromosoma 21, que es el más pequeño, tiene un ADN con aproximadamente 41 Mb mientras que el 22 tiene 45, de las cuales 33,4 Mb fueron secuenciados³ (fig. 1-11).

La enorme cantidad de información acumulada en la preparación de la secuenciación y en

sus resultados ha impulsado el desarrollo de métodos informáticos especializados para el manejo de esta información; y esto ha concluido en el establecimiento de una disciplina nueva, la *bioinformática*. A través de procedimientos de bioinformática se puede *acceder a bases de datos* y disponer inmediatamente de la secuencia de bases de cualquier sector del ADN de todos los cromosomas humanos. El Centro Nacional de Información Biotecnológica de los Estados Unidos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) dispone de la base de datos más completa para estos fines.

Los borradores de los resultados de la secuenciación obtenidos en el proyecto oficial y en el de la compañía Celera fueron publicados simultáneamente en el año 2001.^{3,4} Uno de los objetivos de la secuenciación, que era obtener el número total de genes humanos, solo pudo lograrse en forma aproximada: alrededor de 35.000 genes. Esto se debió a que para demostrar fehacientemente que una secuencia es un gen, es preciso saber si *funciona* como un gen; y la demostración del funcionamiento es más difícil que la secuenciación. Muchos genes importantes ya habían sido aislados individualmente, en laboratorios universitarios, antes de la conclusión del Proyecto del Genoma Humano. Este proyecto confirmó casi totalmente las secuencias de esos genes conocidos, pero además permitió hallar gran cantidad de genes de función desconocida y muchos otros cuya función se presupone con alguna probabilidad, por ciertas características de la proteína que codifican.

Uno de los resultados más importantes de la secuenciación es que ahora se dispone de la codificación de varios miles de proteínas desconocidas y de la secuencia codificada de muchas proteínas conocidas en forma incompleta. Se ha calculado que existirían alrededor de 100.000 proteínas humanas, dado que cada gen, en promedio, codifica tres proteínas con diferentes combinaciones de sus regiones codificantes.⁵

Puesto que el estudio de la estructura y la función de cada proteína es sumamente complejo, se estima que el estudio de las propiedades fisiológicas y farmacológicas de las 100.000 proteínas humanas (que colectivamente forman el llamado “*proteoma*” humano) constituirá la tarea de las próximas décadas.⁶

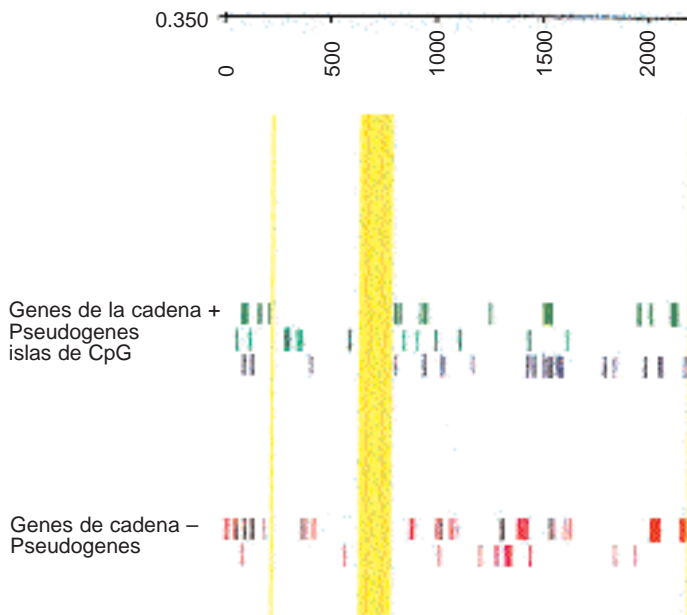


Fig. 1-11. Pequeño sector del cromosoma 22 humano, con su ADN secuenciado, que muestra los genes que se encuentran en la cadena + (la que se dirige del centrómero al telómero) en color verde y los de la cadena - (orientados a la inversa) en color rojo. Respecto de la definición de genes y pseudogenes, véase el capítulo 6. El sector que se muestra ocupa solo 2 Mb. Las bandas en amarillo corresponden a intervalos sin secuenciar. (Modificada, de Dunham I, Shimizu B, Roe BA, Chisoso S y col. The DNA sequence of human chromosome 22. Nature 1999; 402:489-494.)

