

Se cumplen 10 años de la conquista del “Borrador del Genoma Humano”

Por Nicolás Jouve (Catedrático de Genética, Socio Fundador de CíViCa).

La revista *Nature* dedica gran parte de su número del 1 de Abril, a la conmemoración de la primera década desde la culminación de la primera fase del Proyecto Genoma Humano.



Antecedentes

Recordemos que el «genoma» se puede definir como el conjunto de la información genética contenida en las moléculas de información genética (ADN) de un ser vivo. La Genómica es una rama de la Genética y de la Biología Molecular encargada del estudio de los genomas de las especies, de las que interesa conocer no solo la información contenida en las secuencias del ADN sino además cómo está organizada y ordenada en el conjunto de los cromosomas, cuantos genes contiene, que significado funcional tienen, qué otras secuencias no codificantes encierra y qué explica su presencia, que secuencias intervienen en la expresión o el silenciamiento de los genes y, en general, todo lo que sirva para explicar desde la organización de la información genética el desarrollo ordenado de los seres vivos en espacio y tiempo. En principio, el genoma que se trataba de conocer hace dos décadas, cuando se puso en marcha el Proyecto Genoma Humano, se refiere a la información genética básica completa común a todos los individuos de la especie humana, con la idea de conocer las variantes alélicas de cada gen que permitieran explicar las diferentes manifestaciones de cada carácter, incluida claro está la base genética de las enfermedades hereditarias que aquejan a la especie humana.

La iniciativa del abordaje del conocimiento de nuestro genoma es similar a otras empresas intelectuales que de vez en cuando impulsan al hombre hacia grandes objetivos. La idea del «Proyecto Genoma Humano», empezó a gestarse en 1984, en una reunión científica en Alta (California), cuando un grupo de importantes genetistas y biólogos moleculares, entre los que había varios premio Nobel, discutieron sobre la conveniencia de poner en marcha un programa de gran envergadura y coste económico para facilitar la detección de mutaciones génicas causantes de enfermedades. En 1986, en una segunda reunión en la ciudad de Santa Fe (California) se hizo la primera propuesta de un Proyecto Genoma Humano como requisito indispensable para comprender el cáncer. Ello habría de suponer un gran avance para establecer terapias encaminadas a su curación.

En la gestación del Proyecto Genoma Humano también existía el deseo de profundizar en el misterio de nuestro origen. Si en algo están de acuerdo los científicos es en la existencia de enigmas insondables, que constituyen el motor real de toda investigación. Las preguntas últimas sobre nuestro origen y nuestro destino, están profundamente arraigadas en el sentir humano.

El proyecto encontró inicialmente ciertos obstáculos por parte de la comunidad científica en EE.UU. y en otros países, porque no parecía tener mucho sentido la secuenciación total del ADN humano, de “un extremo a otro” sin más ni más, del que se sabía que en gran parte contiene secuencias redundantes sin significado informativo y otras de escaso interés a los que algunos habían llegado a denominar, probablemente debido a la falta de conocimiento sobre su presencia en el genoma, «ADN basura», «ADN parásito», «ADN egoísta» y otras lindezas semejantes. Lo cierto es que entonces el proyecto Genoma Humano se preveía como una aventura científica que implicaría el desarrollo de una tecnología de elevado coste económico, lo que iría en detrimento de otros proyectos de gran interés, como las investigaciones sobre nuevas terapias para paliar el cáncer, el SIDA o la mejora genética de las plantas cultivadas y animales domésticos, destinadas a solucionar los problemas de hambre en el mundo. Sin embargo, las previsible aplicaciones en el campo de la Medicina, no exentas de ciertos riesgos, y los avances de la Biología Molecular y de la Genética ofrecían un panorama demasiado atractivo como para abandonar la idea.

James Watson, Premio Nobel de Medicina de 1962, junto a Francis Crick y Maurice Wilkins, por el descubrimiento de la estructura molecular del ADN y uno de los promotores del Proyecto Genoma Humano, consideró su abordaje como un reto necesario y en 1990 señalaba lo siguiente: *«El orgullo nacional norteamericano está en juego: del mismo modo que en 1961 el Presidente Kennedy tomó la decisión de enviar un hombre a la luna, ahora la nación se ha comprometido a sí misma en un objetivo altamente visible e importante. Aunque el costo global de la secuenciación total del ADN humano (estimado en principio, en tres mil millones de dólares) será inferior en un orden de magnitud al de enviar al hombre a la luna, las repercusiones serán mucho más grandes».*

En resumen, en la Historia del Proyecto Genoma Humano podemos hablar de tres etapas

