

# Genoma y naturaleza humana: cauces nuevos para viejas aguas



ANTONIO VELÁZQUEZ

*Where is the life we have lost in living?  
Where is the wisdom we have lost in knowledge?  
Where is the knowledge we have lost in information?  
The cycles of Heaven in twenty centuries  
Bring us farther from God and near to the Dust*

T. S. Eliot: *The Rock*

## Planteamiento

Desde que el hombre es hombre, ha tenido la necesidad impostergerable de conocerse y conocer el mundo en que vive. En los últimos cien años, ha descifrado las claves internas de la materia y de la vida. Con el descubrimiento del átomo y de sus partículas elementales, y de la secuencia de bases del ácido desoxirribonucleico (ADN), sustento físico de los genomas, el hombre ha conocido finalmente esos principios fundamentales. En el caso del genoma humano, apenas estamos cruzando el umbral de su comprensión. Los conocimientos al respecto se urdirán con los procedentes de las neurociencias, así como los de los avances de la primatología que, con métodos de estudio más eficaces, descubren asombrosas similitudes entre la conducta y la organización social de los humanos y de otros primates superiores.

Al inicio del siglo XXI, la biología pasa de ser una ciencia descriptiva a convertirse en una ciencia de la información. Nos presenta un panorama donde una impresionante unidad impera entre todos los seres vivos, sustentada en unos pocos principios unificadores y en la certeza de que la vida en nuestro planeta procede de un único antepasado común. Surge un nuevo paradigma de lo viviente, basado en *módulos genéticos* que dan lugar a la biodiversidad. Al combinarse de distintas formas, ellos explican los misteriosos

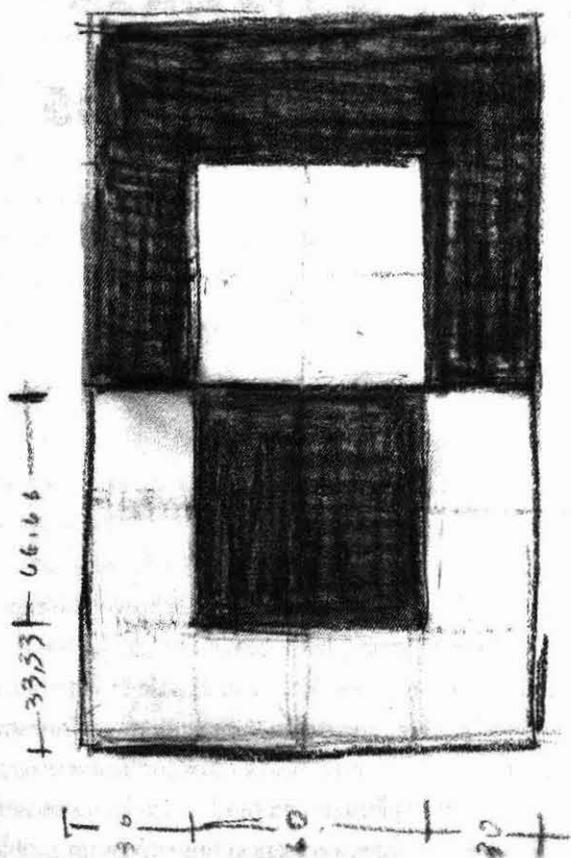
procesos del desarrollo del individuo y de la evolución biológica, de la ontogenia y la filogenia.

Todos estos avances de las ciencias de la vida hacen necesario y hasta urgente un replanteamiento de nuestras ideas sobre lo *humano*. Algunos de estos conocimientos rebasan la biología y plantean profundos problemas filosóficos. Si bien la naturaleza o esencia humana es un problema ontológico, la constitución de lo propiamente humano será precisada por la biología. ¿En dónde reside la identidad de un individuo y, en el caso de los humanos, de una persona? Esta interrogante se vincula necesariamente con la naturaleza de la información, tanto dentro del propio individuo a lo largo de su vida como entre los seres que descienden de otros a lo largo de las generaciones. Otras implicaciones derivan del desarrollo de procedimientos que permiten tener acceso a la información genética y manipularla. Algunos han llegado incluso a plantear la posibilidad de que, en un futuro más o menos cercano, el hombre conduzca su propia evolución biológica.

