

PROYECTO INTERNACIONAL DEL GENOMA HUMANO: ESTADO ACTUAL Y PERSPECTIVAS

Rubén LISKER*

SUMARIO: I. *Introducción*. II. *Construir mapas y secuencias del genoma humano*. III. *Construir mapas y secuenciar el ADN de otros organismos*. IV. *Desarrollo de bases de datos*. V. *Consideraciones éticas, legales y sociales*. VI. *Formación de investigadores*. VII. *Desarrollo tecnológico*. VIII. *Transferencia de tecnologías*. IX. *Perspectivas*. X. *Single Nucleotide Polymorphism*. XI. *Mapas de haplotipos (Hap Map)*. XII. *Proteómica*. XIII. *Bibliografía*.

I. INTRODUCCIÓN

El genoma humano ha sido considerado por la UNESCO como el patrimonio biológico de la humanidad. Es la suma de todo el material genético contenido en un miembro de cada uno de los 23 pares de cromosomas característicos de nuestra especie. Esto se llama un complemento haploide de los cromosomas y típicamente los gametos (óvulo o espermatozoide), son células haploides, que contienen la mitad del número de cromosomas del que hay en el resto de las células del organismo (células somáticas), que es de 46 y se denominan diploides.

El antecedente histórico del Proyecto Internacional del Genoma Humano (PIGH), se remonta a una reunión que tuvo lugar en Alta, Utah, del 9 al 13 de diciembre de 1984. Fue patrocinada por el Departamento de Energía de los EEUU y la Comisión Internacional para la Protección contra Mutágenos y Carcinógenos Ambientales. En ella se preguntó a líderes en métodos analíticos del material genético —el ácido desoxirribonucleico

* Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

(ADN)— si podrían identificar un aumento en la frecuencia de mutaciones (cambios en el ADN) en los sobrevivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki. Se concluyó que no había metodología con suficiente sensibilidad, aunque del intercambio de opiniones entre los participantes que provenían de diferentes disciplinas, surgió la idea de realizar el PIGH que se inició formalmente en 1990.

El proyecto tendría una duración de quince años y las metas científicas para el primer quinquenio fueron: 1) construir mapas y secuencias del genoma humano; 2) construir mapas y secuenciar el ADN de otros organismos; 3) desarrollar bases de datos y forma de utilizarlas; 4) discutir los aspectos éticos, legales y sociales del proyecto; 5) formar investigadores en el área; 6) propiciar el desarrollo tecnológico, y 7) transferir las tecnologías. Participaron de manera principal Alemania, China, Estados Unidos, Francia, Inglaterra y Japón. El número de instituciones participantes en cada uno de estos países fue de tres, una, doce, una, dos y una, respectivamente, y se ha calculado que el 85% de las secuencias publicadas se realizaron en los EEUU e Inglaterra.

II. CONSTRUIR MAPAS Y SECUENCIAS DEL GENOMA HUMANO

El construir mapas del ADN se refiere a ubicar el sitio cromosómico ocupado por cada uno de nuestros genes; por otro lado, el secuenciar el ADN, es averiguar el orden preciso de los cuatro nucleótidos que integran la larga cadena de ADN (aproximadamente 3,200 millones de ellos). Los nucleótidos están formados de la unión de tres moléculas, dos de ellas idénticas en todos estos elementos (ácido fosfórico y un azúcar llamado desoxirribosa) y una variable que puede ser adenina (A), citosina (C), guanina (G) o timina (T), está presente sólo una de ellas en cada nucleótido. El ADN tiene una estructura de doble hélice en la que la columna vertebral está formada por la secuencia repetitiva de ácido fosfórico-azúcar y orientadas hacia el centro, están las moléculas de A, T, G y C. Las dos cadenas que forman la doble hélice están unidas por puentes de hidrógeno, para mantener la estructura se requiere que la A este siempre unida a una T y la G a una C.