- (1984-1986): La comunidad científica se plantea la necesidad de llevar a cabo el proyecto, cuyo objetivo inicial es la secuenciación de los tres mil millones de pares de bases del ADN que integran el genoma humano. de extremo a extremo de cada cromosoma,
- (1986-1988): Se redefine el proyecto, perfilando sus objetivos, dándole una racionalidad y estableciendo su finalidad.
- (1988-1990): Se lanza el proyecto, que habría de desarrollarse de modo cooperativo entre diversos equipos de investigación, en primer lugar en EE.UU. con la incorporación inmediata de grupos de Gran Bretaña, Francia, Alemania y Japón y su posterior generalización, especialmente con el establecimiento de una organización internacional denominada HUGO (Human Genome Organization), también llamada por los biólogos moleculares *«la ONU del genoma Humano».*

A finales de 1999, la revista *Nature* publicó la secuencia completa del cromosoma 22, el más pequeño de nuestro genoma, que contiene unos 33 millones de pares de bases nucleotídicas (33 Megabases de ADN) y encierra la información de unos 3.000 genes.

El 8 de mayo de 2000, la misma revista publicó la secuencia del cromosoma 21 de gran relevancia por su implicación en el síndrome de Down y otras enfermedades humanas. Apenas un mes después, el 6 de Junio *Nature* anunció la conclusión del «borrador de trabajo», lo que suponía la culminación de la primera etapa del Proyecto Genoma Humano, algo que parecía casi inabordable tan solo 10 años antes.



Tres años más tarde, en Abril de 2003 en coincidencia con la celebración del 50 aniversario de lo se ha calificado del principal logro científico del siglo XX, el descubrimiento de la «doble hélice», la revista *Nature* dedica un número completo al Genoma Humano. En este número, los investigadores describían el esfuerzo de 13 años de lectura de la información codificada en los cromosomas humanos y afirmaban que la secuencia del genoma producida tiene la suficiente calidad y la precisión deseada para abordar el análisis del número de genes, sus funciones, las duplicaciones de regiones implicadas en enfermedades y el «nacimiento» y «muerte» de los genes durante el curso de la evolución.

Francis Collins, investigador principal del Proyecto, anunció su finalización al haberse completado la información que faltaba en el borrador. El propio Francis Collins afirmaba que *“solamente hace una década, la mayoría de los científicos pensábamos que los seres humanos tenían cerca de 100.000 genes. En el 2000, al analizar el borrador del genoma se rebajó la cifra entre 30.000 y 35.000 genes, lo que sorprendió a muchos. Tras un análisis más detallado el número de genes se reduce entre 20.000 y 25.000”*. Como un hecho relevante de este proyecto se da la circunstancia de que todo lo logrado estaba a disposición de toda la humanidad. Toda la información acerca de nuestro genoma es consultable por Internet en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq>

Las actividades encaminadas a conocer el genoma básico llevado a cabo en la década de los noventa, corresponden a lo que se ha dado en llamar «genómica estructural». Mediante ella se trata de conocer todos los detalles de la organización de los genes y secuencias del genoma mediante una serie de mapas físicos, genéticos y de secuencias. A partir del conocimiento estructural se trataría de abordar un segundo reto, que consiste en averiguar la información genética contenida en las secuencias, es

decir qué genes, en qué orden, y dónde y cuándo se expresan en relación con el desarrollo, que es lo que se ha dado en llamar «genómica funcional». Esta es la era en la que nos encontramos en la actualidad.

10 años después

La culminación del «borrador de trabajo» de las secuencias de ADN del Genoma Humano se anunció en Abril de 2000, con la proclamación de que la terminación de este trabajo se publicaría unos meses después, como así se produjo en Junio de 2000. Durante la década transcurrida desde entonces, muchos observadores se han maravillado con todo lo que el magno proyecto ha supuesto y aun puede suponer. Lo cierto es que para llegar al borrador hubo que desarrollar al mismo tiempo las estrategias biológicas y la tecnología. En el tiempo transcurrido se ha producido una explosión de publicaciones de los genomas de otros organismos y una serie de estudios sobre la comparación del genoma humano con el de otras especies. Todo esto, junto con la creación de especialistas en genómica, nos permite hacer hoy una reflexión sobre los resultados alcanzados.