Otro aspecto de la secuenciación del ADN es la obtención de *pruebas diagnósticas* de diversas enfermedades hereditarias, incluso para “portadores” que no presentan sintomatología alguna. Estas pruebas diagnósticas comenzaron a estar disponibles a medida que se fueron aislando ciertos genes importantes en medicina y su número se fue incrementando gradualmente, a medida que se fueron descubriendo los cambios de bases, las pérdidas de bases u otras modificaciones de la secuencia del ADN correspondiente a un gen que impiden su función normal (es decir “mutaciones”) y que se asocian con una enfermedad determinada. En el cuadro 1-1 se enumeran algunas de estas pruebas genéticas.

Identificación de personas

La secuenciación total del ADN humano fue realizada con especímenes derivados de unas po-

cas personas; por ejemplo, el mapa génico de Celler (compañía que, como ya se dijo, dirigía Craig Venter) fue realizado con el ADN de cinco personas.³ Sin embargo, otro de los propósitos del Proyecto del Genoma Humano era determinar las *variaciones* de la secuencia del ADN halladas en distintos individuos de diferentes poblaciones y razas. Si bien el estudio de las variaciones no está completo, se demostró que hay numerosas variantes de la secuencia de bases, en especial en regiones no génicas, que son características de cada individuo y que se heredan como “caracteres” mendelianos. Esto permite que con muestras de ADN de una persona y sus parientes, se establezca la filiación, la ascendencia y la identidad de las personas (para este fin también se usa el pequeño ADN de las mitocondrias, que se transmite exclusivamente por vía materna). Estos adelantos ya han sido introducidos en la práctica jurídica, aunque su validez siempre es determinada por los tribunales.

Cuadro 1-1. *Algunas de las pruebas diagnósticas de ADN usadas actualmente para demostrar la existencia de mutaciones asociadas con la presencia real de una enfermedad o la portación de un gen mutado que pueda desembocar en el desarrollo de la enfermedad en el sujeto portador o en su descendencia*

- **Deficiencia de antitripsina-alfa 1** (enfermedad hepática y enfisema)
 - **Esclerosis lateral amiotrófica** (parálisis progresiva y eventualmente letal)
 - **Enfermedad de Alzheimer**
 - **Ataxia-telangiectasias** (enfermedad encefálica progresiva con pérdida del control muscular y desarrollo de tumores malignos)
 - **Enfermedad de Gaucher** (agrandamiento del hígado y del bazo, con anomalías de la médula ósea)
 - **Cáncer de mama y de ovario, de tipo hereditario**
 - **Cáncer de colon hereditario no poliposo** (tumores de desarrollo temprano del colon y otros órganos)
 - **Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth** (pérdida de sensibilidad en las regiones distales de las extremidades)
 - **Hiperplasia suprarrenal congénita** (déficit hormonal que produce el desarrollo de genitales ambiguos y pseudohermafroditismo)
 - **Enfermedad fibroquística o fibrosis quística** (enfermedad de los pulmones y del páncreas, con acumulación de moco espeso e infecciones crónicas)
 - **Distrofias musculares de Duchenne y Becker** (debilidad y atrofia muscular, grave o moderada)
 - **Anemia de Fanconi (tipo C)** (anemia y leucemia con deformidades óseas)
 - **Factor V-Leyden (de la coagulación)**
 - **Síndrome del cromosoma X frágil** (importante factor de retraso mental genético)
 - **Hemofilia A, hemofilia B** (déficit de la coagulación sanguínea)
 - **Enfermedad de Huntington** (enfermedad neurológica, de inicio a mediana edad y letal)
 - **Distrofia miotónica** (debilidad muscular progresiva)
 - **Neurofibromatosis, tipo I** (tumores múltiples benignos)
 - **Fenilcetonuria** (retraso mental por déficit enzimático; corregible por dieta)
 - **Poliquistosis renal del adulto** (enfermedad renal y hepática)
 - **Síndromes de Prader-Willi y Angelman** (déficit intelectual y motor)
 - **Anemia falciforme** (anemia que cursa con dolor e infecciones)
 - **Ataxia espinocerebelosa, tipo 1** (movimientos involuntarios, alteraciones del lenguaje y de los reflejos)
 - **Atrofia muscular espinal** (atrofia muscular grave y progresiva)
 - **Talasemias** (anemias variadas por reducción de la síntesis de una hemoglobina)
 - **Enfermedad de Tay-Sachs** (neuropatía)
-

