El genoma humano y el futuro de la biología experimental

◆

RICARDO TAPIA

La naturaleza biológica de la especie humana

No hay duda de que el misterio más interesante y de mayores consecuencias que el hombre tiene por desentrañar es precisamente el de su propia esencia, el de determinar cuál es su naturaleza y su posición en el cosmos y más particularmente en el universo de los seres vivos. Esta pregunta ha formado parte de la inquietud intelectual de la humanidad desde hace veinticinco siglos, pero no es sino hasta el Renacimiento cuando la manera de contestarla empezó a cambiar de la filosofía a la ciencia. Ya en el siglo XX, el método científico generó una explosión de nuevos conocimientos difícilmente prevista, aun por los más optimistas futurólogos de los siglos anteriores, tanto en el campo de la biología como en el de la física, la química y la cosmología.

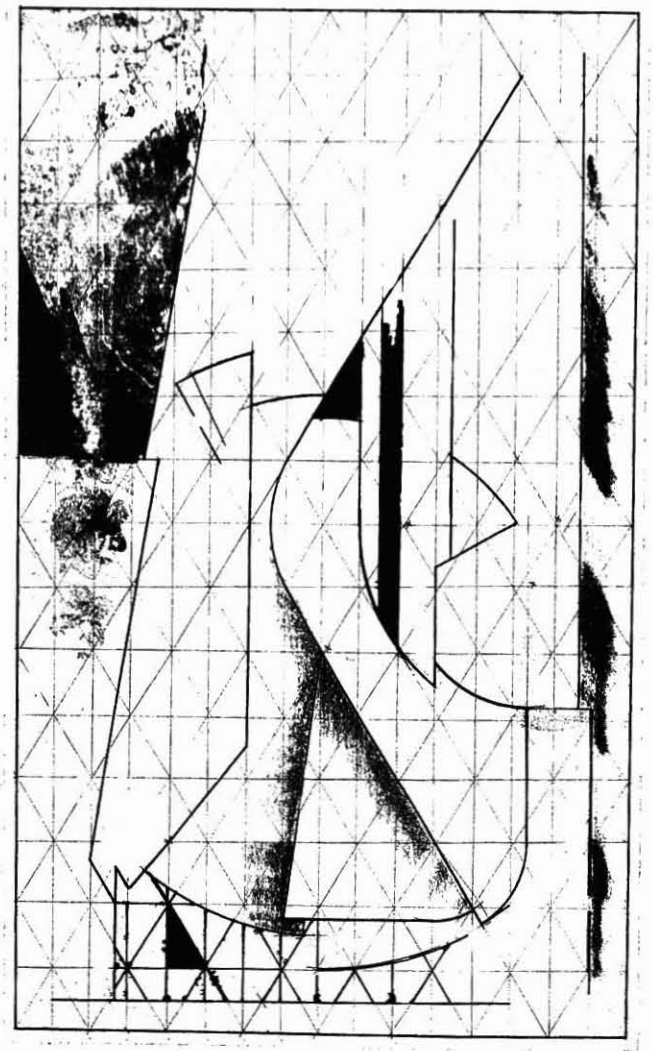
En el centro de los extraordinarios adelantos de las ciencias biológicas experimentales se encuentra sin duda alguna el análisis detallado de la estructura completa del genoma de diversas especies de bacterias, plantas y animales, incluido, como es del conocimiento general, el genoma humano. Tal estudio ha logrado identificar la organización precisa de los componentes químicos que constituyen el ácido desoxirribonucleico (DNA), que es la supraestructura molecular que constituye los genes, cuyo conjunto a su vez forma el genoma. Por razón natural, el genoma humano ocupa un lugar primordial en el interés de los científicos y de la sociedad, aunque ello se manifieste de distintas maneras, que van desde el temor por el mal uso que se pudiera dar a la información obtenida, por riesgos de invadir la intimidad de las personas y de provocar consecuencias laborales, hasta el optimismo desbordante por los posibles —y probables— beneficios que traerá para el conocimiento de las causas y los tratamientos de muchas enfermedades. Pero, desde un punto de vista estrictamente científico, el entusiasmo por este adelanto se debe a que constituye una fuente de nuevos y fundamentales conocimientos para entender la naturaleza biológica del hombre y su posición entre los seres vivos.

La organización molecular del DNA del genoma humano, como en todos los genomas, determina la información para que la células fabriquen las proteínas celulares. Esta información está contenida en fragmentos del DNA, cada uno de los cuales constituye un gen. Según la información difundida simultáneamente hace poco por el Proyecto del Genoma Humano (HGP, consorcio internacional que incluye a varios países del primer mundo) y la compañía privada Celera, de Estados Unidos, la diferencia en el número de genes entre el hombre y la mosca de la fruta o la lombriz de tierra es mucho menor de lo que se suponía, pues el hombre tiene apenas dos o dos y media veces más genes que estos organismos, ciertamente muy inferiores en cuanto a la complejidad de su sistema nervioso.

