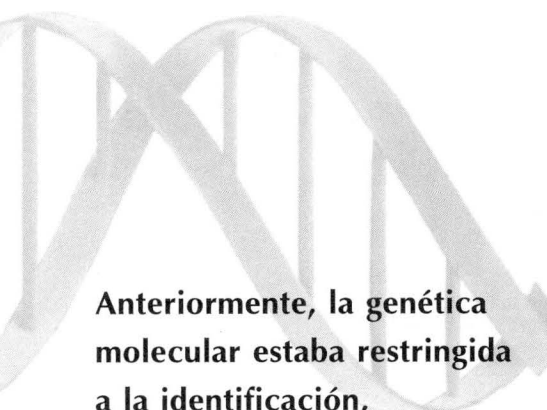


Por: **Pedro A. Moreno.** Departamento de Biología. Universidad Javeriana. Bogotá D. C.
Candidato a doctorado. Department of Biology and Biochemistry, University of Houston. TX. USA.
Patricia E. Vélez. Departamento de Biología. Universidad del Cauca, Popayán
Juan Germán Rodríguez, Juan Rodrigo Cubillos, Patricia del Portillo. Corporación Corpogen, Bogotá, D. C.

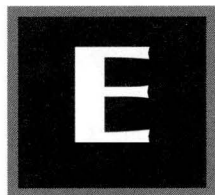
LA GENÓMICA APLICADA A LA SALUD HUMANA





Anteriormente, la genética molecular estaba restringida a la identificación, secuenciación y caracterización de un gen determinado; hoy, gracias a nuevas tecnologías, como los microarreglos o chips de ADN, es posible conocer la expresión diferencial de miles de genes en condiciones determinadas, abriendo así un campo prometedor. La información generada por la genómica será a largo plazo muy benéfica para la prevención, el diagnóstico y el manejo de numerosas enfermedades cuyo control había sido hasta la fecha difícil o imposible. Las aplicaciones del conocimiento generado por un proyecto de esta naturaleza son mencionadas a lo largo de este ensayo.

INTRODUCCIÓN



En el nuevo milenio que se inicia, la esperanza de alcanzar una mejor calidad de vida para la humanidad, es uno de los retos más importantes para todas las organizaciones interesadas en el bienestar social, sean estas gubernamentales o internacionales. Una parte fundamental del bienestar se refiere, por supuesto, a la salud. En este sentido, es una responsabilidad ineludible de todo Estado brindar salud a sus conciudadanos, con todos los recursos disponibles a su haber.

En un esfuerzo conjunto de los países desarrollados se logró secuenciar en un lapso de una década, la totalidad del genoma humano^{1,2}, una meta comparable al de colocar un hombre en la luna. De esta manera, entramos en una nueva era para la biología y para la humanidad: la Genómica, en la cual se secuencian, se mapean y se revelan los genes de un organismo. La gran cantidad de información obtenida del genoma humano es una aproximación a un mundo de conocimiento que está por descifrar y que traerá como consecuencia un mejor entendimiento de la complejidad del organismo humano, de su interacción con el medio ambiente, del desarrollo de enfermedades y de sus procesos evolutivos.

Se sabe hoy día que la información generada por la genómica será a largo plazo muy beneficiosa para la preven-

ción, el diagnóstico y el manejo de numerosas enfermedades cuyo control había sido hasta la fecha difícil o imposible, entre ellas muchas enfermedades transmisibles y genéticas, así como enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, psicosis graves y muchas otras. Por otra parte, la investigación del genoma de los agentes patógenos nos ayudará a comprender mejor la transmisión de las enfermedades infecciosas y los mecanismos de su virulencia, así como la manera en que estos agentes eluden las defensas del huésped. La información así obtenida deberá permitirnos desarrollar nuevos diagnósticos, vacunas y agentes terapéuticos.

En el futuro, algunas enfermedades podrán ser tratadas mediante terapia génica y/o células embrionarias. La terapia génica es una solución viable principalmente para las enfermedades causadas por el daño de un gen único, y si bien existen algunos logros en este campo³ todavía es mucho el camino que nos queda por recorrer. La utilización de células embrionarias en el tratamiento de algunas enfermedades es también otro campo prometedor, ya que a par-

¹ The Human Genome. Special Issue of Nature 2001. 409:745-964, 5507:1145-1434

² The Human Genome. Special Issue of Science 2001. 5507:1145-1434.

³ Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nussbaum P, Selz F, Hue C, Certain S, Casanova JL, Bousso P, Deist FL, Fischer A. 2000. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. Science 5466:669-72.

tir de estas es posible obtener in vitro diferentes tipos celulares, incluyendo tejido nervioso, cartílago, sangre y piel entre otros. Aunque la investigación en esta área es naciente y el problema bioético esta a la orden del día, en un futuro será una alternativa concreta para el alivio de las enfermedades que requieren el reemplazo de órganos afectados.

LOS HALLAZGOS INICIALES

La secuencia del genoma humano ha abierto por primer vez la posibilidad de abordar el estudio del ser humano a nivel molecular, celular y sistémico. La última revisión de 2002 indica que el ser humano esta determinado por 35.000 genes (datos que aun están en discusión), esto corresponde a tan solo el 2% del genoma total.

La Genómica es un término introducido por Roderick en 1986 para definir la disección molecular del genoma de los organismos. En un sentido amplio, sus objetivos son: 1) conocer todos los genes en un genoma, 2) todos los transcritos (ARNm) en una célula y 3) todos los procesos metabólicos en un tejido, así la genómica puede revelar todas las características estructurales y funcionales de un organismo en la medida de lo posible. La genómica puede ser dividida en dos grandes ramas: La Genómica Estructural y la Genómica Funcional.

Se conoce como genómica estructural la determinación sistemática de todas las estructuras macromoleculares representadas en el genoma, es-

pecialmente aquellas de tipo proteico. Para 1999, se habían determinado unas 12.500 estructuras moleculares de proteínas, de continuar esta progresión y con la ayuda de nuevas tecnologías, se espera que en 10 años estemos hablando de unas 150.000 estructuras resueltas. En síntesis, el objetivo final de la genómica estructural es determinar el mapa físico del genoma, expresar a proteínas todos los genes predichos por la bioinformática y averiguar su estructura tridimensional mediante cristalografía y Resonancia Nuclear Magnética (NMR) para establecer su función celular.⁴

La genómica funcional pretende asignar algunos elementos de la función a cada uno de los genes de un organismo a través de enfoques sistémicos y de alto rendimiento⁵, es de-

cir, es una herramienta que permite investigar la expresión simultánea de todos los genes y de los procesos metabólicos en una célula o en un tejido en particular.

Tanto la genómica estructural como la funcional producen una masiva cantidad de datos, únicamente abordables mediante bioinformática y biología computacional. De esta



⁴ Russell RB, Eggleston DS. 2000. New roles for structure in biology and drug discovery. *Nat Struct Biol.* Nov;7 Suppl:928-30.

⁵ Vukmirovic OG, Tilghman SM. 2000. Exploring genome space. *Nature* 405:820-2.

⁶ Smith CW, Valcarcel J. 2000. Alternative pre-mRNA splicing: the logic of combinatorial control. *Trends Biochem Sci.* 25(8):381-8

manera, se constituye un reto para la era Post-Genómica, el estudio de la diversidad de todas estas proteínas y sus interacciones.⁶ La era post-genómica involucra demasiados campos de la ciencia, por ejemplo la genómica microbiana, la genómica humana, la genómica comparada, la farmacogenómica, que se encargará de diseñar nuevas drogas, y las vacunas genómicas, encargadas de contrarrestar las enfermedades infecciosas.⁷

LA GENÓMICA FUNCIONAL COMO UNA HERRAMIENTA

Podríamos asumir que la información generada por el proyecto genoma humano equivale a miles de fichas de un rompecabezas. El reto

actual que se le presenta a los científicos consiste en armar este rompecabezas y entender cómo interactúan sus fichas en un entorno global.

Una analogía práctica que demuestra el reto al cual estamos enfrentados actualmente, podría ser la comparación que existe entre armar un avión de 200.000 piezas basándonos en un plano preestablecido y armar un humano de 35.000 piezas o más, sin plano alguno. (Figura 1)

Una estrategia viable para llegar a establecer el plano que se requiere, es unir todas las ciencias que rodean al ser humano, como lo son las ciencias básicas, ingeniería, física, química, ciencias sociales e informática, y tener así un enfoque interdisciplinario que permita abordar el problema.

