

## ABSTRACT

---

### THE IMPACT OF THE HUMAN GENOME PROJECT AND THE GENETIC DIAGNOSIS

---

#### **Antonio VELÁZQUEZ**

Thanks to the human genome project (HGP) there have been discovered genes that participate in several diseases that human being suffers. This project is an international effort which consists, in a first stage, in the identification of all the genes and its precise position in the 23 pairs of chromosomes, that is why it is known as our genetic map. The elaboration of this genetic map is easier if we have, here and there, markers whose location is known, this genetic markers are segments of DNA which can be identify in laboratory.

Besides the genetic map, the HGP includes the elaboration of the named physical maps, which consist each one, in immense collections of human DNA fragments. Having these physical maps makes easier for the researcher to cut off a gene and to determine its structure, normal functions and to find out how they are altered when the gene produces a disease. This, in a distant future will also permit us change an abnormal gene for a normal one, that is what is been called genetic therapy.

The third aim of the HGP is to find out the sequence of the three thousand million of nitrogen bases, where it is contained all the genetic information of the human being and which can be considered the Homo Sapiens operation manual. The HGP has two different ways. The first one consists in discovering the complete text of the human genome and the other one in deciphering their content and reading it. In order to know what this text says, it is necessary to so study many informative families, with people whom have the disease that is attempted to investigate. Mexico, in particular, has extraordinary opportunities with its isolated and highly consanguineous populations, which are genetically homogenous, so the identification of the genes which causes diseases is easier. Therefore, a group of the National University of Mexico researchers have settled as a goal to carry out this task. To begin we have chosen one of the chronic diseases more common in the Mexican population: diabetes mellitus. There have not been discovered most of the genes that participate in this disease, but with the data that we have, we can suppose that the genes that more frequently appear in the Mexican patients, are different from the ones that commonly appear in the diabetes of other ethnic groups.

Although there have been spectacular discoveries thanks to the HGP, the number of patients that have the benefits of these advances is very small because the genes that have been discovered participate in not very common diseases. The majority of the sufferings whose genes have been discovered are named monogenics or mendelian, i.e. to have the disease it is enough to have inherited the faulty gene from one or both parents. However, the importance is that they are very useful models in order to understand the function of the human being genes.

The resulting discoveries of the HGP will be more useful, for the discovery of the genes which participate in the more common diseases and for its genetic diagnosis procedures developing. Nowadays, we know that most of the common diseases are the combination of different faulty genes and environmental factors, in order to explain this, it has been developed a model known as poligenic multifactorial causes. A varying of this hypothesis is that besides the poligenes there is an "important" gene which contributes more than the others to develop this disease, a gene which is necessary but not enough. Moreover, it is important to mention that according to the genetic component of a disease will be the diagnosis test that has to be applied.

---

## EL IMPACTO DEL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO SOBRE EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

---

**Antonio VELÁZQUEZ**

**SUMARIO:** I. [ *Introducción: el genoma humano.* ] II. [ *El Proyecto del Genoma Humano y el diagnóstico genético.* ] III. [ *La participación en México en el PGH.* ] IV. [ *Enfermedades genéticas simples, pero raras.* ] V. [ *Enfermedades comunes, pero complejas.* ] VI. [ *Clases de pruebas diagnósticas según el componente genético de una enfermedad.* ]

---

### I. EL GENOMA HUMANO

---

### INTRODUCCIÓN:

Gracias al Proyecto del Genoma Humano (PGH) se están descubriendo los genes que participan en la producción de las diferentes enfermedades que aquejan al hombre. Con el descubrimiento de cada uno de estos genes será posible desarrollar procedimientos para el diagnóstico genético de esas enfermedades.