Se había calculado que el genoma humano contendría cerca de 100 000 genes, pero los dos grupos (el HGP y Celera) que han dado a conocer la estructura del DNA humano completo —lo que constituye el código genético— coinciden en una cifra que va de 26 000 a 38 000, mientras que la mosca tiene 13 600. Además, aproximadamente 10 por ciento de los genes de la mosca tienen algún parecido con los genes equivalentes en los humanos. Más aún, si comparamos la composición química del genoma humano con la de un animal mucho más cercano evolutivamente al hombre, como es el chimpancé, el parecido es extraordinario, de alrededor del 99 por ciento. Todo esto debilita profundamen-

te el concepto antropocéntrico de que la especie humana es única y está por encima de todas las demás en cuanto a su complejidad. Sin embargo, parece evidente que los 300 o 400 genes (1 por ciento del total) en que diferimos del chimpancé son suficientes para determinar que las capacidades del cerebro humano excedan con mucho las de ese u otros primates no humanos, y que los 15 000 o 25 000 genes de más que tenemos en comparación con la mosca de la fruta expliquen tan grandes diferencias anatómicas y funcionales entre las especies. En otras palabras, por más que estos datos indican con toda claridad que genéticamente somos mucho más cercanos al chimpancé o a la mosca de lo que quizá nos gustaría, los cerebros del hombre y del mono, y por supuesto mucho más en el caso de la mosca, difieren cualitativamente en términos de lenguaje, inteligencia, creatividad, capacidad cognoscitiva e intelecto.

Lo anterior nos lleva a concluir que las diferencias fundamentales entre el genoma del chimpancé (y otros grandes monos como el orangután o el gorila) y el hombre debe estar en los genes que codifican la información para el desarrollo del cerebro, los cuales son los responsables de la formación de los circuitos y redes neuronales que constituyen sus diferentes regiones. Por eso es muy probable que el conocimiento de la secuencia del genoma de estos primates no humanos, al compararse con la del genoma humano, proporcione claves importantes para entender qué genes son los determinantes de las propiedades más preciosas y preciadas de la naturaleza humana, las que nos distinguen del resto de los animales porque tienen que ver con la capacidad mental.



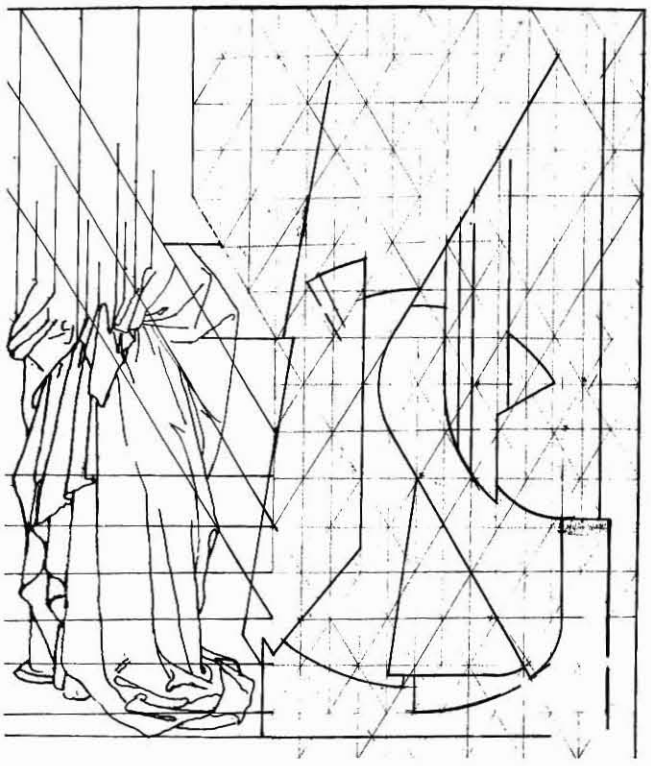
¿Quiere lo anterior decir que hay genes responsables específicamente de las distintas funciones mentales? No directamente, ya que hasta ahora no hay ninguna evidencia de una relación, por ejemplo, gene-inteligencia, gene-creatividad, gene-capacidad de aprendizaje, gene-imaginación o gene-autoconciencia. Sin embargo, no hay duda de que estas funciones mentales requieren el funcionamiento de la comunicación entre millones de neuronas estructuralmente conectadas en circuitos que abarcan diversas regiones del cerebro, y ciertamente la formación de estos circuitos depende de la información genética. Cuando el funcionamiento de ciertos circuitos es deficiente, por ejemplo a consecuencia de la degeneración o muerte de las neuronas que los componen, se pierde la función. Un ejemplo dramático de ello es la enfermedad de Alzheimer, en que, por razones aún desconocidas, las neuronas de una parte de la corteza cerebral y de una región del cerebro conocida como hipocampo degeneran, con las devastadoras consecuencias de pérdida progresiva de memoria y de capacidad para reconocer no sólo a otras personas sino también de reconocerse a uno mismo y de pensar en forma lógica. En este sentido, resultará muy interesante comparar los genomas del hombre con los de los monos, ya que en estos últimos no parece ocurrir ningún equivalente a la enfermedad de Alzheimer, y tampoco parecen ser susceptibles al daño causado por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Si mediante esta comparación se lograra identificar el gen o los genes que determinan la susceptibilidad a esos y otros padecimientos, se habría dado un gran paso para entender sus causas y mecanismos y estaríamos por lo tanto en una posición mucho más ventajosa para diseñar y aplicar procedimientos preventivos y terapéuticos eficientes. Además, como la frecuencia del Alzheimer aumenta en razón directa de la edad a partir de los 60-65 años, también podremos conocer más acerca de los posibles mecanismos genéticos del envejecimiento.

