

EDITORIAL

EL GENOMA HUMANO: ANTECEDENTES HISTORICOS DE SU CONOCIMIENTO.

HUMAN GENOME: HISTORIC PRECEDENTS OF ITS CONCEPTION.

Todo lo que hoy conocemos del genoma humano es el fruto de un largo camino en el que se han sumado pequeños y grandes avances en el conocimiento por parte de un gran número de investigadores. Sería imposible mencionarlos a todos. Sin duda la noticia de que el genoma de nuestra especie está prácticamente secuenciado, ha llamado poderosamente la atención del público en general y se le considera como la culminación de un largo proceso. No cabe duda de que este conocimiento representa un hito en la historia del conocimiento de la genética humana, pero está muy lejos de representar la culminación de éste, muy por el contrario, ratifica el misterioso funcionamiento de las complejas interacciones génicas y genético ambientales cuya existencia demostraron los fundadores de la genética, hace ya, casi un siglo.

El conocimiento del genoma humano, no puede separarse de lo que es el desarrollo de la genética. Esta disciplina biológica nace con el redescubrimiento de los trabajos de Gregor Mendel a inicios del siglo pasado. Este monje agustino presentó frente a la Sociedad de Historia Natural de Brunn en 1866, sus trabajos de hibridación en plantas, en los cuales demostraba la naturaleza particulada de la herencia biológica. Muchos investigadores antes que él intentaron explicar cómo los caracteres se transmitían de una generación a otra, pero ninguno tuvo la genialidad de Mendel como para alcanzar el éxito en esta tarea. El método desarrollado por Mendel constituye hasta el día de hoy un modelo de método científico. Sin embargo, cuando Mendel presentó sus trabajos ante la comunidad científica de la época, éstos no fueron comprendidos ni asimilados al conocimiento vigente.

Pasaron más de 30 años, para que a inicios del siglo XX, el aporte de Mendel fuera reconocido y comprendido cabalmente. El redescubrimiento de los trabajos mendelianos, por los biólogos de Vries, Correns y Tschermak da nacimiento a la genética como disciplina y desde entonces ésta ha tenido un enorme desarrollo. Pocas áreas del conocimiento han avanzado tanto en tan poco tiempo.

*Boveri y Sutton plantearon en 1902 la teoría cromosómica de la herencia, que vincula por primera vez la entidad abstracta de "factores particulados", hoy llamados genes, a una realidad física clara, ubicada en los cromosomas. El paralelismo entre el comportamiento cromosómico durante la meiosis y las leyes mendelianas de la herencia llevó a estos biólogos a plantear esta teoría que muy luego fue demostrada por Morgan y sus discípulos. Morgan describió la herencia ligada al cromosoma X, trabajando en *Drosophila melanogaster*, planteando que ésta obedecía a que el gen del color de ojos en esta mosca estaba localizado en el cromosoma X; uno de sus discípulos (Bridge) demostró citológicamente lo que Morgan postulaba, al analizar la constitución cromosómica de algunos ejemplares de *Drosophila melanogaster*, con lo cual quedó demostrada la teoría cromosómica de la herencia y los factores hereditarios planteados por Mendel adquirieron una dimensión física.*

El estudio de los cromosomas demostró que éstos están formados por DNA y proteínas, por lo que era obvio entonces preguntarse cuál de estas dos moléculas era la materia prima de los genes. Durante mucho tiempo se tuvo como candidatas a las proteínas, finalmente se demostró que los genes están formados por DNA. Los primeros avances en este sentido, se iniciaron en el año 1928 con los experimentos de Griffith, un médico alemán que estudiaba la virulencia en cepas de pneumococo. Griffith aisló dos cepas de pneumococo diferentes: una de ellas era virulenta y causaba la muerte de los ratones inoculados y la otra era inofensiva. Griffith inyectó ratones con pneumococos virulentos ya muertos por calor y además con cepas no virulentas; los ratones murieron por la infección y de su sangre el investigador recuperó cepas virulentas vivas, lo cual le llevó a plantear que había un principio activo que había sido transmitido desde las cepas muertas a las cepas vivas no virulentas, convirtiendo a éstas últimas en virulentas. En 1944, después de 10 años de trabajo, Avery, McCleod y McCarty demostraron que este principio "transformante" era el DNA y no las proteínas: Ellos aislaron este principio transformante, al tratarlo con proteasas y ribonucleasas. Este principio transformante conservaba su indemnidad y su capacidad de transformar cepas no virulentas en

virulentas, pero no ocurría lo mismo al digerirlo con desoxiribonucleasas. Así quedó demostrado el protagonismo del DNA como materia prima de nuestros genes. Desde entonces muchos esfuerzos se hicieron para conocer la estructura y funcionamiento de esta molécula.

En 1953, Watson y Crick ganan el premio Nobel por su descripción del modelo de doble hélice que hoy conocemos para el DNA; tras este aporte hay, sin embargo muchos investigadores no reconocidos sin cuya contribución no se hubiera llegado nunca a este conocimiento, una de ellas la bióloga Rosalyn Franklin, tiene especial importancia ya que sus trabajos mediante difracción de Rayos X, fueron la base del modelo propuesto por Watson y Crick. Es muy interesante la descripción que hace Watson en su libro autobiográfico "La doble Hélice" de sus investigaciones e interacciones con los otros investigadores que contribuyeron a su descubrimiento. Los genes están formados por DNA, esta molécula cumple con los requisitos para ser aquella que transmite la información biológica de una generación a otra, de una célula madre a una célula hija: se replica fielmente (en forma semiconservativa, según Meselson y Stahl demostraron en 1958) y en las variaciones de su secuencia (de 4 nucleótidos distintos) se almacena la información.

