

El proyecto genoma humano

RICARDO NOGUERA SOLANO
Y ROSAURA RUIZ GUTIÉRREZ



A principios de la década de los ochentas mapear y secuenciar el genoma humano en su totalidad era una idea prácticamente insoñable. Sin embargo, estas ideas se formalizaron en 1990 en uno de los proyectos más grandes de cooperación internacional, el proyecto genoma humano, el cual nos ha forzado a reflexionar no sólo en problemas técnicos y científicos, sino también en problemas éticos y morales. A pesar de los distintos enfoques en los que se puede abordar este asunto, nuestro objetivo será reflexionar sobre algunos eventos y factores que dieron forma a esta empresa internacional que en realidad es un conjunto de

proyectos de muchos laboratorios alrededor del mundo que persiguen la misma finalidad: el conocimiento de nuestro genoma.

El surgimiento del proyecto genoma humano se sustenta en razones científicas, económicas y políticas. Desde el punto de vista científico el conocimiento del genoma humano, además de ser interesante en sí mismo, tiene un interés médico; desde el económico los avances en la biotecnología han resultado un gran negocio para las grandes transnacionales farmacéuticas, y desde el político, en el terreno internacional, Estados Unidos tiene un papel de potencia mundial no sólo

por el avance del conocimiento del genoma humano, sino por la competencia con otros países, en especial con Japón. Incluso internamente en Estados Unidos vemos esta competencia política por parte del Departamento de Energía y los Institutos Nacionales de Salud por conseguir la dirección y los recursos del proyecto.

Antes de los avances tecnológicos el proyecto era inviable, por ello Victor A. McKusick señalaba en 1971 la dificultad y lentitud de mapear genes humanos, por lo que hasta ese entonces no existía la intención de mapear todos. Durante muchos años sólo se mapearon genes rela-

cionados con desórdenes genéticos, con la intención de contar con herramientas para diagnóstico temprana de algunas enfermedades hereditarias. No obstante, el desarrollo de esta tradición no fue el motivo de inspiración para mapear todo el genoma humano.

La idea de secuenciar el genoma a gran escala se planteó en Estados Unidos en 1984, en una conferencia en Alta Utah realizada para evaluar los análisis directos de los efectos genéticos de los descendientes de japoneses que sobrevivieron a las bombas atómicas en 1945. En esa conferencia, auspiciada por el Departamento de Energía de Estados Unidos, Robert Shinsheimer (biólogo molecular y entonces rector de la Universidad de California) planteó la idea de fundar un instituto en Santa Cruz para secuenciar el genoma humano.

Después de la conferencia de Alta Utah la idea fue promovida por dos grupos independientes. El primero, liderado por Charles de Lisi, director de la Oficina de Investigación Sanitaria del Departamento de Energía, y el segundo, por Robert Sinsheimer.

De Lisi se inclinó por los mapas genéticos y propuso que esa institución aumentara su participación en las investigaciones del genoma; principalmente porque llevaba mucho tiempo interesado en la genética humana y tenía programas para examinar los efectos de la radiación y la contaminación ambiental sobre el cuerpo humano, así como proyectos para determinar la frecuencia de mutaciones en los descendientes de Hiroshima y Nagasaki, como parte de los programas de seguridad nacional de Estados Unidos. La creación de un proyecto para mapear y secuenciar el genoma parecía justificar, continuar y expandir las investigaciones genéticas en el Departamento de Energía, que también contaba con programas de investigación sobre cromosomas. La proposición de Charles de Lisi ha hecho pen-

sar que el origen del proyecto se encuentra en los programas de salud del Departamento de Energía. Incluso en ese departamento las investigaciones sobre el genoma se titulan "Iniciativa del Genoma Humano". Sin embargo, como ya señalamos, la propuesta que motivó la discusión surgió de Robert Sinsheimer, un científico que no era de esa institución y que tenía otros intereses.

Robert Sinsheimer, quien estaba al frente del segundo grupo, convocó en mayo de 1985 a una conferencia sobre genética molecular, invitando a participar a los mejores biólogos moleculares de Estados Unidos. En esa conferencia se propuso secuenciar el genoma humano completo, se consideraron los aspectos técnicos para su realización y se discutió la manera de llevar a cabo el proyecto. La conferencia no resultó como Sinsheimer pretendía (formalizar el establecimiento de un instituto para secuenciar el genoma humano y atraer inversiones a la Universidad de California), pues de dicha sesión lo que surgió fue la idea de un proyecto de grandes proporciones que estaba en la mente de algunos biólogos, como Walter Gilbert, quien más tarde se convirtió en un apasionado impulsor del proyecto. En una publicación que favorecía la realización del proyecto, Sinsheimer declaró, usando un lenguaje científico supuestamente neutro para ocultar su interés económico, que el genoma debía estudiarse porque estaba aquí, de la misma forma que estudiamos al sol o a las estrellas porque están aquí.