La necesaria discusión de todos estos asuntos debe basarse en una correcta comprensión del nuevo saber y de la tecnología derivada del mismo. En este ensayo, quiero contribuir, mediante un esbozo de las fronteras actuales de los conocimientos genéticos, a construir un andamiaje útil para examinar con rigor algunas de estas cuestiones.

## Estructura y función de los genomas

Un *genoma* es la totalidad del material genético de un individuo y contiene la información relativa al desarrollo y el funcionamiento de un nuevo organismo desde el óvulo fe-



cundado por el espermatozoide (el huevo) hasta el final de su vida. Su asiento físico es la doble hélice del ADN, donde se combinan cuatro diferentes bases (adenina, guanina, citosina, timina), en forma similar al acoplamiento de letras en un texto o de notas en una partitura. En los humanos esta información se incluye en 24 distintas hebras de ADN, cada una formada por larguísimas secuencias de las cuatro bases y cada hebra integrada a un determinado cromosoma. El genoma de un ser humano está formado por 23 pares de cromosomas y los miembros de cada una de estas parejas son de origen materno y paterno, respectivamente (son 24 las hebras, porque dos corresponden a los cromosomas sexuales, el X y el Y). Se acaba de conocer la secuencia de los 3 000 millones de bases que integran el genoma humano y ello nos permite atisbar los contornos de su estructura y funcionamiento. Además, en el pasado lustro se han desarrollado procedimientos y aparatos (tales como los llamados *chips* o *microhileras de ADN*) gracias a los cuales resulta posible estudiar en forma simultánea la estructura y el funcionamiento de un genoma o de partes de él, es decir de muchísimos genes al mismo tiempo. También han ido perfeccionándose cada vez más las técnicas desarrolladas desde la década de los setentas para manipular el material genético, el ADN, y realizar una verdadera ingeniería genética.

Para los fines de este ensayo, es fundamental definir los conceptos de *genotipo* y *fenotipo*. El primero se refiere a la constitución genética de un individuo relativa a un gen en particular, localizado en un sitio específico (*locus* génico) de alguno de los cromosomas. Puede haber múltiples variedades (*alelos*) de un mismo gen, pero una persona cualquiera sólo tiene dos sitios, o *loci*, respecto a un cierto gen, provenientes de sus progenitores. Por otro lado, el fenotipo se refiere a lo que es evidente: características morfológicas como la forma peculiar de la nariz de los Borbón o el mentón protuberante de los Habsburgo; enfermedades como el albinismo o la hemofilia; propiedades fisiológicas como el grupo sanguíneo A, B, AB u O. Todos estos son rasgos fenotípicos. Más adelante se considerará una cuestión crucial: las formas de relación entre ambos; baste por ahora señalar que tal relación suele ser extremadamente compleja. Los genes se encuentran formados por la secuencia de cientos o miles de bases de ADN, y la distinción entre dos alelos con efectos fenotípicos muy diferentes entre sí puede deberse tan sólo a la sustitución de una base por otra. Cada individuo tiene innumerables características fenotípicas, el conjunto de las cuales he denominado *fenoma*.