DESARROLLO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS

Anteriormente, la genética molecular estaba restringida a la identificación, secuenciación y caracterización de un gen determinado, pero gracias a nuevas tecnologías, como los microarreglos o chips de ADN o ARN mensajero, es ahora posible conocer la expresión diferencial de miles de genes en condiciones determinadas.

La tecnología de los microarreglos permite que un juego –completo– de genes de una célula en forma de pequeños fragmentos de ADN o ARN (sondas), sean fijados por fotolitografía en micropozos sobre chips, de forma que posteriormente sean hibridados con el ácido nucleico de interés. Actualmente se pueden producir microarreglos con 250.000 sondas de ADN o 10.000 sondas de ADN copia (ADNc) por centímetro cuadrado. Aunque es posible sintetizar y depositar cualquier tipo de fragmentos de ADN, la implementación más común es diseñar arreglos con base en información de secuencia específica. Estos microarreglos son fabricados y comercializados por compañías biotecnológicas de marcas reconocidas.

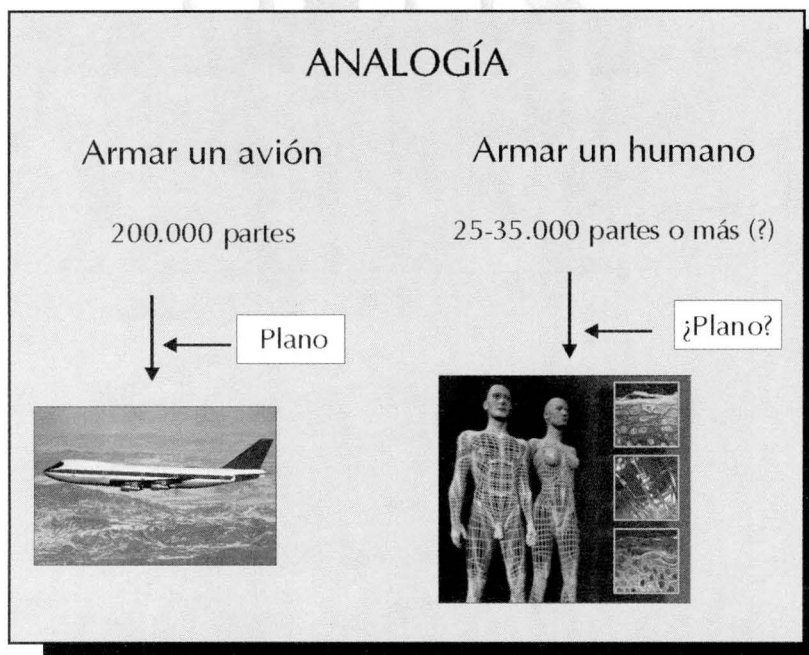


FIGURA 1. ANALOGÍA.

⁷ Moreno, P. A. Vélez, P. E. y Burgos, J. D. 2002. Biología molecular, genómica y Era post-genómica. Breves relatos de historia y la biología del futuro. Incluye referencias cortas a Colombia. En registro ISBN e impresión.

Un claro ejemplo de la aplicación de los microarreglos en la salud es el estudio del cáncer. Gracias a esta tecnología es posible conocer la expresión diferencial de genes entre células normales y células cancerosas. En la figura 2 se muestra un estudio típico de microarreglos en el cual el ADNc de células tumorales de un tejido, por ejemplo páncreas, se híbrida con ADNc de células normales del mismo tejido. De esta forma, es posible determinar los genes expresados por la célula tumoral y no expresados por la célula normal. En este caso los puntos verdes representan genes expresado por la célula normal, los puntos rojos, genes expresados por la célula tumoral y los puntos amarillos, expresión común de genes en ambos tipos de células.

Usando la tecnología de microarreglos se ha podido clasificar los tumores de acuerdo al conjunto de genes expresados por cada tumor. Este es el caso para ciertos tipos de cánceres de sangre y seno, en los que el patrón diferencial de expresión génica lleva a diferentes pronósticos

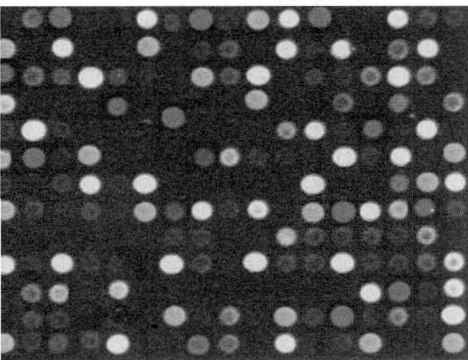


FIGURA 2. MICROARREGLO DE ADN

de la enfermedad. En un futuro se espera que la terapia del cáncer cambie su estrategia y que el uso de tratamientos como la radioterapia y la quimioterapia, que destruyen tanto células malignas como sanas, sea remplazado por tratamientos funcionalmente dirigidos.