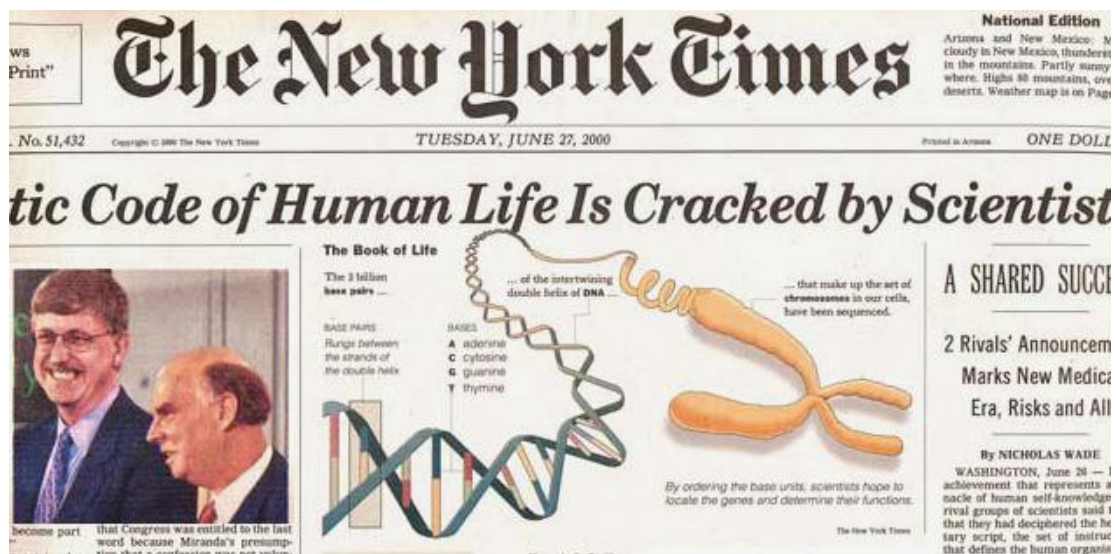
Hace 10 años que los principales rivales de aquella aventura —el Dr. Francis Collins (dcha. de la fotografía) líder del consorcio internacional de financiación pública Human Genome Project, y Dr. Craig Venter (izda. de la fotografía) director del grupo privado desarrollado por la compañía Celera Genomics— anunciaron conjuntamente la finalización de los trabajos para conocer las secuencias del genoma humano en una Gala de Televisión presidida por el entonces Presidente de los EEUU, Bill Clinton y el primer ministro británico Tony Blair.



La Casa Blanca daba crédito a lo que había de ser «*el comienzo de una nueva era de la Medicina Molecular, una nueva era que nos traerá nuevos métodos para prevenir, diagnosticar, tratar y curar enfermedades*».

En estos 10 años se han producido avances espectaculares en el aspecto científico. El éxito del proyecto Genoma Humano inspiró muchos otros esfuerzos de lo que se ha denominado «big-biology», principalmente el International Hap-Map Project, que nos permite abundar en las diferencias entre los diversos genomas humanos, y la enciclopedia de Elementos del ADN (ENCODE), que nos permite identificar cada elemento funcional del genoma humano. Los grandes avances en la tecnología al servicio de estos proyectos y la sustancial reducción de los costes de su aplicación ha permitido generar torrentes de datos genéticos, incluyendo más de una docena de genomas humanos publicados y cerca de otros 200 no publicados.

Con toda esta información, los genetistas han descubierto que conceptos tan básicos como «gen» y «regulación genética» han de ser considerados hoy de manera más compleja de lo que se había supuesto. Hoy hemos aprendido que en todos los acontecimientos del plan de desarrollo corporal de un organismo superior, como puede ser un mamífero, subyace un complejo sistema de regulación genómica, y que los cambios en este sistema subyacen probablemente en la evolución de los planes corporales de las distintas especies biológicas. Esto es algo que constituye uno de los asuntos menos conocidos de la evolución, la llamada «macroevolución», que trata de explicar la evolución de los grandes grupos taxonómicos o «evolución transespecífica» y que hoy, gracias al conocimiento del papel trascendental de los genes reguladores nos podemos explicar. La «macroevolución» sería explicable merced a cambios en la arquitectura corporal debidos a mutaciones de los genes reguladores que podrían adelantar, retrasar o modificar los planes de desarrollo de los organismos.



Pero, de todo este fermento intelectual ¿se ha beneficiado realmente la salud humana? Los dos líderes de la aventura del conocimiento del genoma humano, Francis Collins y Craig Venter, en artículos publicados en el número especial de *Nature* del 1 de Abril de 2010, responden que honestamente la respuesta a esta pregunta debe ser. «no mucho». Ha habido algo de avance en el campo de los fármacos dirigidos contra defectos genéticos identificados, en unos pocos tipos de cáncer y en algunas enfermedades genéticas raras. Pero la complejidad de la biología post-genómica ha ensombrecido las expectativas iniciales, que anunciaban la llegada de un despliegue de terapias. Lo cierto es que los resultados prácticos son solo limitados, debido principalmente a que muchos tipos de cáncer tienen características singulares y únicas, haciendo difícil combatirlo con terapias comunes.