Los ADN analizados provienen de voluntarios diferentes, habiéndose guardado una confidencialidad muy rigurosa sobre quienes fueron los dona-

dores. Los mapas físicos del genoma humano van muy adelantados. Se han completado los de los cromosomas 6, 21, 22 e Y; estando los demás cromosomas en diferentes grados de avance, por lo que se puede considerar que esta parte del proyecto aún no ha sido concluida. La secuenciación (orden de nucleótidos dentro del genoma), por otro lado, se conocía en más del 90% en 2001, lo cual se publicó simultáneamente en las revistas *Science* (Celera Genomics, que es el laboratorio privado dedicado a estos menesteres) y *Nature* (resultados del PIGH, que es de naturaleza pública) con un buen grado de concordancia, lo que da confianza en la exactitud de los datos, ya que emplearon diferentes estrategias. Se puede decir que en abril de 2003 se concluyó esta parte del proyecto, habiéndose calculado el número de bases en 3,200 millones y el número de genes entre 30 y 40 mil. Por cierto, una de las primeras sorpresas fue la falta de correlación entre la complejidad de un organismo y el número de genes. De las especies mostradas en la tabla 1, la menos compleja es la última (planta de la mostaza), cuyo número de genes —28,000 mil— es el más similar al nuestro. Si aceptamos que el orden de complejidad del resto de las especies es: *Homo sapiens*, *Drosophila melanogaster* (mosca) y *Caenorhabditis elegans* (gusano), la única característica que guarda correlación con ello es el número de genes relacionados con la producción de anticuerpos, que va de 765 en nuestra especie a cero en la planta de mostaza, ocupando un sitio intermedio las otras dos. En la misma tabla 1, se puede observar que diferimos mucho de las otras especies en la proporción de secuencias repetitivas del ADN, 50 contra 11 o menos, al igual que en el número de genes por millones de bases, 12 en el hombre en comparación con más de 100 en las otras especies.

También vale la pena señalar que no hay aparentemente una relación directa entre el tamaño de los cromosomas y el número de genes que contienen. En efecto, los dos cromosomas más pequeños en nuestra especie son el 21 y el 22. El primero tiene 225 genes y 59 pseudogenes (tienen una estructura muy parecida a la de los genes, pero no funcionan), mientras que el segundo tiene 545 genes y 134 pseudogenes. El cromosoma 6, de mayor tamaño que los otros dos, tiene 1557 genes y 633 pseudogenes.

TABLA 1
RELACIÓN ENTRE NÚMERO DE GENES Y COMPLEJIDAD DE LA ESPECIE

<i>Especies</i>	Número de genes			<i>Núm. de genes X millones de bases</i>
	<i>Total</i>	<i>Anticuerpos</i>	<i>Secuencias repetitivas %</i>	
<i>Caenorhabditis elegans</i>	18,500	64	7	197
<i>Drosophila melanogaster</i>	13,500	140	3	117
<i>Homo sapiens</i>	31,000	765	50	12
<i>Arabidopsis thaliana</i>	28,000	0	11	221

III. CONSTRUIR MAPAS Y SECUENCIAR EL ADN DE OTROS ORGANISMOS

Hay un gran avance. Hasta mayo del 2003 se habían secuenciado los genomas de más de 800 virus, 81 microorganismos, el *Plasmodium falciparum* (agente etiológico del paludismo), la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, el nemátodo *Caenorhabditis elegans* y la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Más recientemente se publicaron los genomas del ratón y del chimpancé. Llama la atención el alto grado de homología entre las diferentes especies, que es mayor entre más cercanía evolutiva existe. La diferencia entre nuestra especie y el chimpancé es del orden del 1% y la de los humanos entre sí de 0.1%. Esto último parecería poco, pero en realidad permite tres millones de cambios, lo que explica porque con excepción de los gemelos idénticos, hay diferencias entre cada uno de nosotros.