La palabra "genoma", derivada de "genes" y "cromosomas", se refiere al conjunto de genes localizados en forma específica en todos los cromosomas de un individuo o de una especie (por ello se puede hablar del genoma de una persona particular o, en general, del genoma humano). En nuestra especie existen aproximadamente 80,000 genes en los 23 pares de cromosomas que cada sujeto hereda de su padre y de su madre. Esta es la información genética que guía el desarrollo de cada individuo, a partir del óvulo fecundado por un espermatozoide. La información genética está contenida en la secuencia de bases nitrogenadas que forma parte de la doble hélice del ADN (el ácido desoxirribonucleico). Además de conferirnos nuestra identidad biológica, la información genética contenida en el genoma determina en grado importante el funcionamiento del organismo a lo largo de nuestra vida y, consecuentemente, la predisposición a padecer enfermedades.

---

## II. EL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO Y EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

---

Este proyecto es un esfuerzo internacional que consiste, en una primera etapa, en conocer la estructura básica de nuestro genoma antes del año 2005. Se trata de identificar a todos los genes y conocer su posición precisa en los 23 pares de cromosomas. Por ello, para referirse a esta tarea, se habla de hacer nuestro mapa genético. Así como pueden hacerse diversos mapas geográficos, por ejemplo, un mapa ortográfico, otro climatológico, uno más de densidad poblacional, también puede haber diferentes mapas genéticos. Uno de ellos indica la posición de los diferentes genes y otro contiene información sobre enfermedades. Al igual que con mapas geográficos, la elaboración de los mapas genéticos se facilita grandemente si se cuenta, de trecho en trecho, con marcadores cuya ubicación sea conocida, semejantes a las mojoneas que hay en las carreteras y que indican la distancia entre ellas y el punto de origen del camino.

Los marcadores genéticos son segmentos del ADN que se pueden identificar en el laboratorio. Podremos descubrir si existe algún gen para cierta enfermedad, al conocer que el vecino de uno de estos marcadores. Un ejemplo de marcador es un segmento de ADN que se encuentra en un lugar específico en uno de los cromosomas y que puede estar repetido un número variable de veces. Podrá haber así una gran variedad de formas (alelos) de este marcador, dependiendo del número de repeticiones del segmento de ADN. Naturalmente que cada persona tendrá dos y sólo dos copias de este marcador: una paterna y otra materna, pero ellas podrán diferir entre sí respecto al número de repeticiones. Por ejemplo, la paterna puede estar repetida solamente tres veces, mientras que la materna, veintiún veces. Existen procedimientos en el laboratorio, relativamente sencillos, que nos permiten determinar el número de copias de ese segmento. Si se analiza en esta forma a los padres y a otros familiares de una persona, se podrá deducir de cuál de sus progenitores heredó cada forma (alelo) diferente del marcador. Si, dentro de una cierta familia, cada vez que se hereda una de las formas (alelos) del marcador, se hereda también una enfermedad, podremos entonces concluir que existe un gen que participa en la producción del padecimiento en cuestión y que dicho gen es vecino del marcador genético que estamos estudiando. Es en esta forma como la elaboración del mapa genético de nuestra especie se ha convertido en una herramienta extraordinariamente poderosa para identificar genes que intervienen en la producción de enfermedades.

Además del mapa genético, el Proyecto del Genoma Humano incluye la elaboración de los llamados mapas físicos, que consisten cada uno en inmensas colecciones de fragmentos de todo el ADN humano y de las que se conocen las posiciones relativas que guardan entre sí. El tener uno de estos mapas físicos facilita grandemente al investigador, así aislar físicamente un gen (lo cual se llama clonar) y, de esta manera, poder determinar su estructura y su función normales y averiguar cómo están alteradas cuando el gen participa en la producción de una enfermedad. Esto no sólo está permitiendo un mejor conocimiento de las enfermedades, sino que nos provee de herramientas poderosas para el diagnóstico genético: poder saber si alguien es o no portador de una cierta mutación y, por ello, tener un mayor riesgo de presentar algún

cierto padecimiento dado. En un futuro más lejano nos permitirá también el poder cambiar un gen anormal por uno normal, lo que se ha denominado *terapia génica*. Un tercer objetivo del PGH -además de la elaboración de mapas genéticos y físicos- consiste en averiguar la secuencia de los 3,000 millones de bases nitrogenadas en la que está contenida toda la información genética del ser humano, y que constituye lo que podríamos llamar "el manual de operación del homo sapiens". En el último año se ha logrado alcanzar, en un muy alto porcentaje, la meta de tener un mapa genético suficientemente denso en cuanto a marcadores, como para poder ser útil para encontrar nuevos genes.