Otro factor que motivó a científicos y políticos estadounidenses, entre ellos personas relacionadas con el Departamento de Energía, fue el conocimiento de que Japón había iniciado desde 1981 un plan modesto para mejorar la tecnología de secuenciación del ácido desoxirribonucleico. Temiendo el triunfo japonés, en Estados Unidos se lanzaron a conseguir el mismo objetivo y uno más



ambicioso: obtener mapas genéticos y físicos completos del genoma humano. Como veremos enseguida, no fue casual que ese departamento tomara la iniciativa con el pretexto de aprovechar las instalaciones de informática de sus proyectos militares.

Ya en el marco de una discusión abierta, en mayo de 1986 el Departamento de Energía organizó un taller en Santa Fe, Nuevo México, para discutir un proyecto de mapeo y secuenciación. En esa reunión volvieron a plantearse los problemas técnicos y los costos, dos aspectos fundamentales que se discutieron acaloradamente a favor y en contra del proyecto.



En ese mismo mes un nuevo evento abrió una perspectiva diferente para las investigaciones. Renato Dulbecco, entonces presidente del Salk Institute, publicó en *Science* su artículo "A turning Point in Cancer Research: Sequencing the Human Genome", en el cual defendía la secuenciación del genoma argumentando que la secuencia podría ser útil en las investigaciones del cáncer. Con esa publicación el proyecto recibió el apoyo de una parte de la comunidad médica, debido a que la información de mapas y secuencias humanas puede ser útil para la predicción, diagnóstico, prevención y terapia de cerca de cuatro mil enfermedades hereditarias, y en menor medida para las enfermedades que son resultado de la interacción del material genético y el ambiente.

Después de estos intentos la propuesta de mapear y secuenciar el genoma humano tomó forma en Cold Spring Harbor en 1986, pues durante el "Simposium sobre la biología molecular de *Homo sapiens*" Walter Gilbert y Paul Berg coordinaron una sesión titulada "Proyecto Genoma Humano". En ese encuentro hubo escepticismo entre algunos científicos, principalmente por los costos y la carencia de una tecnología adecuada. También se cuestionó si era apropiado que el Departamento de Energía dirigiera un programa de esa naturaleza, principalmente porque el interés se había desplazado hacia el terreno médico.

En otra de las sesiones de ese simposio, Eiichi Soeda, científico japonés, señaló los planes de su país y de compañías como Hitachi y Fuji de invertir juntas para mejorar la tecnología de secuenciación a gran velocidad en el Instituto Riken en Tokio.

El interés de las compañías biotecnológicas en las investigaciones del genoma fue uno de los factores importantes que aceleró las discusiones y la decisión a favor de realizar las investigaciones tanto en Estados Unidos como en Europa. Para fortale-

cer esta idea, señalamos un par de ejemplos donde se muestra que tanto en el origen como en la creación y en la actual realización del proyecto hay una decisiva participación de intereses económicos.

Primero, la industria privada japonesa y las compañías privadas como Nippon Steel Corporation y Kawasaki, entre muchas otras, y varios bancos locales, destinan recursos económicos para estas investigaciones por la posibilidad de desarrollar máquinas de diagnóstico para el mercado médico y para cualquier empresa interesada en aplicar pruebas genéticas.

Segundo, a partir de 1987 se ha dado un aumento notable en el número de empresas biotecnológicas tanto en Estados Unidos, Europa y Japón. Esto ha beneficiado al proyecto pues se cuenta con mayores recursos, pero al mismo tiempo genera una serie de problemas. Muchas de estas empresas tienen acuerdos con universidades e instituciones públicas para financiar parte de las investigaciones a cambio de la comercialización de la información obtenida; como consecuencia esto restringe la libre circulación de la información y plantea el dilema de si realmente habrá un beneficio social.

Estas compañías tienen tal influencia en las investigaciones del genoma que algunos empresarios, entre ellos Frederick Bourke (empresario norteamericano), han considerado a la industria biotecnológica como la segunda revolución industrial. Esta influencia ha provocado fuertes discusiones, pues existe el intento de empresas e investigadores, como Craig Venter, de patentar genes humanos. Este asunto ha sido tan polémico que Watson tuvo que renunciar en 1992 a la dirección del proyecto, pues se vio involucrado en problemas de patentes de genes. Watson fue reemplazado por Francis S. Collins, quien es director actual del proyecto.

Otra de las figuras principales que impulsaron el proyecto es Renato Dulbecco, quien ha justificado los altos cos-

tos de la medicina moderna señalando que las empresas de alguna manera deben recuperar el dinero invertido en las investigaciones.

En un nuevo intento por conseguir la dirección de las investigaciones, poco tiempo después del “Simposium sobre la biología molecular de *Homo sapiens*”, De Lisi propuso que se realizaran mapas completos del genoma antes de iniciar la secuenciación.

Pese a que no había una decisión oficial el Departamento de Energía inició en 1987 los trabajos para conseguir mapas de todos los cromosomas humanos, con objeto de quedarse con la dirección de las investigaciones; para ello se argumentó que dicho departamento contaba con mejores instalaciones para desarrollar el proyecto. Sin embargo, los dirigentes de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, entre ellos James Watson, se habían convencido de que el proyecto era posible, pero no podía dejarse en manos del Departamento de Energía, sino que tenía que estar dirigido por otro grupo de científicos. A Watson le parecía que el Departamento de Energía estaba lleno de físicos y pocos biólogos, en cambio en los institutos de salud había una mayor cantidad de médicos y biólogos.