IV. DESARROLLO DE BASES DE DATOS

Tomando en consideración la gran cantidad de datos que generaría el PIGH y la conveniencia de que toda persona tuviera acceso a estos datos, desde el principio se desarrollaron bases de datos públicas donde se pue-

den consultar en internet las secuencias de todo lo descrito sobre el particular. Las direcciones mejor conocidas son las que tienen que ver con las secuencias de nucleótidos (www.ncbi.nlm.gov/genome/guide/human); las de asuntos éticos legales y sociales (www.ornl.gov/hgmis); la ubicación de los SNPs (del inglés Single Nucleotide Polymorphisms) creada por el SNP Consortium (www.snp.cshl.org) y que contiene información sobre más de cuatro millones de ellos y ha creado además un mapa genético (ligamiento) de 2772 SNPs con una resolución aproximada de cinco centimorgans, que cubre la totalidad del genoma; lo cual deberá facilitar la ubicación de genes que producen enfermedades o aumentan el riesgo de padecerlas. La dirección más reciente se refiere al Hap-Map, que se puede consultar en: (www.coriell.umdnj.edu).

V. CONSIDERACIONES ÉTICAS, LEGALES Y SOCIALES

El proyecto se realizó bajo la hipótesis de que sus resultados serán muy benéficos para la humanidad. Sin embargo, como cualquier otra tecnología plantea situaciones que deben discutirse a fondo, para lo que desde el inicio del proyecto se decidió dedicar entre el 3% y el 5% del presupuesto al estudio de estas cuestiones y se formó un comité denominado ELSI (del inglés ethical, legal and social implications), cuyos principios rectores se pueden consultar en la tabla 2. Además, se han publicado distintas recomendaciones relacionadas con asuntos de privacidad y confidencialidad de la información genética, así como la necesidad del consentimiento informado en diferentes circunstancias.

Es pertinente recordar que en 1993 la UNESCO integró un grupo multinacional dedicado a discutir los problemas bioéticos planteados por el PIGH, que recibió el nombre de Comité Internacional de Bioética (CIB). Su mandato inicial fue el hacer un documento que se llamó “La declaración universal sobre el genoma humano y los derechos humanos”, aprobada el 11 de noviembre de 1977 por la Conferencia General en su 29a. reunión por unanimidad y aclamación. Federico Mayor, entonces director general de la UNESCO, dice en el prefacio: “El mérito indiscutible de ese texto radica en el equilibrio que establece entre la garantía del respeto de los derechos y las libertades fundamentales, y la necesidad de garantizar la libertad de la investigación”. Dice después: “El compromiso moral contraído por los Estados al adoptar la Declaración es un punto de parti-

da: anuncia una toma de conciencia de la necesidad de una reflexión ética sobre las ciencias y las tecnologías. Incumbe ahora a los Estados dar vida a la Declaración con las medidas que decidan adoptar, garantizándole así su perennidad”.

TABLA 2

PRINCIPIOS DE HUGO-ELSI

<ul style="list-style-type: none">• El reconocimiento de que el genoma humano es patrimonio común de la humanidad.
<ul style="list-style-type: none">• La aceptación de las normas internacionales de los derechos del hombre.
<ul style="list-style-type: none">• El respeto a los valores tradicionales, cultura e integridad de los participantes en proyectos de investigación.
<ul style="list-style-type: none">• La aceptación y defensa de la dignidad y libertad del hombre.

La Declaración aprobada tiene siete capítulos cuyos títulos son: 1) La dignidad humana y el genoma humano; 2) Derechos de las personas interesadas; 3) Investigaciones sobre el genoma humano; 4) Condiciones de ejercicio de la actividad científica; 5) Solidaridad y cooperación internacional; 6) Fomento de los principios de la Declaración, y 7) Aplicación de la Declaración. Vale destacar que el artículo 10 en el tercer capítulo dice: “Ninguna investigación relativa al genoma humano ni ninguna de sus aplicaciones, en particular en las esferas de la biología, la genética y la medicina, podrá prevalecer sobre el respeto a los derechos humanos, de las libertades fundamentales y de la dignidad humana de los individuos, o si procede, de grupos de individuos”.