Aparte del ejemplo dado anteriormente, las aplicaciones de la tecnología de los microarreglos son numerosas. Estos permiten detectar mutaciones en genes específicos, identificar polimorfismos entre indi-

viduos y realizar estudios de genómica comparada entre otros.

ESTUDIOS DE LA VARIACIÓN HUMANA

Todos los humanos pertenecemos a una misma especie, *Homo sapiens*, sin embargo todos somos diferentes, ¿Cómo podemos explicar estas diferencias? (Figura 3).

Se calcula que la diferencia entre dos personas es del 0.1% del genoma (+/-3' millones de pares de bases),



FIGURA 3

⁸ Clifford R, Edmonson M, Hu Y, Nguyen C, Scherpbier T, Buetow KH. 2000. Expression-based genetic/physical maps of single-nucleotide polymorphisms identified by the cancer genome anatomy project. *Genome Res.* 10(8):1259-65.

⁹ Burke, A. 2000. Lee Hood's \$200 million new thing. *Genome technology.* Sep. 20-26.

dentro de estas variaciones se encuentran los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), que son la forma más común de variación de ADN en humanos. Estas variaciones ocurren en una frecuencia estimada de uno por 1.000 a 2.000 pares de bases, haciendo posible, en principio, identificar un marcador genético para cada gen.

El estudio de los SNPs puede ser de gran utilidad para entender la susceptibilidad o resistencia a una enfermedad en particular, conocer la predisposición a determinadas patologías, variantes genéticas implicadas en el metabolismo de las drogas y sus reacciones adversas, así como la identificación humana aplicada en ciencias forenses y pruebas de paternidad.⁸

Como consecuencia de la utilidad práctica de los SNPs, en 1998 el Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. anunció un nuevo proyecto para encontrar SNPs en poblaciones humanas. En 1999, diez compañías en conjunto con la Wellcome Trust creó el consorcio SNP, con el fin de publicar datos cada tres meses sobre el descubrimiento de nuevos polimorfismos. En el año 2000, la empresa "DNA Sciences", creada con una inversión de 75 millones de dólares, lanzó un ambicioso programa con el objetivo de emprender "la más grande caracterización genotípica sobre la Tierra" para identificar SNPs en miles de voluntarios que deseen someter sus muestras de ADN. Las ganancias de la compañía vendrán de las ventas de los

datos resultantes. La idea inicial es procesar 100.000 genotipos por día sobre una agenda 24/7, es decir, 24 horas, 7 días a la semana. Al final, las facilidades deberán producir en serie, un millón de genotipos por día.⁹

VACUNAS EN LA ERA GENÓMICA

El primer intento en elaborar una vacuna genómica esta siendo realizado por el Dr. Rino Rappouli a partir del meningococo *Neisseria meningitidis*, agente causal de meningitis y septicemia.¹⁰ La estrategia desarrollada es la siguiente: Luego de secuenciar el genoma completo del microorganismo, y utilizando herramientas bioinformáticas se identificaron 570 posibles genes, los cuales fueron amplificados por PCR y clonados en vectores de expresión. Tan sólo 350 genes fueron expresados (70 lipoproteínas, 96, proteínas periplásmicas, 87 proteínas de membrana, 45 proteínas exteriores de membrana y 52 proteínas de función desconocida). Una vez expresadas las proteínas, estas fueron purificadas, y cientos de ratones fueron inmunizados. Posteriormente, los sueros inmunes se recolectaron y probaron por ELISA para detectar proteínas inmunogénicas. Estas proteínas candidatas fueron sometidas a varios ensayos biológicos. Finalmente, se encontró que 85 proteínas fueron fuertemente positivas a varios ensayos biológicos y de estas 7 fue-

ron identificadas en todas las cepas analizadas y fueron seleccionadas como candidatos para la construcción de la primera vacuna genómica de la historia. Aún falta por evaluar la fase clínica y la efectividad de esta vacuna para saber si este enfoque es superior a los enfoques tradicionales para diseñar vacunas.