En un ambiente de escepticismo y competencia las ideas y propuestas del proyecto llegaron al Consejo de la Academia de Ciencia e Ingeniería en agosto de 1986. El Consejo inmediatamente convocó a una reunión en Wood Hole Massachusetts, de la que surgió un comité (Comité del Genoma Humano) con plenos poderes para examinar y decidir sobre estas investigaciones. Mientras el grupo de científicos concluía su informe, el gobierno federal decidió financiar la investigación a través de los Institutos Nacionales de Salud.

En febrero de 1988, después de catorce meses de estudio, el comité para anali-

zar las propuestas propuso que se hicieran las investigaciones en un reporte de ciento dos páginas titulado “Mapeo y secuenciación del genoma humano”.

Posteriormente, el Consejo de la Academia de Ciencia e Ingeniería discutió las ideas del comité y propuso como primer paso hacer los mapas genéticos, al parejo de los mapas de organismos modelo, y como segunda etapa conseguir la secuenciación de los genes. Recomendó un presupuesto de doscientos millones de dólares anuales durante un periodo de quince años. Y designó el papel principal para los Institutos Nacionales de Salud en Bethesda. Ante esta decisión una parte de médicos y biólogos de los institutos de salud mostraron su oposición al proyecto, pensando que quizás no valía la pena desviar fondos hacia el proyecto descuidando otras investigaciones biológicas, principalmente con el argumento de que una secuenciación a ciegas no tenía ningún sentido.

Parte de la discusión entre hacer mapas genéticos (lo que querían los dirigentes del Departamento de Energía) y hacer mapas físicos (lo que querían los biólogos moleculares, como Gilbert, Watson y Sinsheimer) encierra en el fondo dos visiones encontradas de dos tradiciones científicas diferentes: la biología molecular, por un lado, que se centra en detalles particulares, y la genética, que trabaja con elementos que se puedan seguir en una población. Los genetistas apoyaban la realización de los mapas porque sostenían que los marcadores genéticos han sido más útiles para la diagnosis de desórdenes hereditarios que las secuencias mismas. En la actualidad los mapas genéticos están casi terminados, mientras que la cantidad del genoma humano secuenciado es alrededor de 85%.

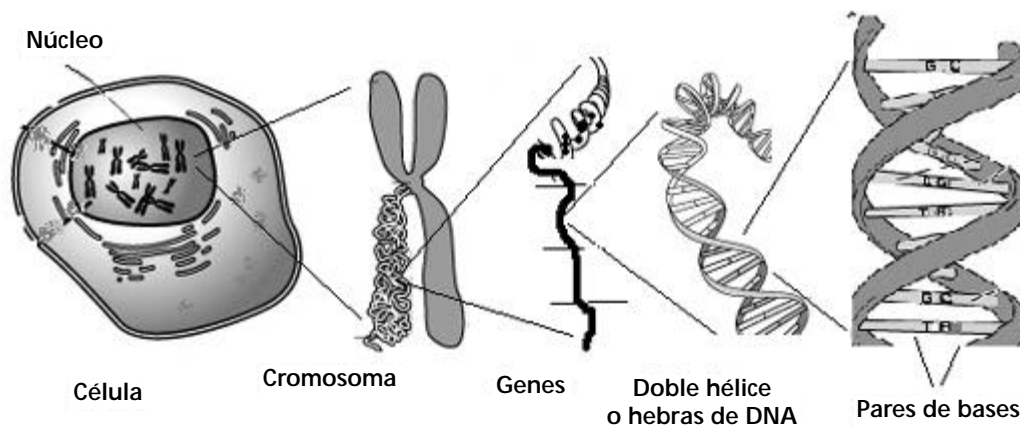
Después de cuatro años de discusiones, en marzo de 1988 James Wyngaarden, director general de los Institutos Nacionales de Salud, anunció la creación del

Instituto Nacional para las Investigaciones del Genoma Humano, y al mismo tiempo invitó a Watson a dirigir la investigación. Watson fue nombrado director asociado del Instituto Nacional de Investigaciones del Genoma el 1 de octubre de 1988. Un año después (octubre de 1989) inició su función con un grupo de asesores para organizar los trabajos. Ese mismo día, representantes del Departamento de Energía y de los Institutos Nacionales de Salud firmaron un memorándum de entendimiento, mediante el cual ambas instituciones se comprometieron a cooperar en la investigación.

El surgimiento del proyecto genoma humano se sustenta en razones científicas, económicas y políticas.