VI. FORMACIÓN DE INVESTIGADORES

No tengo datos precisos, pero debe haberse cumplido muy bien esta función, ya que se ha estimado que en los países que más participaron en el proyecto intervinieron veinte laboratorios diferentes, con más de dos mil investigadores. En nuestro país existen ya varios centros de medicina genómica; en 2003 se inauguró formalmente en la UNAM una licenciatura en medicina

genómica, que se desarrollará en el campus de Cuernavaca y desde hace varios años se hacen esfuerzos para crear el Instituto Nacional de Medicina Genómica, planteado como el undécimo Instituto Nacional de Salud y que al parecer podrá ser aprobado por la Cámara de Senadores en el 2004, ya que la noticia de su aprobación por la Cámara de Diputados se dio a conocer el miércoles 3 de diciembre del 2003.

VII. DESARROLLO TECNOLÓGICO

La tecnología ha mejorado de manera considerable, principalmente modificando métodos ya existentes. Se considera que los secuenciadores actuales y los programas de análisis de datos son mil veces más efectivos y rápidos que en el pasado cercano. Por ejemplo, en la década de los ochenta, los laboratorios más sofisticados podían secuenciar 500 bases diarias, cifra que en la actualidad se ha incrementado a 400,000, reduciéndose el personal necesario y abaratando costos. En 1990 el costo de obtener la secuencia de una base era de un dólar y en la actualidad es menos de un centavo de la misma moneda. Se han desarrollado biochips y microarreglos que permiten estudiar de manera simultánea la expresión con diferentes estímulos de miles de genes, obteniendo lo que se ha denominado el “transcriptoma”.

VIII. TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍAS

El proceso del PIGH ha sido transparente y sin problemas de “tecnologías secretas”. La limitante ha sido de naturaleza económica por el elevado costo de las mismas. Parece necesario que los países que participaron muy poco en la fase inicial del Proyecto lo hagan a la brevedad posible, lo que por cierto, ya se está realizando en México, donde recientemente se firmó en la Secretaría de Salud un convenio de colaboración entre el Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica y el Translational Genomics Research Institute de Phoenix, Arizona.

IX. PERSPECTIVAS

El disponer de la secuencia completa de nuestro genoma, como es el caso en la actualidad, debe facilitar la identificación de la totalidad de los genes que tenemos, así como conocer el grado de variabilidad individual en

dicha secuencia. Esto constituye una fase inicial y ahora debe descubrirse como funcionan e interactúan los genes y las proteínas por ellos codificadas, lo que se ha dado en llamar “genómica funcional”. Para ello será de gran interés el comparar las secuencias de ADN de diferentes especies —“genómica comparativa”— con la idea de que los segmentos de ADN con funciones específicas es más probable que estén conservadas entre las especies que aquellas sin función alguna. Es más sencillo averiguar la función de los genes en especies menos complejas que la nuestra y buscar sus contrapartes en el genoma humano, para diseñar experimentos que verifiquen si tienen una función similar. Mucho se ha hablado de algunas de las consecuencias que tendrá el PIGH en la medicina y en esta ocasión me quiero referir a varias cuestiones de las que he hablado menos.

X. SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM

Del inglés *single nucleotide polymorphism* (SNP), son pequeños cambios genéticos que ocurren cuando un solo nucleótido substituye a otro en una secuencia dada de ADN. Ocurren con una frecuencia mayor a una vez por cada 1,000 bases y se piensa que hay entre tres y diez millones en nuestro genoma, la mayor parte de las veces están fuera de las regiones codificadoras. Es el tipo de variación más frecuente y se está investigando su importancia en relación a la propensión para adquirir diferentes enfermedades (factores de riesgo) y su valor para predecir la respuesta individual a distintos tratamientos farmacológicos.