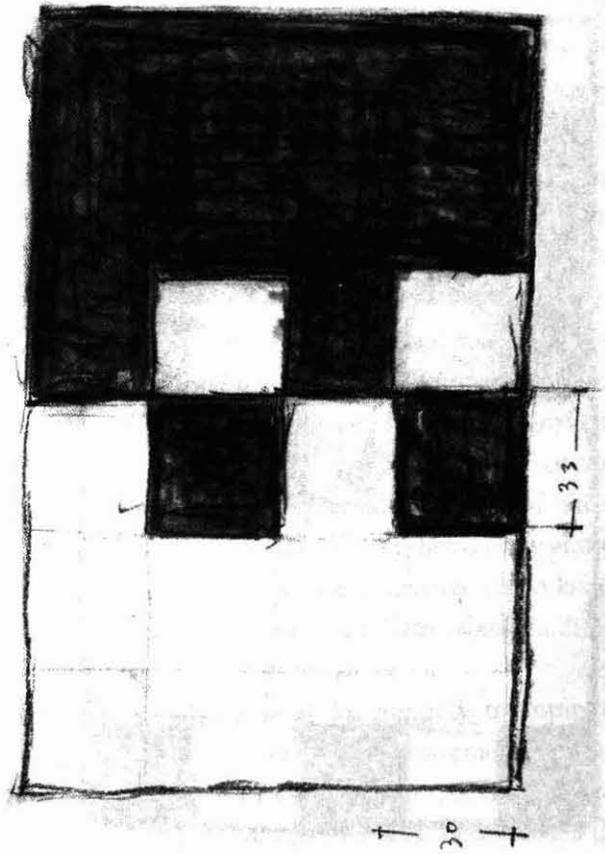
En el genoma humano hay aproximadamente 35 000 genes. Éste es un número impreciso debido, en parte, a que se ha ido haciendo difuso el significado del término *gen*. Para hacer comprensible esta exposición resulta indispensable considerar el fenómeno denominado *traducción* de la información genética. La información lineal contenida en el ADN en forma de secuencia de bases se convierte, mediante la traducción, en otra secuencia también lineal de aminoácidos, es decir las unidades que integran las proteínas. La principal función de un gen, por lo tanto, es especificar la constitución de una proteína. A diferencia del ADN, que se halla compuesto de combinaciones de sólo cuatro unidades (bases), las proteínas se encuentran constituidas por combinaciones de 20 (aminoácidos). De estas mezclas depende la estructura tridimensional de las proteínas, y de ellas la estructura y la función de las células, de los órganos y del organismo mismo. Si el estado inicial de una proteína es el de una larga hebra, un segundo después de haberse formado esta última se habrá plegado en distintas formas sobre ella misma y habrá adquirido una conformación tridimensional específica, propia de ella misma, que la diferencia de todas las demás proteínas y de la que dependen su funcionamiento y su interacción con otras moléculas. Las interacciones entre las diferentes proteínas dan lugar a estructuras cada vez más complejas.

En resumen, la estructura y el funcionamiento de un organismo depende de la naturaleza y la composición de todas sus proteínas. El conjunto se denomina *proteoma*. Cabe mencionar que un solo gen puede especificar muchas proteínas diferentes, según la forma en que dicho gen sea “leído” o “traducido” y las modificaciones ulteriores que las proteínas pueden sufrir. La información contenida en varios genes diferentes puede combinarse para dar origen a una sola proteína. De aquí la imprecisión del concepto *gen*, antes indicada, y el hecho de que, si bien únicamente hay algunas decenas de miles de genes, el organismo humano posee muchas más proteínas, cuyo número se desconoce, pero que algunos han llegado a estimar en cerca de un millón.

Todas las proteínas están formadas por la combinación de *módulos*, que son, si se usa el símil de François Jacob, como las piezas de un gigantesco mecano. Cada módulo es una pequeña estructura proteínica tridimensional que realiza una función puntual. El número de clases de módulos que hay en la naturaleza es de menos de un centenar. Pero en los 3 500 millones de años de existencia de la vida en la tierra, se han efectuado innumerables combinaciones de ellos y el resultado de ello son todas las especies de seres vivos que existen, han existido o existirán. Para dar una idea del carácter de “experimentación” que tiene este hecho y de la inmensidad del tiempo durante el cual se ha operado, baste señalar que más de 99% de las especies que alguna vez hubo en la tierra se han extinguido ya.

Además de los genes propiamente dichos, los genomas contienen secuencias controladoras de los genes, que *regulan su expresión*. Estas secuencias especifican cuándo y dónde deben activarse o apagarse sus genes respectivos, y la intensidad de su expresión. La *expresión genética* abarca una múltiple serie de procesos que van desde la puesta en actividad de los genes (lo que en la genética molecular se denomina *transcripción*) hasta la ubicación final de su proteína correspondiente en un lugar y en un tiempo específicos. La expresión genética es resultado de la interacción entre sí de muy numerosos genes, que integran complejas redes funcionales, continuamente moduladas por factores del entorno.