Bajo estas condiciones se formó un comité integrado por miembros de las dos instituciones y por otros expertos cuyo fin era elaborar un programa para el proyecto. El comité se reunió en Cold Spring Harbor y emitió un informe conjunto que se envió al Congreso de la Nación en febrero de 1990. En él se establecían objetivos concretos que la investigación debería cumplir. El programa fue aprobado por el Congreso, destinándose doscientos millones de dólares anuales durante quince años, a partir de octubre de 1990 y hasta el 30 de septiembre del año 2005, aunque en la última modificación del plan general se propuso terminar en el año 2003 para que la fecha coincidiera con el cincuenta aniversario del descubrimiento de la estructura del ADN en 1953.

En el plan de trabajo de Estados Unidos se establecieron varios centros para llevar a cabo la investigación, tanto en laboratorios nacionales como en universidades de todo el país y desde luego en



ESTRUCTURA GENERAL DE LOS DISTINTOS NIVELES DE ORGANIZACIÓN DEL GENOMA.

La información genética que determina el desarrollo del ser humano se encuentra en los cuarenta y seis cromosomas que se hallan en el núcleo de sus células. Cuarenta y cuatro de éstos son llamados autosomas para diferenciarlos de los dos cromosomas que determinan el sexo. Cada cromosoma está formado por una larga cadena de ADN constituida por aproximadamente ciento treinta millones de pares de bases, enrollada y empaquetada por medio de una serie de proteínas, entre las que predominan las histonas. Prácticamente toda la actividad de regulación y síntesis de proteínas está regida por estas estructuras. Sin embargo hasta hace veinte años era casi imposible establecer con precisión el cromosoma en que se encontraban los genes.

Los métodos para distinguir un cromosoma de otro no permitían ir muy lejos en la ubicación de los genes. El mapeo de genes ligados establece la posición de un gen en relación a otro; por medio de las proporciones fenotípicas que produce una cruce dihíbrida es posible saber si dos genes comparten un mismo cromosoma o están en dos distintos; y por su tasa de recombinación es posible estimar qué tan cerca se encuentra uno de otro, y cuando son más de dos genes, establecer sus posiciones relativas, mas no su ubicación física. Los mapas de ligamiento son un método muy útil para el estudio de genes que co-

dicifican exclusivamente una característica que varía y que ha permitido entender la transmisión de ciertas enfermedades, pero con grandes limitaciones para establecer distancias en pares de bases así como la localización precisa de genes.

El advenimiento de la biología molecular revolucionó por completo el estudio de la genética y muy pronto aparecieron nuevas técnicas para su desarrollo. El descubrimiento de las enzimas de restricción y el desarrollo de las técnicas de ADN recombinante abrió las puertas a las elaboraciones de mapas de ligamiento más precisos, de mapas físicos y al conocimiento de la secuencia del ADN que constituye los genes.

La geografía genética

El estudio de la secuencia de las bases de ADN humano mostraba que en ella había una gran variabilidad. Al comparar el ADN de un individuo con el de otro se podía observar que si bien hay zonas que se mantienen iguales, una enorme cantidad de ellas variaba aunque fuera muy ligeramente. A estas porciones se les denominó ADN polimorfas. Sin embargo, las variaciones que presentaban muchas de estas regiones eran bastante estables, es decir, que en una población, de una generación a otra, sólo variaban de manera bastante limitada. El diseño de sondas de ADN permitía detectar es-

tas secuencias con cierta facilidad, lo que hizo de ellas marcadores para ubicar estas regiones en el genoma y puntos de referencia en general. Debido a que son obtenidas por medio de enzimas de restricción, se les llamó *Restriction Fragment Length Polymorphisms*.

El uso de estos marcadores para elaborar mapas de ligamiento resultó ser de gran utilidad, ya que hacían posible establecer la distancia génica entre un marcador y un gen que codificara para alguna característica fenotípica, entre dos marcadores, o determinar con precisión la ubicación de un marcador en un cromosoma. Así, por ejemplo, si en un mapa de ligamiento se estableciera que un gen determinado se encuentra entre dos marcadores, entonces es posible conocer su ubicación analizando la tira de ADN que va de un marcador a otro.

El primer objetivo de la fase inicial del programa es la elaboración de mapas de ligamiento de cada uno de los cromosomas humanos, que contengan marcadores de ADN polimorfos a una distancia de dos a cinco centimorgan, lo que corresponde aproximadamente a distancias físicas de dos a cinco millones de pares de bases. El fin es contar con una serie de puntos de referencia para poder localizar genes de interés, en pocas palabras, que los investigadores puedan tener puntos bien establecidos que les permitan transitar de ma-

nera más accesible por la intrincada geografía de los cromosomas.

Aun cuando la precisión de este tipo de mapas debe llegar a ser de un marcador por cada micromorgan de distancia —objetivo contemplado en la segunda fase del programa—, la elaboración en paralelo de un mapa físico, esto es, en el que la distancia entre dos puntos se expresa en número de pares de bases, permite la sobreposición de uno al otro, asociando cada uno de los *locus* marcados en el mapa de ligamiento a un *locus* específico del mapa físico, con lo cual se gana en información y exactitud.