1. *Mutaciones vs. polimorfismos*

De manera tradicional se considera que una mutación es un cambio poco común en la secuencia del ADN que tiene efectos contrarios a la salud. Un buen ejemplo es la mutación responsable de que en la posición 6 de la cadena beta de la hemoglobina esté una valina en lugar de ácido glutámico, lo cual hace que el sujeto produzca hemoglobina S, responsable de la anemia de células falciformes, en lugar de la hemoglobina normal A. Un polimorfismo se ha definido como un cambio en la secuencia del ADN que está presente en más de 1% de la población y que normalmente no tiene efectos fenotípicos indeseables. La realidad es que estas definiciones tienden a ser poco precisas en la medida que se conoce mejor la contribución de varios

polimorfismos en la susceptibilidad a enfermedades. Por ejemplo, 5% de la población blanca es portador de una mutación en el gen CFTR (del inglés *cystic fibrosis transmembrane regulator gene*); por su frecuencia y aparente ausencia de efectos fenotípicos se consideraría un polimorfismo, sin embargo, su frecuencia es mayor que la esperada en pacientes con asma, bronquitis crónica y ausencia congénita bilateral de *vas deferens*, sugiriendo que sí tienen efectos deletéreos y por ello se podrían considerar como mutaciones.

2. Factores de riesgo

Se ha estudiado la posibilidad de que los SNPs sean factores de riesgo para diferentes enfermedades, tanto monogénicas (que son aquellas cuya presencia está determinada por un solo par de genes), como poligénicas (también llamadas multifactoriales pues se caracterizan, entre otras cosas, por que son determinadas por varios pares de genes y el medio ambiente interviene en su patogénesis):

Enfermedades monogénicas. La hemocromatosis es una enfermedad en la que se acumula hierro en el organismo, dañando principalmente al corazón, hígado y páncreas, matando a los enfermos de diversas causas si no se tratan oportunamente por flebotomías repetidas. Se hereda en forma autosómica recesiva y se ha identificado como gen responsable al llamado HFE. En un estudio de 178 pacientes, publicado en 1996, se informó que 83% eran homocigotos (doble dosis del gen anormal, heredado tanto por la madre como el padre) para la mutación C282Y, y 5% heterocigotos (sólo un gen anormal, heredado por vía materna o paterna). En estos últimos se encontró otra mutación, la H63D, por lo que en rigor, también tenían dos genes mutados y en el 7% no se encontró ninguna alteración en el gen HFE. Se pensó que la identificación de estos genes en etapa preclínica podría ayudar a evitar la aparición de los síntomas de esta enfermedad, pero estudios subsecuentes han mostrado que sólo 1% de los individuos homocigotos para estos genes mutados manifiestan la enfermedad, por lo que no se justifican los estudios de tamiz en la población general.

En pacientes con trombosis venosas repetidas, se han identificado dos SNPs, uno en el factor V de la coagulación sanguínea denominado G1961A (variante Leiden), y el otro en el gen que codifica para la protrombina (G20210A). Las pacientes que son heterocigotas para este último y

usan anticonceptivos orales, tienen un riesgo 7.9 veces mayor de desarrollar trombosis venosas que quienes no tienen la mutación. Las mujeres que son doble heterocigotas (tienen una sola dosis de ambas mutaciones) muestran un incremento de 107 tantos que las mujeres normales de desarrollar trombosis venosas durante el embarazo.

Enfermedades multifactoriales. Se están investigando enfermedades poligénicas comunes como la diabetes, la hipertensión arterial, la cefalea y otras, en estudios de casos y controles para averiguar si determinados SNPs son significativamente más frecuentes en unos que en otros para averiguar si pueden considerarse como factores de riesgo. Es necesario investigar un buen número de ellos, distribuidos por todo el genoma, para confiar en los resultados, que de ser positivos, significan la posibilidad de tomar medidas preventivas eficaces. En la actualidad se conocen los sitios donde hay genes de susceptibilidad para varias enfermedades: a) 19q13 y 12q en la enfermedad de Alzheimer; b) 19p13 y Xq24 en la migraña; c) 12q y 2q en la diabetes tipo 2, y d) 3q21 en la psoriasis; en el entendido de que “p” y “q” se refieren a los brazos cortos y largos, respectivamente de los cromosomas. Los números antes de “p” y “q” indican el cromosoma involucrado, y los números posteriores a estas letras, se refieren a la zona del cromosoma en que se encuentran los genes en cuestión. En la institución donde yo laboro, se están desarrollando cuatro investigaciones de casos y controles de enfermedades comunes, en los que se identifican a 300,000 SNPs para averiguar su posible asociación con los casos (pacientes).