En 1961, investigadores liderados por Ochoa y Nirenberg descifran el código genético, con lo cual se establece la correspondencia entre un codón (tres nucleótidos sucesivos y contiguos) y la síntesis de un aminoácido específico. En esos años hubo otros importantes aportes al conocimiento de la genética, como la demostración por Barbara McClintock de la existencia de elementos genéticos transponibles en el maíz; su contribución no fue considerada en ese momento pero más tarde, en el año 1983, ella recibió el premio Nobel por este descubrimiento. Actualmente, con la publicación reciente de la secuencia del genoma humano, se han puesto en evidencia la existencia de numerosos elementos genéticos transponibles, en éste. Recién en esos años del siglo pasado se conoció con exactitud el número de cromosomas que poseemos los seres humanos: 46 y no 48 como hasta ese entonces se pensaba. También durante esos años hubo importante desarrollo de la genética clínica, a partir de los trabajos de Lejeune quien fue el primero en demostrar que un síndrome clínico (S. de Down) era consecuencia de una aberración cromosómica (trisomía 21). Hubo en realidad grandes contribuciones de numerosos genetistas y biólogos, que permitieron el acelerado desarrollo de la genética durante el siglo pasado, y es por lo tanto imposible mencionarlos a todos y siempre estaremos incurriendo en el olvido de muchos de ellos.

El desarrollo y entendimiento de la estructura del gen y su funcionamiento, pudo ser posible no sólo a avances conceptuales sino también al gran avance tecnológico en el área de la biología molecular:

i- el descubrimiento y el uso de las enzimas de restricción, sin las cuales el conocimiento actual del DNA, sería imposible: estas enzimas bacterianas pueden cortar una larga hebra en pequeños trozos abordables para su estudio y además permiten detectar cambios en la secuencia de DNA debido a su especificidad para cortar en un sitio con una secuencia particular.

ii- la invención de la técnica de PCR por Mullis, que permite obtener múltiples copias iguales, de un trozo de DNA, por pequeño que sea, para su posible análisis; se han desarrollado equipos (termocicladores) que en forma automática amplifican miles de veces un trozo de DNA en pocas horas.

iii- las técnicas de secuenciación del DNA inventadas por Sanger y Gilbert (el primero galardonado dos veces con el premio Nobel) que permiten descifrar la secuencia de nucleótidos contenida en una hebra de DNA. La genialidad de estos investigadores para concebir un procedimiento de secuenciación es la que ha permitido conocer la secuencia del genoma humano y de otras especies. En este sentido también es importante la elaboración de equipos automáticos que pueden llevar a cabo estas tareas con rapidez, sin estos equipamientos habría sido imposible llegar a secuenciar genoma alguno en plazo prudente: en la actualidad un secuenciador automático puede "leer" 500 pares de base en pocas horas, tarea que de realizarse manualmente llevaba varios días o semanas. El proyecto Genoma Humano planteó en 1980 la tarea de secuenciar el genoma de nuestra especie, para lo cual contó con la participación de múltiples Laboratorios (de USA, UK, Francia, Japón y China) cada uno de ellos equipados con múltiples secuenciadores automáticos, que permitieron completar esta tarea. En 1995 por otra parte se publicó la primera secuencia del genoma completo de una bacteria: *Haemophilus Influenzae*.

Hace unos meses atrás dos grandes grupos abocados al desciframiento del genoma humano, publicaron simultáneamente los resultados de esta tarea: la secuencia casi completa del Genoma Humano. Este conocimiento corroboró hechos ya demostrados hace décadas por famosos genetistas: la importancia de

las interacciones complejas entre los genes para determinar un fenotipo, la existencia de elementos genéticos transponibles, la gran cantidad de DNA no codificante, la pequeña proporción de DNA que nos hace diferentes a unos individuos de otros, etc. Pero también demostró aspectos nuevos de nuestro genoma: aparentemente poseemos sólo 30 mil genes y no cerca de 100 mil como se suponía, la existencia de gran cantidad de DNA alta y medianamente repetido, la existencia de genes bacterianos incorporados a nuestro genoma y al de otros vertebrados (pero que no han sido detectados en genomas de plantas ni invertebrados), etc. Finalmente el conocimiento de la secuencia de nuestro genoma ha demostrado que dos seres humanos cualesquiera se diferencian sólo en una ínfima parte de su genoma (menos del 1%), pero este pequeñísimo porcentaje corresponde a millones de pares de bases, que son responsables de que no haya dos seres humanos genéticamente iguales (con excepción de los gemelos monocigóticos) y que todos nosotros podamos ser reconocidos sin duda, como diferentes. La secuencia del genoma humano así como la comprensión de las leyes de la genética, explican la naturaleza de las grandes diferencias y de las grandes similitudes entre los seres humanos, y también nos permiten entender las diferencias y similitudes entre la especie humana y sus especies más cercanas, en último término nos permiten comprender la diversidad humana y biológica.

*Dra. Lucia Cifuentes Ovalle,
Médico Genetista,
Profesor Asociado,
Programa de Genética Humana,
Instituto de Ciencias Biomédicas,
Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.*