En resumen, en el genoma se halla la información básica fundamental que se transmite de padres a hijos y debido a la cual los primeros engendran a los segundos como iguales o similares a ellos, por pertenecer a la misma especie y poseer un parecido con ellos. La información genómica se traduce a su vez en las diversas proteínas que constituyen el proteoma, de cuya forma en el espacio se derivan sus propiedades tridimensionales, así como la estructura y el fun-

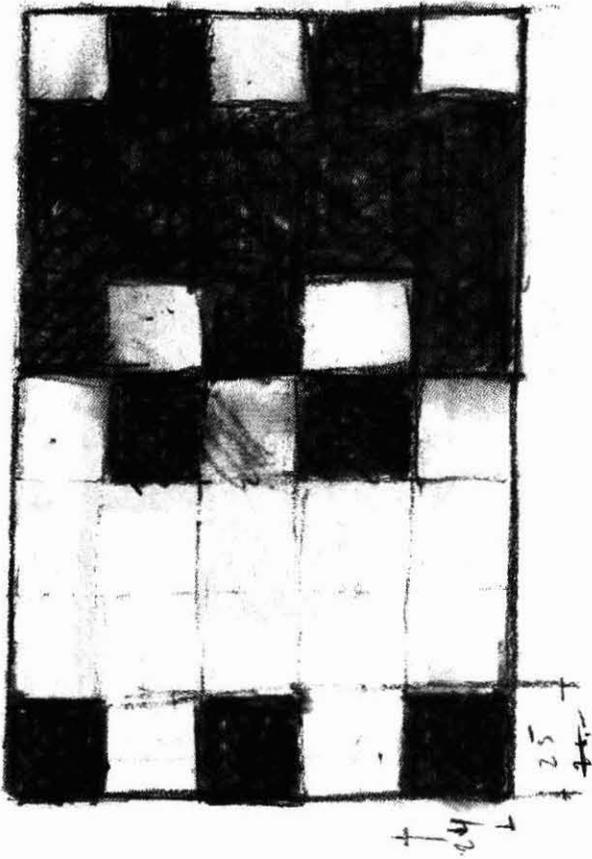


cionamiento de un organismo que le confieren su especificidad e individualidad.

### **Genoma, desarrollo y evolución**

La primera respuesta provisional a la pregunta “¿para qué sirve un genoma?” sería ésta: para guiar el desarrollo de un nuevo organismo. Todos los organismos multicelulares inician su vida como una sola célula que se divide innumerables veces y, mientras ello ocurre, las nuevas células se van diferenciando entre sí, se especializan y dan lugar a estructuras con formas muy variadas. Así surge toda la variedad de plantas y animales que pueblan el planeta. ¿Cuál es la causa de que un huevo termine siendo un elefante, un roble, un salmón, un rosal o un ser humano? Es apenas ahora, en estos pocos últimos años, cuando empiezan a entreverse los principios que explican el devenir hacia una cierta especie y un cierto individuo. Y lo enormemente sorprendente es que hay principios unificadores del desarrollo que parecen ser los mismos para todos los seres multicelulares.

Durante el desarrollo embrionario, la acción concertada de muchos genes dará lugar a diversos fenotipos como, por ejemplo, distintas formas de nariz o de mentón. Un



problema extraordinario, cuyo misterio apenas empieza a descifrarse, es el de la relación entre la unidimensionalidad de las secuencias de bases en el ADN y la formación de una estructura anatómica en el espacio y en el tiempo. En otras palabras, aunque se conozca la secuencia completa de los 3 000 millones de bases que constituyen el genoma humano o las que componen los genomas de cualquier otra especie animal, vegetal o de microorganismos, ¿cómo explicar que esa información, de carácter estrictamente estático y lineal, dé por resultado estructuras tridimensionales que se modifican con el transcurso del tiempo?... Es como si en una partitura musical se cifrara la forma de una escultura.

A pesar de la casi infinita variedad de formas que revisten los seres vivos, recientemente se han descubierto principios unificadores que rigen el desarrollo de todos. Lo que ha hecho posibles estos avances es la aplicación de las modernas técnicas de análisis genético al estudio del desarrollo. Gran parte de esta información se ha obtenido de la humildísima mosca de la fruta, la *Drosophila melanogaster*, y ha resultado asombroso constatar que no sólo los mecanismos sino también los componentes básicos del desarrollo son iguales o enormemente similares en toda la gama de la biodiversidad o, lo que es lo mismo, a lo largo de la cadena

evolutiva. Como consecuencia de la expresión diferencial de los genes en el curso del tiempo y en las diferentes células de las distintas estructuras embrionarias, se lleva a efecto el complejo proceso del desarrollo y así cada nuevo organismo adquiere su conformación particular.