En la elaboración de un mapa físico de un cromosoma se emplean por lo tanto distancias absolutas y no relativas, y éste debe estar compuesto por la cadena de ADN completa que lo constituye, de principio a fin, esto es, cerca de ciento treinta millones de pares de bases. El mapa físico del genoma humano debe comprender la cartografía completa de los veinticuatro cromosomas lo que permitirá cualquier gen de cualquier cromosoma con extrema precisión.

Este tipo de mapas se consiguen a partir de la fragmentación de los fragmentos de ADN contenidos en las bibliotecas génicas. Así, es posible tomar el ADN de alguna parte de un cromosoma, copiarlo por medio de un vector (una bacteria o un virus), aplicarle una enzima de restricción y después pasar los fragmentos por electroforesis, con lo cual se obtienen los llamados fragmentos de restricción. La distancia entre cada uno de los sitios de restricción es dada en pares de bases. Cada uno de los fragmentos se sobrepone a aquél con el que comparte una porción similar o varias. De esta manera se llega a formar un fragmento de ADN de mayor tamaño, que a su vez se puede unir a otro u otros más, dando un fragmento final en el que, por medio de marcadores, es posible ubicar genes y finalmente conocer la secuencia de sus nucleótidos con precisión.

Tal vez una de las limitantes para obtener mapas completos por este método es que, con mucha frecuencia, quedan huecos que

no son fáciles de llenar, a pesar de las técnicas desarrolladas para ello. En el caso del genoma humano, cuyo ADN contiene elementos muy repetitivos, la sobreposición resulta aún más difícil, ya que estos fragmentos llegan a perderse en el proceso de clonación.

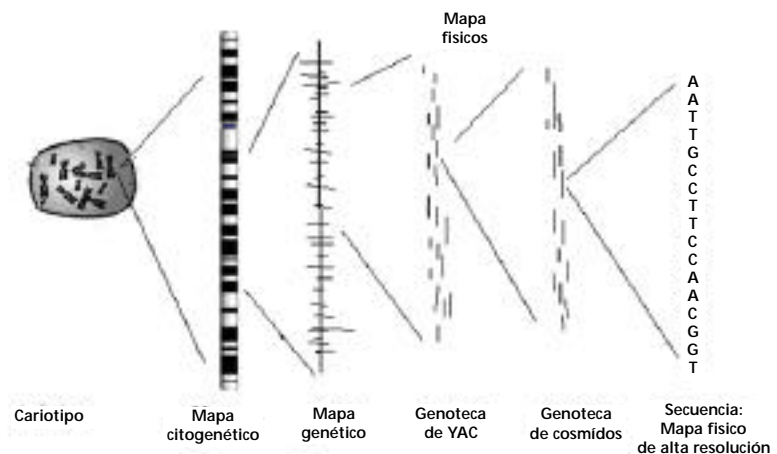
Uno de los recursos inventados para hacer frente a estos problemas son los marcadores STS (*Sequenced-Tagged-Sites*), que consisten en una pequeña porción de ADN (de doscientos a trescientos pares de bases) cuya secuencia no se encuentra en ninguna otra parte del genoma. Usados como promotores en PCR, es posible obtener largas cadenas de ADN flanqueadas por dos sitios de fácil ubicación por su secuencia única. Al aplicar una sonda con esta secuencia a fragmentos de ADN unidos por medio de enzimas de restricción, se pueden llenar los huecos que quedaban, ya que, por su longitud y sitio preciso, es posible lograr la unión de varios fragmentos. El empleo de STS en la elaboración de mapas de ligamiento y en mapas físicos es una parte central de la primera fase del proyecto genoma humano.

Objetivo final: secuenciación total

Una vez que se ha completado el mapa físico de alguna región de un cromosoma, el largo fragmento de ADN se corta, se procede a una

nueva clonación o subclonación con un vector, y se copia varias veces para proceder a su secuenciación base por base. Este procedimiento ordenado de secuenciación región por región, juntando trozos para reconstituir el orden de un cromosoma y luego de otro, hasta eventualmente secuenciar la totalidad del genoma, es muy preciso, pero es un proyecto laborioso y largo.

En 1998, Craig Venter, propuso una nueva metodología y retó a los investigadores del proyecto genoma humano, diciendo que su compañía, armada de secuenciadores automáticos y computadoras, terminaría antes la secuenciación total. Su estrategia consiste en secuenciar fragmentos aleatorios de ADN —en contraposición al empleo de bibliotecas de genes ordenadas en mapas físicos— y utilizando algoritmos, recomponer el orden. Este método fue muy criticado en un inicio pues dada la conformación del genoma había muchas posibles fuentes de error. Sin embargo, para corroborar su información, Venter cuenta también con la información generada por el proyecto genoma humano vertida en una base de datos pública, llamada el GenBank. De esta manera, le es posible cotejar sus datos con aquellos generados por el proyecto, y lo que parecía imposible, gracias a las computadoras y las bases de datos, ha resultado ser una metodología rápida y eficaz. 🦋



DIFERENTES TIPOS DE MAPAS GENÓMICOS.

las instalaciones del Departamento de Energía en los Alamos, Nuevo México, y en el Instituto Nacional de Investigaciones del Genoma Humano en Bethesda, Maryland.