---

### III. LA PARTICIPACIÓN EN MÉXICO EN EL PGH

---

Aunque poco se habla de ello, lo cierto es que el Proyecto del Genoma Humano tiene dos grandes vertientes. La primera, que es sobre la que principalmente se ha difundido información, consiste en descubrir, por así decirlo, el texto completo del Genoma Humano. Podríamos imaginarnos que este fuera el texto de una enorme enciclopedia. La tarea actual, y que tiene como meta el completarla a más tardar en el año 2005, es obtener el texto completo. Está siendo ejecutada por los países ricos, principalmente Estados Unidos, Francia e Inglaterra. Consiste en elaborar el mapa genético y el mapa físico, tareas ambas que están ya muy cerca de su culminación, así como conocer la secuencia completa de los 3,000 millones de bases nitrogenadas de nuestro ADN. La otra parte del proyecto, la más interesante e importante, aunque hasta ahora la menos publicitada, consiste en descifrar su contenido y poderlo leer.

Pero para conocer lo que dice ese texto, para traducirlo y leerlo, es necesario estudiar a muchísimas familias informativas, tanto personas como la enfermedad que se intenta investigar. Y estas familias se encuentran distribuidas en todo el mundo y no ubicadas únicamente en los países ricos. En particular, México tiene extraordinarias oportunidades en sus poblaciones aisladas y altamente consanguíneas, que son genéticamente muy homogéneas, y que por ello permiten más fácilmente el aislamiento y la identificación de genes causantes de enfermedades. Por ello debe dársele una alta prioridad a la colección y estudio del *germoplasma* mexicano, por científicos de nuestro país, sin menoscabo de colaboraciones internacionales, pero evitando que este recurso nacional sea estudiado, clasificado y utilizado en forma casi exclusiva por investigadores de otros países, como ha ocurrido en el pasado, por ejemplo, en la arqueología.

Por todo lo anterior, un grupo de investigadores universitarios, pertenecientes a diferentes dependencias de la UNAM (Facultad de Medicina, los Institutos de Investigaciones Jurídicas, Biomédicas, de Biotecnología, de Fisiología Celular, de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y Sistemas, la Dirección General de Cómputo Académico y el Centro de Información Científica y Humanística), nos hemos fijado como meta el adquirir las capacidades y la infraestructura para pasar de meros espectadores a participantes y protagonistas en el PGH.

Para iniciar esta tarea y no dispersar esfuerzos ni recursos, hemos escogido una de las enfermedades crónico-degenerativas más comunes en la población mexicana: la diabetes mellitus no insulino-dependiente. México es uno de los

países en los que esta enfermedad es más frecuente. Además, muchos de los pacientes mexicanos de diabetes presentan características peculiares. Por todo esto, el estudio de la diabetes es particularmente importante en México. En la determinación, de la diabetes existe un componente genético muy importante, pero éste es complejo y variable entre distintas familias. Aún no se han descubierto muchos de los genes que intervienen en su determinación pero los datos que se tienen, como los mencionados anteriormente, hacen suponer que los genes que más frecuentemente participan en la producción de diabetes en pacientes mexicanos son diferentes que los que más comúnmente actúan en la diabetes de otros diferentes grupos étnicos.