Por otra parte, la posibilidad de identificar a las personas por su ADN más la posibilidad de establecer si un individuo es portador de genes mutados, que eventualmente pueden determinar el desarrollo de una enfermedad en él o en sus descendientes, ha originado una serie de Problemas de índole bioética, legal y social. El Proyecto del Genoma Humano de los Estados Unidos contiene un sector especial dedicado a analizar este tipo de problemas (llamado el *sub-programa ELSI*); para lo cual se convoca a reuniones de discusión multidisciplinaria en las que intervienen juristas, teólogos, sociólogos, psicólogos y especialistas en bioética (esta última es una disciplina en rápido crecimiento).

RESUMEN

Un bosquejo histórico del desarrollo de los conceptos de la Genética muestra que en su trabajo de 1865 Juan Gregorio Mendel predijo con exactitud una serie de fenómenos biológicos de gran importancia y el mecanismo de transmisión de los factores hereditarios. Su concepto de “factores” hereditarios, puramente teórico y deductivo, se corresponde con los genes conocidos como tales en la actualidad. La “segregación” de los genes se corresponde con la separación de los cromosomas homólogos de la entonces desconocida meiosis y la correspondiente separación de los “alelos” o variantes génicas de esos cromosomas.

Esta segregación de los alelos es visible en las “genealogías”, por ejemplo, de los miembros de la familia real británica portadores del gen de la hemofilia. El médico inglés Garrod dedujo acertadamente que los factores o genes mendelianos eran responsables de enfermedades hereditarias del metabolismo y predijo también acertadamente que cada “enzima” era determinada por un gen, realizando estudios en varios defectos congénitos del metabolismo, como la alcaptonuria. El ADN es el material hereditario. Esto fue demostrado por primera vez en la bacteria neumococo por Avery y McCarty en 1944. En 1953 Rosalind Franklin consiguió las pruebas experimentales de la estructura del ADN y ese mismo año, sobre la base de esos datos y de las proporciones de bases demostradas por Chargaff, J.D. Watson y F.H.C. Crick propusieron el modelo de estructura del ADN consistente en dos hélices de sentido inverso con las bases dirigidas hacia adentro, que establece una complementariedad entre una hélice y la opuesta. Esta estructura, que sugiere el mecanismo de la autorreplicación del ADN y su función de reservorio de información a través de la secuencia de bases, fue verificada por numerosos experimentos. La información hereditaria está codificada en tripletes de bases; este código fue determinado fi-

nalmente en 1966 por Niremberg, Khorana, Ochoa y otros. La descodificación de todo el ADN, es decir su secuencia de bases, fue encarada por el Proyecto del Genoma Humano, que comenzó en 1990 y terminó con éxito en 2003. Esta secuenciación tiene numerosas consecuencias científicas y sociales y abre paso a una nueva etapa de estudio del conjunto de las proteínas humanas (proteoma humano).

REFERENCIAS

1. Tjio HJ, Levan A. The chromosome numbers of man. *Hereditas* 1956; 42:1-6.
2. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953; 171: 737-738.
3. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409:860-921.
4. Venter C y col. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291:1304-1351.
5. Pennisi E. The human genome. *Science* 2001; 291:1177-1180.
6. Baker D, Sali A. Protein structure prediction and structural genomics. *Science* 2001; 294:93-96.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL

- Micklos DA, Freyer GA. *DNA Science. A first course in recombinant DNA technology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1990.