De esta manera el Proyecto Genoma Humano en Estados Unidos quedó como una investigación coordinada, con el objetivo de producir en detalle el mapa genético y físico de cada uno de los veintidós cromosomas humanos y los cromosomas sexuales (x/y).

La participación de otros países

La comunidad científica internacional mostró interés en participar en las investigaciones, por lo que en 1990 trescientos científicos de treinta y cinco países se reunieron en París, Francia, en la sede central de la UNESCO, para discutir la importancia de una cooperación internacional en el proyecto genoma humano. En esa reunión Watson aclaró que los costos podían reducirse si había una cooperación internacional. Además, no consideraba adecuado que los datos se compartieran con naciones que no participaran en la medida de sus economías. En esto había una amenaza dirigida principalmente a los científicos japoneses, quienes tenían planeado seguir con sus programas de perfeccionamiento de tecnología de secuenciación.

La iniciativa de Estados Unidos fue seguida por otros países desarrollados, como el Reino Unido, Japón, los Países Bajos, Escandinavia, Rusia, Suecia, Canadá, Francia, Italia, Alemania, Hungría, Suiza, Portugal, España, Dinamarca y Canadá, que estaban motivados principalmente por la preocupación de no quedar rezagados en las investigaciones, sobre todo por la desventaja biotecnológica y económica que esto implica.

En 1991 la Comunidad Europea lanzó una propuesta para la región, buscando abatir el costo de las investigaciones a

través de una mayor colaboración, cooperación y coordinación. Para conseguir esto se propuso que la Fundación de Ciencia Europea coordinara las investigaciones en este continente.

Antes de 1991 algunas naciones europeas habían iniciado sus programas de investigación. Por ejemplo, el Reino Unido desarrolló una propuesta en 1986 sugerida por Walt Bodmer y Sydney Brenner, dos biólogos moleculares de Inglaterra que estuvieron presentes en el "Simposium sobre la biología molecular de *Homo sapiens*" y en otras conferencias realizadas en torno al tema. Su propuesta consistía en un programa que involucraba al Consejo de Investigación Médica y a la Fundación Imperial para las Investigaciones del Cáncer.

Por su parte, Francia decidió en 1990 crear su propio programa de investigación, logrando una participación importante en las investigaciones del genoma humano a través del Centro de Estudio del Polimorfismo Humano, en colaboración con Estados Unidos. También cuenta con industrias privadas como el Centro Généthon.

En Italia la discusión en torno a un programa de investigación sobre el genoma inició en 1987 promovida por Renato Dulbecco a través del Consejo de Investigación Italiano. El proyecto italiano fue pensado para una colaboración de varias unidades de este centro y diferentes universidades e institutos a lo largo de Italia.

Alemania, por su parte, participa en las investigaciones del genoma humano principalmente a través del Centro de Investigación del Cáncer de Alemania, en Heidelberg. Esta institución funciona como un centro de coordinación en la comunidad europea, debido a que cuenta con una base de almacenamiento de datos de secuencias.

Japón, como mencionamos anteriormente, ha trabajado desde principio de

los ochentas en la fabricación de tecnología de secuenciación. Sin embargo, fue uno de los últimos países industrializados en establecer un programa nacional coordinado de investigación sobre el genoma humano, debido en parte a que los científicos japoneses no mostraban mucho interés en hacer mapas genéticos y físicos del genoma. Como ya mencionamos anteriormente, las industrias japonesas estaban interesadas en invertir sólo en la tecnología de secuenciación. Este interés era compartido por algunos científicos japoneses, entre ellos Akiyoshi Wada, de la Universidad de Tokio, quien propuso establecer una fábrica de secuenciación de ADN en Japón. Wada estaba convencido de que esta actividad no era propia de científicos, sino de técnicos y mecánicos bien entrenados.

Para terminar la visión de lo que fue en su origen y la posterior difusión de la idea de conseguir mapas genéticos y físicos completos del genoma hasta llegar a consolidarse como una empresa internacional, mencionaremos dos organizaciones involucradas en la organización y coordinación de las investigaciones entre los países participantes.

La primera es la Organización Internacional del Genoma (Hugo), creada como un foro internacional en la primera conferencia de Cold Spring Harbor sobre el mapeo y la secuenciación, que se llevó a cabo el 29 de abril de 1988.

La segunda es la UNESCO, pues su director general, el doctor Federico Mayor, reunió en octubre de 1988, en Valencia, España, a un grupo de asesores científicos para considerar el papel de la UNESCO en el proyecto genoma humano; la primera conferencia sobre este tema se celebró en París en febrero de 1989. En ella los participantes acordaron que la UNESCO ayudaría facilitando la cooperación internacional; particularmente hacia los países en desarrollo, en donde era más apremiante.



El proyecto en América Latina

Debido a que la UNESCO no podría cubrir los programas de muchos grupos y países, se pensó agruparlos por regiones, en grandes programas. Uno de ellos es el Programa Latinoamericano del Genoma Humano, fundado bajo la iniciativa de la Red Latinoamericana de Ciencias Biológicas durante el simposium “Genética molecular y el proyecto genoma humano: perspectivas para América Latina”, realizado en junio de 1990 en Santiago de Chile.