Además de las aportaciones a un mejor conocimiento de la diabetes en general y, en particular, de esta enfermedad de nuestro país, este esfuerzo institucional multicolaborativo le permitirá a la Universidad y a México, contar con los recursos necesarios para participar dignamente en esa segunda vertiente del Proyecto del Genoma Humano, que consiste en poder "leer el texto" y con ello avanzar significativamente en el conocimiento y la comprensión de enfermedades y de procesos biológicos por medio de la identificación y caracterización de los genes relevantes.

---

#### **IV. ENFERMEDADES GENÉTICAS SIMPLES, PERO RARAS**

---

Aunque ha habido descubrimientos espectaculares gracias al PGH, como los de los genes que causan la enfermedad de Huntington, la fibrosis quística o la distrofia muscular o que contribuyen al desarrollo de los cánceres del seno y del colon, el número de pacientes beneficiados por estos avances es pequeño porque, o bien se trata de enfermedades muy raras, o bien los genes descubiertos participan en el desarrollo de una enfermedad sólo en un porcentaje menor de los que la padecen. Veamos estas dos cuestiones con mayor detalle. La mayoría, casi la totalidad, de los padecimientos cuyos genes se han descubierto hasta ahora son los llamados monogénicos o mendelianos. Son relativamente simples en su determinación, en el sentido de que para que se manifiesten, basta con haber heredado el gen defectuoso, sea de uno solo de los progenitores (las enfermedades heredadas en forma dominante) o de ambos padres (las enfermedades recesivas). Se conocen alrededor de seis mil de ellas, pero todas son muy raras, con frecuencias que van de 1 a 5,000 hasta menos de 1 en 200,000 recién nacidos.

Su importancia reside en que han constituido modelos muy útiles para entender cómo funcionan los genes en los seres vivos y, en particular, en el Humano. La otra limitante deriva de la gran heterogeneidad en las mutaciones o defectos que pueden dar lugar a una misma enfermedad genética. Puede haber literalmente cientos de mutaciones diferentes, todas ellas afectando al mismo gen. Aún no existen métodos diagnósticos de carácter general que nos permitan determinar si un gen tiene alguna de estas mutaciones. Para descubrir a la mayoría de ellas, se requieren procedimientos específicos para cada una. Obviamente, esto restringe enormemente la aplicación de estos métodos diagnósticos que sólo son aplicables a miembros de una familia en la que previamente se identificó a un individuo portador de esa mutación.

---

## V. ENFERMEDADES COMUNES, PERO COMPLEJAS

---

Los descubrimientos resultantes del Proyecto del Genoma Humano serán mucho más útiles aun para el descubrimiento de los genes que participan en las enfermedades comunes y para el desarrollo de procedimientos para su diagnóstico genético. La producción de estas enfermedades, como las diabetes, el infarto del miocardio, la insuficiencia renal, los diversos tipos de cáncer, la enfermedad de Alzheimer, las múltiples psicosis y la susceptibilidad a padecer muchas de las enfermedades infecciosas y parasitarias, es considerablemente más compleja. Se desarrollan en diferentes familias por diferentes combinaciones de genes y factores ambientales, habiendo una gama muy amplia de familias, desde unas muy raras en las que un solo gen tiene un papel protagónico, hasta, en el otro extremo, otras familias en las que el papel principal lo juega algún factor ambiental y en las que los genes tienen muy poca importancia. Pero la mayoría de los casos de las enfermedades comunes se deben a una combinación de varios genes defectuosos diferentes y de factores ambientales adversos. Para explicarlas se desarrolló el modelo conocido como *de causa poligénica-multifactorial*. En el modelo clásico se postula la existencia de los llamados poligenes. Estos genes aumentarían la predisposición a padecer la enfermedad.

Un individuo con una alta predisposición habría heredado muchos de estos genes, cada uno de los cuales contribuiría con un efecto muy pequeño. Una variante de la hipótesis es que además de estos poligenes, existe un gen "mayor", que contribuye mucho más que los otros a la predisposición a la enfermedad; un gen que es necesario, pero no suficiente.