Ya hemos visto que las complejas estructuras biológicas están formadas por combinaciones de un número limitado de clases de módulos con diferentes funciones basadas en reconocimientos moleculares altamente específicos, que conducen a asociaciones transitorias o permanentes entre moléculas y que siguen reglas precisas, como las de las palabras en la oración, por lo que el español Antonio García Bellido las ha denominado *sintagmas*. Los mismos módulos se han conservado en un grado asombroso en el curso de la evolución, debido a las restricciones impuestas por los requerimientos del reconocimiento molecular. Pero, a pesar de estas restricciones, la naturaleza experimenta continuamente con nuevas combinaciones que dan origen a la variedad de individuos dentro de una misma especie, y a las diferentes especies de seres vivos. La genómica revela una visión de los genomas hasta hace muy poco insospechada: no como algo estático, sino en incesante cambio. Cada módulo básico ha dado lugar a variantes del mismo, acompañadas de variaciones de su función original o de plano de nuevas funciones, con lo cual se generan clases o "familias" de esos módulos. Su generación se realiza por duplicaciones sucesivas de sus secuencias genéticas correspondientes y, producida así la redundancia, divergen entre sí las secuencias repetidas (y sus módulos) por efecto de distintas mutaciones de ellas. Hay además movilidad de secuencias, pues cambian de sitio en el genoma, lo que termina por dar origen a nuevas proteínas y nuevas maneras de expresión suyas durante el desarrollo. De esta manera podemos empezar ahora a entender el intrincado y maravilloso proceso del desarrollo, así como el surgimiento de la complejidad en el curso de la evolución. Sin obedecer a ninguna teleología, nuevas o más complejas estructuras, por obra de esta constante experimentación genómica, resultan poseedoras de nuevas funciones. Así, a partir de estructuras anatómicas adecuadas para respirar o moverse en el mar, surgieron otras adaptadas a la vida terrestre. Muy probablemente fue también ésta la forma en que fueron apareciendo y perfeccionándose las estructuras y las funciones cerebrales que después resultaron en la aparición de la conciencia y el lenguaje en el ser humano.

### La constitución del fenotipo: realidades y figuraciones

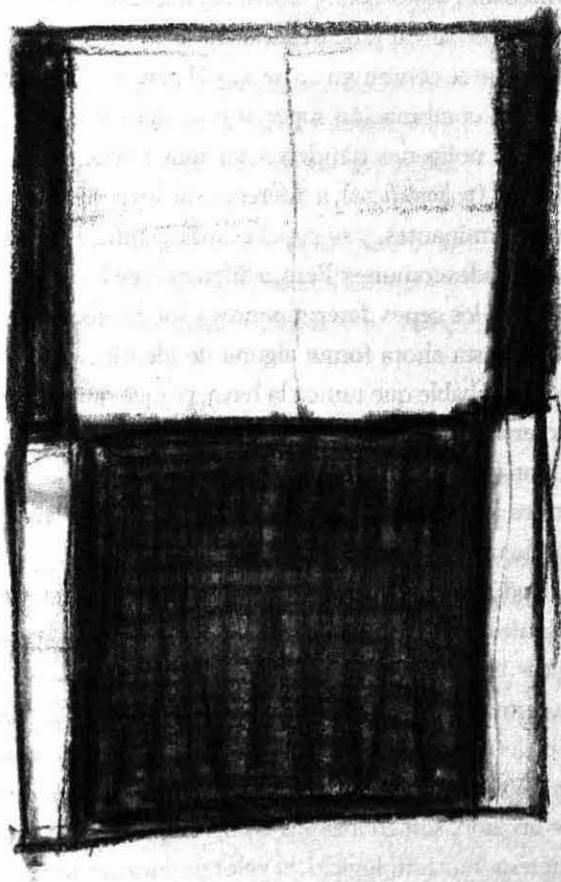
A lo largo del siglo XX, se suscitó un falso debate, que devino en tragedia y genocidio, entre *natura* y *nurtura*: ¿en qué proporciones contribuyen los genes y el entorno a la constitución del fenotipo, como por ejemplo la inteligencia? Con mejor conocimiento de la compleja relación entre genotipo y fenotipo, ahora sabemos que *natura* y *nurtura* son caras de la misma moneda: que su distinción depende de la forma de observar y de la población que es observada.