DESARROLLO DE DROGAS

Sin duda alguna, otro campo fascinante que se abre gracias a la genómica, es el desarrollo de nuevas drogas racionalmente diseñadas para combatir diversas enfermedades, campo conocido como Farmacogenómica. El conocimiento de patrones particulares de expresión en patógenos, y la definición de los genes de virulencia, ya esta dando sus primeros frutos para la terapia con drogas. Un ejemplo claro, lo constituye el diseño de una nueva droga para combatir la malaria, enfermedad causada por *Plasmodium falciparum* multiresistente a fármacos. A través de análisis computacionales del genoma de *P. falciparum* se pudo establecer que el parásito emplea la vía metabólica denominada DOXP, la cual está presente en plantas y bacterias, pero ausente en humanos. Gracias a esto, fue posible diseñar la droga fosmidomicina, que es capaz de blo-

¹⁰ Tettelin, H., Saunders, N. J., Heidelberg, J., Jeffries, A. C., Nelson, K. E., y cols. 2000. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 287:1809- 1815.

quear esta ruta y por lo tanto atacar al patógeno sin producir efectos colaterales en el ser humano.¹¹ Hoy se están llevando a cabo pruebas clínicas en Tailandia con este fármaco. Es importante resaltar que, en el caso de la fosmidomina, el paso de la investigación básica a las pruebas clínicas iniciales, ha sido completado en menos de dos años, gracias a las herramientas de la bioinformática y la disponibilidad de información genómica en el dominio público.

LA OTRA CARA DE LA GENÓMICA

Así como la Genómica generará grandes beneficios, también puede traer implicaciones negativas que no podemos dejar de mencionar. Inicialmente, el manejo de la información que se obtiene de la genómica estructural, es decir, de la secuencia del genoma humano debe mantenerse en el dominio público, porque cualquier

restricción en este campo limitaría su aplicación. Por otro lado, el desarrollo de fármacos especializados, nuevas vacunas y terapias avanzadas podrían ser inaccesibles para habitantes de los países más pobres, generando como consecuencia una disminución aun mayor en su calidad de vida.

De la misma manera, el conocimiento genotípico individual de cada persona podría conllevar a una pérdida de la privacidad que se vería reflejada en discriminación y estigmatización (Figura 4).

GENÓMICA Y SALUD EN LOS PAÍSES EN VÍA DE DESARROLLO

La economía y la ubicación geográfica de los países son factores determinantes en el estilo de vida de sus habitantes y por lo tanto del desarrollo de enfermedades. Así, los habitantes de países desarrollados

con estándares de vida alto, tienden a padecer enfermedades propias de la edad adulta y de la tercera edad como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. Por el contrario, los países intertropicales con estándares de vida por lo general bajos, padecen en mayor proporción enfermedades infecciosas como SIDA, malaria, tuberculosis, diarrea y dengue, entre otras.

En estos países donde vive la mayoría de la población de la tierra y en los que los sistemas de salud y cubrimiento de las necesidades básicas como agua potable y alimento son precarios, los efectos de dichas enfermedades son exacerbados por las condiciones de pobreza. Por lo tanto, la aplicación de los beneficios que traerán las tecnologías derivadas de la genómica no se podrán aprovechar si no hay un simultáneo cubrimiento de las necesidades básicas de la población. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud es consciente de la necesidad de mejorar tanto las condiciones de los sistemas de salud como aumentar la inversión en salud educacional, si se quiere tener acceso a los beneficios de la genómica.¹²

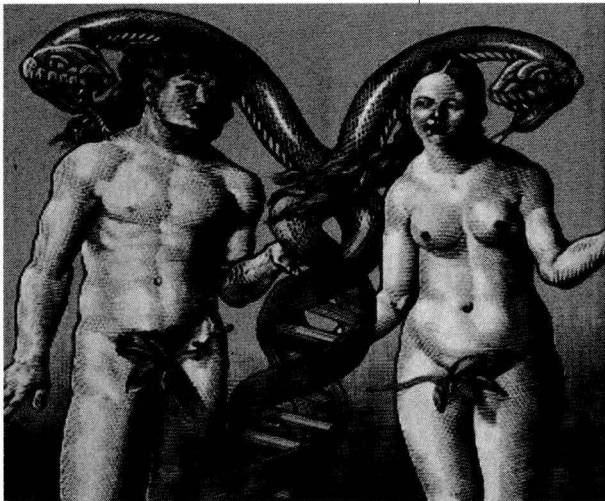


FIGURA 4

¹¹ Jomaa H, Wiesner J, Sanderbrand S, Altincicek B, Weidemeyer C, Hintz M, Turbachova I, Eberl M, Zeidler J, Lichtenthaler HK, Soldati D, Beck E. 1999. Inhibitors of the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis as antimalarial drugs. *Science* 5433:1573-6.