---

## VI. CLASES DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS SEGÚN EL COMPONENTE GENÉTICO DE UNA ENFERMEDAD

---

¿Cual será la utilidad de estas pruebas diagnósticas? Podemos categorizarlas cuando menos en tres grupos. En aquellas familias en las que la mutación es de tal importancia que es no sólo necesaria, sino también suficiente para producir la enfermedad (el caso de las enfermedades monogénicas o mendelianas). La prueba diagnóstica podrá llegar a ser definitiva. Pero como estos padecimientos son raros, esta situación tan favorable para el diagnóstico se dará en muy pocos casos; ejemplos de ella son la enfermedad de Huntington, la hemofilia o la distrofia muscular tipo Duchenne.

El segundo grupo está integrado por aquellas pruebas para el diagnóstico de enfermedades complejas en las que, junto con varios genes menores y con factores ambientales adversos, participa un "gen mayor". Esto empieza a ser una realidad en algunas formas de cáncer, como el del seno, uno de los más frecuentes en las mujeres. Este descubrimiento fue resultado del Proyecto del Genoma Humano. La versión defectuosa del gen, la que contribuye a que se desarrolle el tumor, no es rara en las diferentes poblaciones humanas, pero es particularmente frecuente en algunas como en judíos ashkenazi.

Desgraciadamente, estamos adquiriendo rápidamente la capacidad de diagnosticar enfermedades, pero avanzamos mucho más lentamente en su tratamiento y prevención. Como el diagnóstico se basa en el análisis directo del material genético, del ADN, y este material genético está presente en todas las células del cuerpo desde el momento mismo de la concepción, la detección de, por ejemplo, una mutación que eleva considerablemente el riesgo de padecer cáncer del seno en la cuarta o quinta década de la vida, puede hacerse no sólo desde el nacimiento de una nueva niña, sino incluso antes de su nacimiento. Pero aunque la posesión de este gen mutado confiera una mayor probabilidad de cáncer, un número sustancial de portadoras del gen no llegarán a desarrollar el tumor. En ausencia de un método efectivo de prevención, el diagnóstico positivo le presenta a la portadora un complicado dilema, especialmente a aquellas que han tenido varios familiares cercanos. Por ejemplo, su madre, tías y algunas hermanas, que ya padecieron de este tumor. No es este el momento ni el lugar para discutir las alternativas, pero así como la información de que no se es poseedora del gen defectuoso conferirá un gran alivio, el saber que sí se tiene aumentará aún más la angustia de la mujer portadora. Actualmente se ha difundido mucho el concepto de la terapia génica, y aunque ya se han hecho algunos experimentos exitosos en este sentido, quisiera enfatizar que esta nueva estrategia está aún en una etapa muy inicial en su desarrollo y que los resultados obtenidos hasta ahora hacen pensar que permanecerá todavía por muchos años en la fase experimental.

Quisiera terminar señalando que el panorama no es tan desalentador, ya que para que aparezca una enfermedad casi siempre se necesita que, además de los genes responsables, estén presentes algunos factores ambientales contribuyentes. Por ejemplo, una mayor predisposición genética a aterosclerosis y, consecuentemente, al infarto del miocardio, puede disminuirse con una dieta baja en ciertas grasas como el colesterol, dejar de fumar y hacer ejercicio moderado. Algo similar puede decirse respecto de la diabetes y de muchas otras de las enfermedades comunes crónico-degenerativas, en las que el estilo de vida juega un papel muy importante. De hecho, el poder conocer, a través del diagnóstico genético, a aquellos individuos con mayor predisposición, permitirá avanzar en el conocimiento de los factores ambientales que contribuyen a la enfermedad que probablemente podrán manipularse más fácilmente para evitar la aparición de la enfermedad. Por otro lado, las personas con una mayor predisposición genética, por ejemplo, a padecer cáncer del seno, pueden someterse a estudios médicos periódicos más frecuentes para descubrir el padecimiento en sus etapas iniciales, cuando hay mejores posibilidades de tratamiento.