3. *Farmacogenómica*

William Osler en 1892 dijo: “si no fuera por la gran variabilidad individual, la medicina podría ser una ciencia y no un arte”. Algo más de un siglo después, se está a punto de identificar diferencias heredadas entre individuos que podrán predecir la respuesta de cada paciente a sus medicamentos, tanto en términos de eficiencia como de toxicidad. Se intenta individualizar los tratamientos farmacológicos, lo cual se ve distante todavía, pero ya es posible usar datos genómicos para evitar el empleo de medicamentos letales o inútiles en un individuo en particular. Hay que recordar, sin embargo, que la variabilidad en la respuesta a medicamentos depende, entre otros, de factores como edad, sexo, estado funcional hepático y renal y gravedad de la enfermedad, además de los hereditarios.

La importancia de estos últimos se identificó en los años cincuenta en relación con: *a)* casos de apnea prolongada después de la administración del relajante muscular suxametonio, utilizado de manera rutinaria en cirugía para intubar la traquea de los enfermos, ocasionada por una variante en estado homocigoto del gen que codifica para la pseudocolinesterasa sérica; *b)* la presencia de crisis hemolíticas consecutivas a la administración del antipalúdico primaquina en pacientes con deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa eritrocítica, que es muy común en la cuenca del mediterráneo y en la población negra del África ecuatorial, y *c)* la neuropatía periférica inducida por la isoniacida, utilizada en el tratamiento de la tuberculosis, debida a diferencias hereditarias en la capacidad de acetilar dicho medicamento. Estas y otras observaciones constituyeron el campo de la farmacogenética dedicado al estudio de variaciones genéticas (polimorfismos) de los genes encargados de codificar enzimas necesarias para el metabolismo de ciertos fármacos.

El campo de la farmacogenómica difiere de la farmacogenética (tabla 3), en que estudia a todos los genes involucrados en el metabolismo de un fármaco y no solo a uno de ellos. Además, analiza la variación genética de los receptores de las células blanco, en donde deben actuar los medicamentos y que pueden determinar su eficacia.

TABLA 3

FARMACOGENÉTICA *VS.* FARMACOGENÓMICA

<ul style="list-style-type: none">• La farmacogenética estudia las variaciones genéticas (polimorfismos) de los genes que codifican enzimas necesarias para el metabolismo de ciertos fármacos. Un gen por problema.
<ul style="list-style-type: none">• La farmacogenómica estudia a todos los genes involucrados en el metabolismo de un fármaco y no solo uno de ellos. Analiza también la variación genética de las células blanco, tales como receptores.

Hay ejemplos claros de que una vía metabólica tiene que ver con el metabolismo de uno o varios grupos de medicamentos. Las variantes del gen de una enzima, la tiopurina metiltransferasa, afectan el metabolismo de los “tio” compuestos. En circunstancias normales no tienen ninguna impor-

tancia, pero en pacientes leucémicos o con otros padecimientos que reciben mercaptopurina, tioguanina o azatiopurina y las metabolizan de manera inadecuada, pueden desarrollar toxicidad a nivel de la médula ósea y el hígado con resultados fatales. De hecho, se recomienda identificar dichas variantes enzimáticas antes de que los enfermos tomen los medicamentos señalados.

Un grupo clave de enzimas que metabolizan numerosos fármacos, es la familia P450. Estas enzimas oxidantes se producen en el hígado e inactivan productos químicos diversos. De los 57 genes de esta familia identificados en humanos, se han encontrado dos muy importantes en el manejo de los medicamentos: *a*) CYP3A4 que tiene que ver con el metabolismo de 50% de los medicamentos recetados por médicos, pero no se conoce ningún polimorfismo que afecte la función de los medicamentos, y *b*) la enzima CYP2D6, que metaboliza 25% de las drogas recetadas y cuyas variantes genéticas determinan el grado de actividad y clasifica a las personas como con capacidad enzimática pobre, normal, intermedia y elevada. Dependiendo de la etnicidad de la población en estudio, hasta 17% puede tener variantes que condicionan la velocidad del metabolismo y por consiguiente, de los niveles sanguíneos de cuando menos 30 medicamentos que se enlistan en la tabla 3 e incluyen antihipertensivos, antiarrítmicos, antidepresivos, neurolépticos y otros fármacos como la codeína.