Este proyecto está integrado por Chile, Brasil, México, Venezuela, Costa Rica, Colombia, Cuba y otros países de la región. Con este mecanismo de programas regionales se evitan traslapamientos con otros proyectos; además, permite una comunicación eficaz entre la UNESCO y los países en vías de desarrollo.

Bajo este interés, la UNESCO ha promovido investigaciones sobre el genoma en China, India y Sudáfrica.

A pesar de los esfuerzos de la UNESCO existe una evidente y tremenda asimetría entre las investigaciones de los países desarrollados y los subdesarrollados. Estos últimos participan en las investigaciones aportando acervos de información gené-

tica de poblaciones que presentan problemas de enfermedades hereditarias, con datos obtenidos a través de análisis de genealogías y en una mínima porción de secuenciación de genes.

Las aristas del proyecto

Para terminar esta breve descripción del origen del proyecto señalaremos tres asuntos que han estado en el centro de los debates: los beneficios médicos, el presupuesto destinado a estas investigaciones y los temores sobre el uso de la información genética que podría servir para justificar la discriminación en proporciones inimaginadas.

Desde el punto de vista científico representa un gran avance en la comprensión de la naturaleza de los seres vivos, pero es en la medicina donde habrá mayores beneficios. La medicina tradicionalmente se basa en la prevención, detección y cura de la enfermedad. La medicina moderna, influida profundamente por la biología, está encaminada a enfrentar las enfermedades genéticas por medio de la predicción. Una de las promesas de los programas de investigación sobre el genoma es mejorar la habilidad para comprender las enfermedades genéticas y obtener conoci-

mientos para tratar pacientes con esas anomalías. Actualmente existen algunos tratamientos en el terreno experimental.

La información de mapas y secuencias humanas será útil principalmente en la predicción, diagnóstico, prevención y terapia. En la predicción, la información de los mapas puede ser utilizada para predecir el riesgo individual de heredar una enfermedad genética. En el diagnóstico, un gran número de enfermedades genéticas puede ser detectado mediante pruebas genéticas. En la terapia o tratamiento la identificación de genes que provocan enfermedades y sus proteínas puede posibilitar la creación de terapias efectivas. El conocimiento de estos genes y sus proteínas ayudará a perfeccionar las medidas preventivas, basadas sobre todo en dietas o administración de sustancias que retarden o bloqueen los efectos de genes causantes de enfermedades. Un caso ilustrativo que se ha conseguido es poder transplantar médula a niños a los que se les ha detectado el gen ADA, causante de 30% de los casos de la enfermedad de inmunodeficiencia severa combinada; la efectividad es de 90%.

Por otra parte, es indudablemente un gran avance que se puedan detectar ge-



nes deletéreas o anomalías cromosómicas en embriones de corta edad, lo que permite a los padres tomar la decisión de interrumpir el embarazo. Además de errores grandes como la trisomía 21 o el síndrome de Turner, hoy se pueden detectar genes como el de Huntington; el gen que provoca la galactosemia; el gen causante de la acondroplasia, y muchos más. Un gran problema es que toda esta medicina tiene un costo altísimo, pues tan sólo para la detección de genes de alguna enfermedad el costo es de varios miles de dólares; esta situación ha llevado a considerar que el beneficio social es muy limitado, sobre todo si nos damos cuenta de que el costo del mapeo y de la secuenciación de genoma humano será aportado principalmente por presupuesto público (tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo) y en menor grado por la iniciativa privada .

Una de las grandes objeciones a este proyecto fue si tenía sentido secuenciar todo sin conocerlo, pensando que el argumento de beneficio médico era solamente utilizado para desviar fondos de investigaciones o programas sociales de atención y beneficio médico que tienen un impacto más inmediato. Sin embargo, pese a que este proyecto tiene un costo demasiado elevado y una utilidad práctica que no resulta nada sencillo aplicar, para muchos defensores del proyecto no existía tal desvío tremendo de fondos, contrargumentando, por ejemplo, que el proyecto costará aproximadamente de tres mil a cinco mil millones de dólares, mucho menos que otras investigaciones científicas como la estrategia de defensa nacional de Estados Unidos, que recibió tan sólo en 1993 un presupuesto de tres mil ochocientos millones de dólares, mientras que la asignación para el proyecto en ese mismo año fue de ciento setenta y un millones de dólares. La misma situación se repite en muchos países donde los recursos destinados a proyectos o progra-

mas militares supera en mucho los recursos destinados a las investigaciones del genoma humano.

Por último, ha surgido un fuerte temor de problemas sociales relacionados con la discriminación, debido a la presencia de una ideología reduccionista en el marco general de las investigaciones del genoma humano; una visión que no sólo se percibe dentro de la comunidad científica, sino que trasciende hacia la sociedad. Esta ideología ha surgido porque la metodología de investigación utilizada en la biología molecular (el reduccionismo metodológico o explicativo, que abarca cuestiones referentes a la estrategia de investigación y a la adquisición de conocimientos) se ha convertido en una forma de "reduccionismo genético", al afirmar que todas las propiedades biológicas de un organismo pueden ser explicadas y determinadas únicamente por sus genes.