Otro hecho importante que se ha puesto de manifiesto gracias al conocimiento del genoma humano es que la di-

versidad de razas humanas se debe a ciertos rasgos determinados por sólo una pequeñísima fracción del genoma, así como que tales diferencias no afectan de ninguna forma al resto de la información contenida en el genoma. Esto se ha demostrado mediante el análisis comparativo de fragmentos del DNA (recordemos que los genes son cadenas de DNA) del cromosoma X de individuos de diferentes razas y continentes. Semejantes estudios han demostrado que puede haber más diferencias genéticas entre personas que viven en el mismo continente y que a primera vista pertenecen a la misma raza, que entre ellas y habitantes de otros continentes y razas, lo cual quiere decir que, en términos genéticos, la humanidad pertenece a una sola gran familia que se diversificó muy poco durante la evolución y que los pequeños cambios, que afectan apenas ciertos rasgos exteriores, ocurrieron a partir de un ancestro común. Así, no hay duda de que el conocimiento del genoma humano echa por tierra definitivamente la idea de "superioridad" o "inferioridad" de razas o grupos étnicos. Por otra parte, como una contrapartida a estos datos poblacionales, es bien conocido el hecho de la variabilidad individual en el genoma: prácticamente no hay individuo humano cuyo DNA no contenga algunos genes o segmentos defectuosos o que generen una mayor vulnerabilidad a padecimientos como el cáncer, la diabetes, la hipertensión o los infartos del miocardio. Es precisamente por esto que, desde el punto de vista biológico o genético, independientemente de creencias religiosas, no es recomendable la consanguinidad en la reproducción, pues resulta más probable que los miembros de una misma familia compartan algunos defectos genéticos y que, por lo tanto, éstos se manifiesten como alteraciones congénitas en los hijos de una pareja consanguínea, mientras que esto ocurrirá mucho más raramente entre individuos de diferentes familias.

El *futuro del genoma humano*

El conocimiento de la secuencia de los 3 mil millones de pares de bases nitrogenadas (que forman parte de grupos moleculares llamados nucleótidos) que constituyen la totalidad del DNA del genoma humano y la identificación de los aproximadamente 35 000 genes incluidos en esta enorme superestructura molecular representan apenas el principio de lo que promete ser la gran tarea de la genética y la biología celular y molecular de los primeros decenios del siglo XXI. Es solamente el inicio, porque si bien el genoma es el



"libro de la vida", tenerlo a la vista no basta para conocer su significado: hay que aprender a leerlo y a interpretarlo. Esto quiere decir que es necesario conocer la función de cada gen, lo cual, en términos bioquímicos y de biología celular, implica dos aspectos complementarios entre sí: primero, identificar la proteína que las células fabrican de acuerdo con la información contenida en ese gen y, segundo, conocer cuál es la función de esa proteína dentro de la célula o del organismo. Puesto que las funciones celulares, y en último análisis la vida de cada célula, dependen de que las proteínas que las constituyen lleven a cabo correctamente su función, es claro que si no conocemos la relación gene-proteína no podremos leer el libro de la vida. Por ejemplo: si no se identifican los genes que determinan la síntesis de ciertas proteínas responsables del señalamiento en la construcción de los circuitos neuronales durante la formación del cerebro, difícilmente se logrará aprovechar la información de la secuencia del genoma para, como decíamos arriba, conocer el porqué de las diferencias entre los cerebros del hombre y del mono. Si no conocemos cuáles son las proteínas y sus correspondientes genes que influyen en la tendencia a desarrollar tumores malignos o enfermedad de Alzheimer o de Parkinson, no será posible generar las estrategias y los métodos terapéuticos o preventivos contra esos padecimientos.