Es evidente que una vez que el desarrollo tecnológico sea adecuado se empleará para hacer estudios genotípicos en los posibles usuarios de los diferentes medicamentos y decidir la dosis que cada persona requiere para optimizar su eficiencia y reducir la toxicidad, lo cual tendrá un impacto positivo en la calidad de vida de los enfermos.

XI. MAPAS DE HAPLOTIPOS (HAP MAP)

En 1995 se le pidió a la UNESCO apoyo para realizar el proyecto HGDP (del inglés Human Genome Diversity Project), para conocer la composición genética de diferentes poblaciones. Para ello planeaban obtener muestras de sangre de alrededor de 500 grupos aborígenes repartidos por todo el mundo, con el objeto de estudiar en cada uno de ellos un buen número de marcadores genéticos, los mismos en todos los grupos para realizar comparaciones válidas y formar una gran dendograma de nuestra especie, analizando el parecido genético de cada uno de los grupos investigados con

todos los demás. El proyecto era muy atractivo, pero no fue apoyado por producir una gran controversia y numerosas protestas de los grupos minoritarios por investigar, que se sintieron discriminados, y de hecho, lo bautizaron como el “proyecto vampiro” con todas sus implicaciones. Debo enfatizar que el objetivo central del proyecto era adquirir información de tipo antropológico que permitiera conocer el grado de relación biológica entre las diferentes poblaciones y su correlación con el lenguaje y otros fenómenos culturales.

El Hap Map surgió en cierta forma como sustituto del HGDP, a realizar en un número mucho menor de poblaciones, cuyo objetivo central no es antropológico, sino el crear una herramienta que facilite los estudios de asociación entre factores genéticos y diversas enfermedades comunes. De hecho, los haplotipos son bloques de ADN con alrededor de 10,000 bases cada uno, y se utilizan en forma similar a lo que señalamos arriba para los SNPs en el caso de sus asociaciones posibles con diversas enfermedades multifactoriales, es decir, en lugar de investigar los millones de SNPs, las investigaciones se reducirán en 10,000 veces, haciendo más sencilla la búsqueda de genes. Aprovechando la lección que dejó el tratar de hacer andar el HGDP, el consorcio del Hap Map está cuidando detalladamente los aspectos éticos del proyecto, obteniendo el consentimiento informado individual de cada uno de los participantes, además de involucrar a la comunidad en la toma de decisiones.

Los haplotipos se refieren a las variaciones hereditarias en las secuencias de bases de los genes, identificadas habitualmente por enzimas de restricción. Se ha comprobado la presencia de varios haplotipos en muchos genes, que difieren en su frecuencia dentro de cada población y entre poblaciones. Un ejemplo muy claro es el estudio del gen que codifica para las cadenas beta de la hemoglobina, que permite identificar en cualquier población con anemia de células falciformes el origen geográfico de la mutación. Conviene aclarar que el término haplotipo se usó inicialmente para describir las diferentes asociaciones de antígenos codificados por varios loci de un mismo sistema, en particular los antígenos de histocompatibilidad HL-A y posteriormente del ADN mitocondrial.

El proyecto se inició oficialmente en octubre de 2002 con financiamiento de Canadá, China, Estados Unidos, Inglaterra y Japón; aportando los EEUU cien millones de dólares para los primeros tres años. La meta es realizar un mapa muy completo de haplotipos de 270 personas provenientes

de cuatro poblaciones: *a*) como representantes de la población negra se estudiarán a 90 yorubas de Nigeria; *b*) como representantes de la población asiática a 45 japoneses y 45 chinos del grupo Han, y *c*) como representantes de la población blanca a 90 residentes de los Estados Unidos cuyos ancestros sean del norte y oeste de Europa, habiéndose seleccionado a Salt Lake City, en Utah, como el lugar para obtener estas muestras. Se tuvo un gran cuidado en respetar la privacidad de los donantes y los resultados estarán disponibles de manera gratuita en Internet. Habrá además una colección de líneas celulares de cada población a disposición de los investigadores interesados. La dirección del banco de datos se dio en líneas anteriores en la sección denominada “desarrollo de bases de datos”.