¹² OMS, 2002.

Complicando la situación, las empresas biotecnológicas y farmacéuticas de los países desarrollados, dos de las industrias que más invierten en genómica, enfocan sus esfuerzos principalmente a las enfermedades padecidas por sus habitantes, ya que ellos pueden pagar la costosa inversión realizada que hay detrás de un producto final. Es por esta razón que las empresas farmacéuticas destinan muy poca inversión en el área de enfermedades infecciosas. Como excepción, cabe resaltar la inversión realizada por la Alianza Global Contra la Tuberculosis (Global Alliance for TB Drug Development) por parte de organizaciones no gubernamentales en conjunto con entidades privadas, públicas y con algunas farmacéuticas.

Teniendo en cuenta la anterior problemática, la única posibilidad que tenemos para mejorar nuestra calidad de vida, es crear estrategias que permitan resolver los problemas de salud propios de nuestro entorno. Todos sabemos que una de las variables importantes para que un país mejore su nivel de vida es invertir en educación, desde la primaria básica hasta el nivel de los doctorados. Dirigir la riqueza material del país hacia la formación de personal altamente capacitado dará como fruto, la solución a los problemas que padecemos, aumentando así la competitividad a nivel internacional y por lo tanto disminuyendo la brecha Norte-Sur.

Viendo el estado actual de los avances, no podemos dejar de mencionar al Brasil como un ejemplo

para Latinoamérica, al publicar la secuencia completa del genoma de la bacteria patógena de los cítricos, *Xylella fastidiosa*, en la revista Nature de 2000. De esta manera Brasil entró en las ligas mayores de la genómica. Hoy están secuenciando otros organismos y participando activamente en el proyecto de cáncer, siendo uno de los países protagonistas. Los beneficios que ha traído el desarrollar un proyecto genoma en Brasil, se ven reflejados en muchos campos, por ejemplo la integración de sus científicos, la implementación de redes bioinformáticas, la formación de estudiantes a nivel de doctorados, maestrías y pregrados, y la inversión extranjera que se siente atraída para financiar nuevos proyectos.

Siguiendo el camino trazado por Brasil, México también ha incurrido en la era genómica. Dos megaplásmidos de la bacteria fijadora de nitrógeno *Rhizobium etli* han sido secuenciados recientemente.¹⁴ Además en el 2002, el Programa Latinoamericano del Genoma Humano (PLAGH), con sede en Guadalajara, México y liderado por los Drs. José María Cantú y Gerardo Jiménez Sánchez, ha dado comienzo a la creación del Instituto de Medicina Genómica con el fin de aplicar el conocimiento del genoma humano a la salud de la población mexicana.

Nosotros estamos convencidos de que Colombia, a pesar de sus eternas dificultades, tiene la capacidad humana y recursos económicos que nos permitan concretar una gran tarea como es la de secuenciar un genoma. Esto nos permitirá elevar

nuestro nivel de conocimientos y entrar en las fronteras de la ciencia. De otro lado, creemos que un proyecto de esta magnitud atraería una gran cantidad de investigadores colombianos que están trabajando en el exterior. Las aplicaciones del conocimiento generado por un proyecto de esta naturaleza lo hemos mencionado a lo largo de este ensayo. No debemos dejar de soñar, porque es la única esperanza que tenemos. Hacer realidad estos sueños es nuestra ineludible responsabilidad. ■

¹³ Simpson, F.C. Reinach, P. Arruda, F. A. Abreu, M. Acencio, R. Alvarenga, L. M. C. Alves, J. E. Araya, G. S. Baia, C. S. Baptista, M. H. Barros, E. D. Bonaccorsi, S. Bordin, J. M. Bové, M. R. S. Briones y col.2000. The genome sequence of the plant pathogen *Xylella fastidiosa*. Nature 406:151-157.

¹⁴ Rabinowicz, P. D. 2001. Genomics in Latin America: reaching the frontiers. Genome Research. 11:319-322.