De esta forma las explicaciones reduccionistas como una estrategia de investigación han sido transformadas en una ideología por los proponentes del proyecto. El empleo del reduccionismo en la ciencia en casos como el que nos ocupa ha sido traducido en una visión metafísica, pues, por ejemplo, algunos biólogos moleculares han dicho que todos los problemas biológicos son mejor enfocados

con el estudio de los genes. Muchos dirigidos de la revolución en biología molecular han reivindicado todo papel explicativo para la genética y muchos de ellos están asociados con el inicio del proyecto. El problema es creer que en las secuencias genéticas está la clave para construir un ser humano, pero un ser humano es resultado de una fina interacción de un genoma y un ambiente determinado. Así como habrá diferencias si cambia el genoma las habrá si cambia el ambiente; lo más importante es entender que a un ser humano no lo define solamente su estructura física, lo define, ante todo, su manera de pensar, su manera de actuar, su forma de ser humano. Si no se toma en cuenta lo antes señalado existe el riesgo de problemas sociales de graves consecuencias. La información actual sobre el genoma humano nos ha dado las bases para una nueva práctica médica; de la misma manera nos ha dado las bases para argumentar, justificar y aumentar la discriminación, por ejemplo, en la contratación de empleados o en la venta de seguros médicos que podrían negarse a personas con aparentes problemas genéticos.

La información de las secuencias puede tener un impacto positivo en la ciencia, en la práctica médica y en el terreno

biotecnológico con aplicaciones en la agricultura y en la cría de animales de importancia económica. Sin embargo, no debemos olvidarnos de las lecciones de la historia sobre el mal uso que a veces se le da al conocimiento científico, debido a que la información obtenida puede usarse inadecuadamente en contra de sectores de la población humana (principalmente contra los grupos que por su raza o clase social siempre han sufrido discriminación).

La razón de este temor es, por un lado, la existencia de una concepción equivocada del genoma; la creencia de que el conocimiento de la información genética es suficiente para explicar y definir todo lo que un ser humano representa, biológica, estructural, intelectual y emocionalmente. Por otro lado, la causa que originó y que le ha dado impulso a estas investigaciones no es precisamente el convencimiento de un beneficio social, sino en gran medida es consecuencia de la competencia económica y comercial, en donde las partes que intentan salir mejor beneficiadas son las industrias biotecnológicas de los países desarrollados donde se realiza la mayoría de la investigación. 🦋

Ricardo Noguera Solano • Rosaura Ruiz Gutiérrez.

Laboratorio de Historia de la Biología y Evolución, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Bishop, Jerry. 1992. *Genoma: la historia de la aventura científica más asombrosa de nuestro tiempo, el intento de trazar el mapa genético del cuerpo humano*. Plaza & Janes 401 pp.

Engel, L. W. 1993. "The Human Genome Project: History, Goals and Progress to Date", *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 117, pp. 459-465.

Haq, M. M. 1993. "Medical Genetics and the Human Genome Project: a historical review", *Texas Medicine/the Journal*, 89(3), pp. 68-73.

Keleher, Cynthia. 1993. "Translating the genetics library: The goal, methods and applications of the Human Genome Project", *Bull. Med. Libr. Assoc.*, 81(3), pp. 277-277.

Leder, Phillip. 1990. "Can The Human Genome Project Be Saved From its Critics... and Itself?", *Cell*, 63, pp. 1-3.

Lee, Thomas F. 1994. *El Proyecto Genoma Humano*. Gedisa, Barcelona.

Noguera Solano, Ricardo y Lucia Ramirez Escobar. 1998, *El proyecto genoma humano: una aproximación histórica*. Tesis de Licenciatura, Facultad de Ciencias, UNAM, 85 pp.

Oliva, Virgil Rafael. 1996. *Genoma humano*. Barcelona, 224 pp.

Watson, J. D. 1990. "The Human Genome Project: Past, Present and Future", *Science*, 248, pp. 44-48.

Watson and Cook-Deegan. 1991 "Origins of the Human Genome Project", *FASEB*, J 5, pp. 8-11.

Wilkie, Tom. 1993. *El conocimiento peligroso: el proyecto genoma humano y sus implicaciones* Faber and Faber.

CREDITOS FOTOGRÁFICOS.

P. 4: Compañía La Rochester, *Tehuana*, 1905. P. 5: E. Thiesson, *Native woman of Sofala*, 1840. P. 6: Samuel Leon Walker, *Josephine Walker*, ca.1847-1854; anónimo, retrato no identificado de mujer negra, 1850; Albert Sands Southworth and Josiah Johnson Hawes, *Americana no identificada*, 1850. P. 11: Julius Kurt, *Hildegard Knief*, 1947; anónimo, *Japanese Nude*, 1880; Marc Garanger, *Argelina*, 1960. P. 12: Helmut Newton, *Ellas Ilegan!*, 1981.