XII. PROTEÓMICA

El fin del proyecto internacional del genoma humano abrió el campo emergente de la proteómica. Incluye el estudio de la estructura, localización, interacciones y funciones de las proteínas; que resultan más complicadas que el estudio del genoma por ser más numerosas que los genes. Su función puede depender de su estructura tridimensional y están compuestas de veinte aminoácidos diferentes y no sólo de cuatro bases. El sitio donde se encuentra una proteína puede dar una idea de su función. Por ejemplo, si está en la superficie celular puede ser un receptor, mientras que es posible que una proteína intranuclear tenga que ver con la expresión génica. Se están desarrollando diversas técnicas para lograr la situación ideal de conocer a todas las proteínas, desde su estructura primaria, hasta las modificaciones posteriores a su traducción y sus patrones de expresión celular diferencial.

Para todo esto debe haber un esfuerzo internacional bien organizado, que permita lograr los propósitos de la manera más rápida posible. Para ello se creó la Human Proteome Organization (HUPO) con dirección electrónica: (<http://www.hupo.org>); con el fin de agrupar a nivel mundial a personas de los sectores público y privado interesados en varios aspectos de este campo. Su misión tiene tres propósitos: *a*) consolidar organizaciones nacionales y regionales en una agrupación mundial; *b*) realizar actividades educativas para diseminar el conocimiento relativo al proteoma, incluyendo la tecnología pertinente, y *c*) ayudar a coordinar las iniciativas para caracterizar los proteomas de determinados tejidos y células. En la ac-

tualidad hay iniciativas para: a) identificar proteínas del suero y plasma y conocer su variación con la edad, grupo étnico y estado fisiológico, y b) un estudio de todas las proteínas que se expresan en el hígado.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- ABBOTT, A., “With Your Genes? Take One of These, Three Times a Day”, *Nature*, núm. 425, 2003.
- BEAUDET, A., “ASHG Presidential Address Making Genomic Medicine a Reality”, *Am J Hum Genet*, núm. 64, 1999.
- DENNIS, C., “The Rough Guide to the Genome”, *Nature*, núm. 425, 2003.
- , GALLAGHER, R. (eds.), “The Human Genoma”, *Nature Publishing Group*, 2001.
- DUNHAM, I. *et al.*, “The DNA Sequence of Human Chromosome 22”, *Nature*, núm. 402, 1999.
- HANASH, S., “Disease Proteomics”, *Nature*, núm. 422, 2003.
- HATTORI, M. *et al.*, “The DNA Sequence of Chromosome 21”, *Nature*, núm. 405, 2000.
- JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, G. *et al.*, “Medicina genómica”, *Este País, Tendencias y opiniones*, septiembre de 2002.
- LISKER, R., “Aspectos éticos del proyecto genoma humano” en GASCÓN, P. (ed.), *La revolución genómica*, México, Universidad Autónoma Metropolitana, 2003.
- MUNGALL, A. J. *et al.*, “The DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 6”, *Nature*, núm. 425, 2003.
- ROSES, A., “Pharmacogenetics and the Practice of Medicine”, *Nature*, núm. 405, 2000.
- SELIGHSON, U. y LUBESTKY, A., “Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis”, *N Eng J Med*, núm. 344, 2001.
- WINN-DEEN, Will, *SNPs: “Human Genetic Variation Lead to New Medical Practices?”*, *LabMedica International*: mayo-junio de 2003.
- WYLIE, B. *et al.*, “Hereditary hemochromatosis”, *JAMA*, núm. 280, 1998.