Francis Collins había anunciado en 2000, la aportación del Proyecto Genoma Humano hacia la conquista de pruebas genéticas predictivas para una docena de enfermedades, su disponibilidad en intervenciones para reducir su riesgo y la práctica del diagnóstico genético preimplantacional en la atención primaria, si bien el elevado costo de estas tecnologías lo haría difícilmente aplicable en una medicina social. Parte

de aquellas premonitorias previsiones se han cumplido, pero la investigación biomédica parece todavía distante de todo el provecho que tan magno proyecto había despertado y el deseado manantial de «terapias génicas» está aún por venir.

Diez años después de la conquista del «borrador» el Dr. Collins propone las siguientes lecciones extrañas de lo que ha supuesto el Proyecto Genoma Humano en los últimos diez años:

Primero, el libre acceso a los datos del genoma, libremente disponible para todos, ha tenido un efecto profundamente positivo sobre los progresos realizados.

Segundo, el desarrollo de una tecnología para la genómica funcional y secuenciación - clave para el éxito logrado hasta ahora — debe seguir siendo un foco importante de la inversión tanto de los sectores públicos como privados. Aunque se han realizado enormes logros al reducir los costos de secuenciación del ADN, los análisis de la expresión y los métodos para evaluar la epigenómica, los límites están aun lejanos.

Tercero, el éxito de la medicina personalizada dependerá de la continua identificación exacta de los factores de riesgo, genéticos y ambientales, y la capacidad para utilizar esta información en el mundo real para influir en los comportamientos de salud y lograr mejores resultados. Esto requerirá nuevos proyectos de investigación a gran escala, bien diseñados, para descubrir los factores de riesgo y para probar la implementación de programas de prevención y farmacogenómica.

Cuarto, al lograr la promesa enorme de los innumerables nuevos objetivos de medicamentos surgidos de análisis genómico de enfermedades comunes y raras, requiere nuevos retos de colaboración y nuevas inversiones.

Quinto, serán cruciales las decisiones de buena política para gestionar de modo adecuado los beneficios que fluyen del conocimiento sobre el genoma. Estos incluyen la protección de privacidad individual, una eficaz educación a los agentes de atención de la salud y al público sobre la medicina genómica y el desarrollo de sistemas apropiados de atención a la salud.

Termina diciendo Francis Collins, que la Genómica ha tenido un papel excepcionalmente positivo y poderoso en los avances biomédicos en la última década, sólo el tiempo nos dirá cual es el calado y hasta qué punto nos llevará ese poder. Estoy dispuesto a apostar que lo mejor está por venir.

Referencias

Editorial *The human genome at ten*. *Nature* 464, 649-650 (1 April 2010) | doi:10.1038/464649a; Published online 31 March 2010 (**Abstract** Nearly a decade on from the completion of the draft sequence of the human genome, researchers should work with the same intensity and focus to apply the results to health).

Erika Check Hayden. *Human genome at ten: Life is complicated* *Nature* 464, 664-667 (2010) | doi:10.1038/464664a (31 March 2010) (**Abstract**: The more biologists look, the more complexity there seems to be. Erika Check Hayden asks if there's a way to make life simpler).

Francis Collins *Has the revolution arrived?* *Nature* 464, 674-675 (1 April 2010) | doi:10.1038/464674a; Published online 31 March 2010 (**Abstract:** Looking back over the past decade of human genomics, Francis Collins finds five key lessons for the future of personalized medicine — for technology, policy, partnerships and pharmacogenomics).

Lecturas recomendadas

Collins, F, Morgan, M., Patrinos, A. The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology. *Science*: 286 Apr 11 (2003).

Collins, F., Green E., Guttmacher, A., Guyer, M. A Vision for the Future of Genomics Research. A blueprint for the genomic era. *Nature*: 835 (2003).

The International Human Genome Mapping Consortium A physical map of the human genome *Nature* 409, 934-941 (2001)

Jouve, N. (2008). *Explorando los genes. Un tratado sobre la evolución, los genes y la bioética.* Ediciones Encuentro. Madrid

The Celera Genomics Sequencing Team. The sequence of the human genome. *Science* 1304-1351. (2001).

V. McKusick, «*The Human Genome Organization: History, Purposes, and Membership*», en *Genomics* 5 (1989), pp. 385-387.