Si el fenotipo se construye mediante la interacción de muchos factores genéticos y ambientales, es de esperar una relación genotipo-fenotipo compleja, ambigua, que varía de una persona a otra, de manera que el mismo fenotipo puede tener un alto grado genético en una, mientras que en otra pudo haberse debido principalmente a factores del entorno. La medicina ilustra muy bien estos conceptos y sus implicaciones prácticas, aunque las siguientes consideraciones pueden aplicarse de igual forma a cualquier característica vinculada con la constitución de lo humano. El advenimiento de la genómica (la nueva disciplina que estudia el genoma en su conjunto, en vez de aspectos genéticos particulares) ha generado esperanzas en cuanto a una mejor comprensión de las dolencias y, con ello, respecto al hallazgo de nuevos procedimientos diagnósticos, terapéuticos y preventivos más efectivos e individualizados: la medicina genómica, nuevo paradigma de atención a la salud. Pero, como cualquier otra ciencia, ésta tendrá fronteras infranqueables, debidas a la naturaleza misma de lo viviente.

Respecto a su forma de herencia, las enfermedades se pueden categorizar en dos grandes grupos. Por un lado, están las que se heredan de acuerdo con las leyes de Mendel. En otras, el componente genético se pone de manifiesto por la mayor frecuencia de afectados en ciertas familias que entre la población general, por la mayor probabilidad de que un individuo caiga enfermo mientras más cercano sea su parentesco con alguien que ya lo estuvo. Como en una persona cada *locus* génico contiene dos genes, uno de origen materno y otro paterno, basta tener uno solo defectuoso para sufrir un padecimiento heredado en forma dominante, mientras que en las recesivas es necesario, para que se desarrolle la enfermedad, que sean defectuosos tanto el gen de origen paterno como el de origen materno. Se conocen varios miles de estos trastornos mendelianos, tanto dominantes como recesivos, pero en conjunto representan menos de 5% de los padecimientos que aquejan a cualquier población.

Más de 95% de las enfermedades que aquejan a las poblaciones humanas, tienen un componente genético—aunque resulte muy complejo determinarlo—y poseen además un fuerte ingrediente ambiental. No se asocian en forma constante, o al menos frecuente, a uno o a unos pocos genotipos específicos, pues su componente genético varía enormemente en sus aspectos cualitativos y cuantitativos, entre pacientes que padecen la misma afección, aunque por lo general es similar entre los enfermos pertenecientes a una misma familia. En todas las enfermedades comunes se considera una causalidad multifactorial, con un ingrediente poligénico y uno ambiental. Así ocurre en la mayor parte de los defectos congénitos, el asma, las alergias, el cáncer, las infecciones y parasitosis como la tuberculosis y el SIDA, y los padecimientos crónico-degenerativos como la diabetes, la hipertensión arterial, el infarto del miocardio, la artritis y los padecimientos psiquiátricos.

La diferencia entre estos dos grupos de trastornos es fundamental. Para comprenderla, es conveniente recurrir a un modelo de enfermedad introducido por Charles Sing y Ryk Ward: la *arquitectura genética de las enfermedades*. De acuerdo con este modelo, el componente genético se puede clasificar en tres tipos de genes, según la magnitud de su