Un problema adicional es que la información contenida en un solo gen puede dar lugar a la síntesis de varias pro-

teínas, de modo que si hay 35 000 genes en el genoma humano, el número de proteínas distintas que posee nuestra especie es muy probablemente superior a los 100 000, y hay quienes consideran que puede ser de más de un millón. Por tal motivo, la lectura de la función del genoma —la genética funcional— representa un problema de gran magnitud. Hasta ahora son comparativamente muy pocas las proteínas cuya función se conoce y cuyo gen se ha identificado con precisión, aunque ya se están desarrollando técnicas que permitirán avances mucho más rápidos de lo que se podría prever, por lo que es probable que ocurra algo similar a lo que sucedió con la secuenciación del genoma humano. En este caso, se terminó de analizar el genoma con al menos tres años de adelanto sobre las previsiones más optimistas, debido al impresionante desarrollo de las técnicas de secuenciación automática. Ciertamente, sin nuevas técnicas que permitan acelerar la obtención de datos, tomará varios decenios completar la información sobre las relaciones genes-proteínas-función.

¿Y lo que no es el genoma humano?

La secuenciación del genoma humano y el futuro de la genética funcional constituyen sin duda alguna un hito en la historia de la ciencia y de la humanidad, comparable con la teoría de la evolución de Darwin o la visita del hombre a la Luna. Sin embargo, no es lo que clásicamente se considera por el método científico moderno un proyecto de investigación. En efecto, en un proyecto de investigación, el científico, basado en información previamente obtenida, elabora una hipótesis de trabajo y diseña los experimentos que le permitirán probar si esa hipótesis es correcta o incorrecta. En cambio, la secuenciación del genoma es un proceso meramente técnico que, incluso, como se mencionó arriba, se lleva a cabo automáticamente: no hay ninguna hipótesis por probar, no hay una historia para contar, hay sólo resultados por mostrar.

Como muestra de lo anterior, veamos la autoría de los trabajos sobre la secuenciación completa (o casi completa) del genoma humano, que acaban de aparecer publicados en números especiales de las revistas *Science* (16 de febrero de 2001) y *Nature* (15 de febrero de 2001), con los títulos "The sequence of the human genome", por el grupo Celera, e "Initial sequencing and analysis of the human genome", por el HGP, respectivamente. En el primero aparecen 274 nombres como autores, y el segundo está firmado por el International Human Genome Sequencing Consortium; hay que ir a una página suplementaria para ver la larga lista completa de los participantes en el proyecto. En un trabajo de investigación normal, sería absolutamente imposible una participación tan masiva, que sólo puede explicarse cuando se hace trabajo repetitivo por una gran cantidad de personas que hacen exactamente lo mismo: secuenciar fragmentos de DNA. Esto lo ilustra perfectamente una frase dicha por James Watson, premio Nobel por el descubrimiento (con Francis Crick) de la estructura de doble hélice del DNA, publicado en 1953. Watson fue el primer director del HGP, nombrado en septiembre de 1988. Cuando en julio de 1991 Craig Venter, quien después sería el director-fundador de la compañía privada Celera, anunció que solicitaría patentar los fragmentos de DNA secuenciados en su laboratorio de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, Watson se molestó sobremanera y manifestó su oposición a estas patentes, diciendo que las máquinas de secuenciación automática "pueden ser manejadas por monos". Debido a estas diferencias, Watson renunciaría como director del HGP en abril de 1992.

El aspecto importante que me interesa destacar es que, con toda la importancia que sin duda tiene la secuenciación del genoma humano, la investigación en biología experimental, de acuerdo con los cánones de antecedentes-hipótesis de trabajo-diseño experimental-análisis e interpretación de resultados-conclusiones, tiene aún un largo camino por recorrer durante el siglo XXI. Estamos muy lejos de entender completamente, por ejemplo, el funcionamiento del cerebro y los mecanismos de la diferenciación celular durante el desarrollo embrionario, del envejecimiento y de un sinnúmero de alteraciones patológicas, como las enfermedades neurodegenerativas, temas en los que se trabaja intensamente en muchos laboratorios del mundo. Para obtener respuestas a estas cuestiones se requieren estudios multidisciplinarios que incluyen la bioquímica de proteínas, las relaciones entre la estructura molecular y la de los organelos celulares, y los mecanismos de transmisión, recepción e integración de señales químicas en circuitos intra e intercelulares. La frontera del conocimiento sobre la naturaleza humana ciertamente va más allá de su genoma, ya que, mientras no conozcamos los procesos biológicos de los que dependen los procesos mentales como el pensamiento, la inteligencia y la conciencia, no podremos decir que hemos llegado al límite. Para este tipo de proyectos, los nuevos conocimientos sobre el genoma humano son más bien una herramienta que un fin. ◆