contribución, de mayor a menor, a la producción del padecimiento y, consecuentemente, al riesgo de padecerlo: genes *determinantes*, de efecto mayor y *poligenes*. Hay una relación inversa entre su frecuencia y la magnitud de sus efectos. Los genes determinantes, muy raros, tienen una "penetrancia" completa, lo que significa que basta con haber recibido cierto alelo del gen (condición necesaria y suficiente) para presentar un fenotipo, determinado, como el de desarrollar la enfermedad. En las raras familias con estos genes determinantes, la afección se transmite de forma hereditaria conforme a las leyes de Mendel. Los llamados genes de efecto mayor implican un riesgo elevado, aunque no completo, de sufrir el trastorno, pero no todos los genéticamente predispuestos llegan a estar enfermos y el desencadenamiento del padecimiento dependerá de la existencia adicional de otros genes con efectos menores, así como de factores del entorno. La frecuencia en la población de los genes de efecto mayor es más alta que en la de los determinantes, pero, aun así, en general son raros los casos. Finalmente, hay numerosas variedades de genes, comúnmente denominados poligenes, que por sí mismos no tienen mayor efecto sobre el fenotipo, pero que, al conjuntarse entre sí y con uno o varios factores del entorno, logran un efecto que rebasa el umbral clínico con la consecuente irrupción de la enfermedad. Podrían compararse con las cartas de un juego de póquer: su valor no depende de sí mismos, sino de la forma como se combinan entre sí, y el mayor valor corresponde a la combinación superior entre las varias establecidas. Los poligenes tienden a ser muy frecuentes en la población (*polimórficos*), a diferencia de los genes mayores y los determinantes, y su papel es más significativo en las enfermedades comunes. Pero, a diferencia de lo que ocurre respecto a los genes determinantes y los de efecto mayor, no hay hasta ahora forma alguna de identificarlos. Aun más: es probable que nunca la haya, porque quizá no sean realmente "defectuosos", pues el efecto perjudicial podría resultar de ciertas combinaciones de ellos (e incluso de factores ambientales) y no de las propiedades intrínsecas de cada uno.

Todo este enorme modelo se aplica en igual forma a cualquier otra característica fenotípica, no sólo a las patológicas, como el color de ojos o piel, la estatura, el cociente intelectual, los rasgos del semblante o del carácter. Se atenúa así el determinismo genético, por lo que resultan desmedidos los temores y las promesas de la tecnología genómica. Por un lado, son cuantiosas las inversiones en las nuevas empresas biotecnológicas, el valor de cuyas acciones sigue

subiendo aunque casi ninguna haya dado o esté por dar, en el cercano plazo, dividendos, más que nada por efectos de mercadotecnia. Por otro lado, a causa de obras como *Frankenstein*, *Un mundo feliz* y *La granja de los animales*, y alentada por noticias como la clonación de la oveja Dolly, la imaginación colectiva ha alcanzado el nivel de la histeria, y se habla con frecuencia de los más terribles escenarios como si fuesen inminentes, o al menos factibles. Si fuese directa la relación genotipo-fenotipo, habría que tomar con mayor seriedad esos temores, aun si su probabilidad fuese pequeña o su posibilidad remota. Pero dada la inmensa complejidad de esa relación, muy probablemente se tendrá que recurrir, para fines predictivos, a procedimientos de dinámica no-lineal (la llamada *teoría del caos*), mientras que la manipulación de los fenotipos—excepto aquellos cuya causalidad genética sea simple (mendeliana)—encontrará barreras formidables, muchas de ellas infranqueables. Por lo mismo, resulta absurdo preguntar sobre genes para inteligencia, creatividad artística, habilidad atlética, violencia, criminalidad, alcoholismo, etcétera. Pero sería igualmente absurdo descartar la influencia genética en estas y en las demás características fenotípicas.

### ***A modo de conclusión***

Con el descubrimiento y la exploración de los genomas, especialmente el propio, el hombre arriba a *terra incognita*. Al igual que Cristóbal Colón y los descubridores que lo sucedieron, la humanidad enfrentará abundantes sorpresas y desafíos. Como los exploradores del siglo XVI, tendremos que recorrer los nuevos territorios con gran cautela, atentos a los peligros y a las oportunidades. Es posible que, al conocerse en forma detallada la influencia del genoma y del ambiente (y de las interacciones entre ambos) en la formación y el funcionamiento del cerebro humano, y el influjo de este órgano sobre la conducta y la mente, haya que replantearse el significado de lo humano. Pero ésta es precisamente la condición humana: por ella, pese a ser tan similares a los demás seres vivos, estamos aislados de ellos, huérfanos en el mundo por el conocimiento. El mandato del Oráculo de Delfos—conócete a ti mismo—nunca ha sido benigno. Marchamos por un sendero en el que no hay retorno ni parada. Parafraseando a T. S. Eliot, la única salvación posible es convertir la información en conocimiento, y éste en sabiduría, guía de nuestro andar. ♦