

10 años de la secuenciación del genoma humano: Encuentro entre el imaginario y la realidad

10 years of human genome sequencing: Meeting between the imagination and the reality

*Ma. Teresa Reguero Reza**

Lejano parece en año de 1953 cuando se publica en *Nature* un artículo sobre la estructura helicoidal de ADN, propuesta por dos investigadores, el británico Francis Crick y el estadounidense James Watson, lo que constituyó la piedra angular de los procesos de secuenciación.

En 1984 durante una conferencia científica en Altha, Utah, Estados Unidos se propone el proyecto de secuenciación del genoma humano, y en 1988 el Congreso de los Estados Unidos aprueba el proyecto a desarrollarse en 15 años con un presupuesto de US\$ 3000 millones. El primero de octubre de 1990 el Instituto Nacional de Salud (NIH) y el Departamento de Energía de los Estados Unidos (DOE), informan oficialmente el lanzamiento del Proyecto Genoma Humano (PGH) y nombran a James Watson director del Centro Nacional de Investigación del Genoma Humano. Se inicia la ejecución del proyecto en 1991 y al año siguiente nace "The Institute for Genomic Research" (TIGR).

El PHG contemplaba los siguientes objetivos:

- Determinar la secuencia completa de nucleótidos del ADN humano y localizar los genes
- Construir mapas físicos y genéticos
- Analizar genomas de organismos usados como sistemas modelo en investigación
- Desarrollar nuevas tecnologías
- Analizar y debatir las implicaciones éticas y legales, tanto para los individuos como para la sociedad.

Es interesante anotar que en ese momento, se presumía que el número de genes en los humanos ascendería a una cifra que se encontraría entre 50.000 y 100.000 genes.

En tan solo dos años, en 1994, se tiene el primer mapa genético y en 1996, el mapa físico (ESTs); se crea la a corporación privada Celera Genomics (1998) y para 1999 se obtiene la secuencia completa del primer cromosoma: el número 22. Posteriormente, en el año 2000, se dispone del primer borrador y el lunes 26 de junio de 2000, el doctor J. Craig Venter anunciaba, en una conferencia de prensa en la Casa Blanca y con la presencia del presidente de los Estados Unidos, Bill Clinton, y el primer ministro de Gran Bretaña, Tony Blair, que era un día histórico para la humanidad al poder leer, por primera vez, las letras químicas del código genético humano. Así mismo resaltaba que este resultado era el esfuerzo conjunto de múltiples investigadores en una alianza de instituciones públicas y privadas, que había iniciado cinco años antes, The Institute for Genomic Research in Rockville, Maryland. El primer borrador de la secuencia del genoma humano provenía de la secuenciación de los genomas de origen hispano, caucásico y afroamericano pertenecientes a 3 mujeres y 2 hombres.

Después del anuncio histórico, algunos medios de comunicación indicaban que la especie humana llevaba 100 000 años sobre la tierra y que nuestra generación era la primera que disponía de una

* Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional, Sede Bogotá, Colombia, mtregueror@unal.edu.co.

descripción completa del libro de la vida. El 14 de abril de 2003, coincidiendo con el aniversario 50 de la publicación de la estructura del ADN, el Consorcio Internacional para la Secuenciación del Genoma Humano anunciaba que estaba completa la secuencia esencial con una confiabilidad del 99,9% (Pardo, 2004). El proyecto se terminó dos años antes de la fecha que se tenía contemplada para su finalización y tomando en consideración el avance en las técnicas de secuenciación, el costo total del proyecto fue inferior a lo proyectado (US\$ 2700 millones). Se dieron a conocer algunos datos sobre el genoma tales como que contiene 3×10^9 pares de bases y aproximadamente 25.000 genes, muy por debajo de las expectativas que se tenían de 50.000 a 100.000 genes. Es importante recalcar que estos datos fueron el resultado del esfuerzo conjunto de 20 centros de investigación de 6 países: Estados Unidos, Inglaterra, Alemania, Francia, Japón y China.

Un comentario adicional, que merece la pena mencionar es que del presupuesto aprobado en 1990 por el Congreso de los Estados Unidos (US\$ 3000 millones) se destinó el 5% para el Programa de Investigación de las implicaciones éticas, legales y sociales (ELSI, por sus siglas en inglés).

Las perspectivas sobre el impacto que tendría este conocimiento tanto para la ciencia como para la medicina, particularmente en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades eran sumamente optimistas. Sin embargo, el doctor J. Craig Venter reflexionaba, en la conferencia de prensa en la Casa Blanca, sobre la preocupación que manifestaba el 40% de la sociedad norteamericana, en el sentido de que el uso de este conocimiento podría ser objeto de discriminación.

La secuencia esencial del genoma humano se hizo pública y el 14 de abril de 2003, el doctor Eric Green director del National Human Genome Research Institute (NHGRI) y sus socios internacionales, anunciaron la finalización del Proyecto Genoma Humano. Con ello se abrieron las posibilidades de realizar estudios genómicos orientados al campo de la biomedicina, en los que se fortalece el conocimiento los mecanismos moleculares de las enfermedades. El NHGRI ha ayudado a organizar varios proyectos internacionales de investigación como SNP Consortium, el proyecto Internacional HapMap, y el Proyecto de los 1000 genomas, con el objetivo de caracterizar y catalogar las variaciones genómicas humanas más comunes. Cuando se terminó la secuenciación del genoma humano se identificaron cerca de 3.4 millones de SNPs (Single-Nucleotide Polymorphisms). En la actualidad se encuentran en las bases de datos 54 millones de SNPs.

El avance del conocimiento a partir de la secuenciación del genoma humano ha propiciado el desarrollo de herramientas de diagnóstico altamente eficaces, para diferentes enfermedades particularmente en cáncer. Así mismo, tomando en consideración la composición genética individual es posible, en algunos casos, diseñar tratamientos nuevos y altamente eficaces fortaleciendo con ello el concepto de medicina personalizada - farmacogenómica. (Simon y Roychowdhury, 2013)

Se encuentran disponibles varias pruebas diagnósticas, basadas en el conocimiento sobre mutaciones en los genes como es el caso de cáncer (10-50 genes); enfermedades cardiovasculares (cardiomiopatías, 50-70 genes; arritmias, 30-40 genes); desórdenes inmunes (síndrome de inmunodeficiencia combinada severa, 18 genes); neurológicos, neuromusculares (Parkinson y Alzheimer, 32 genes; epilepsia, 53-130 genes; distrofia muscular, 12-45 genes), entre otras (Rehm, 2013).

El conocimiento sobre múltiples mutaciones del genoma en pacientes que padecen cáncer son iniciativas de investigación que se han abordado con la finalidad de diseñar tratamientos terapéuticos personalizados, a través de la búsqueda y caracterización de biomarcadores específicos, para cada tipo de tumor. Estos avances han permitido en algunos casos evidenciar, a través del análisis genómico del ADN obtenido de tumores, la identificación de mutaciones o cambios en el número de copias de un determinado gen, conocimiento que evidentemente tiene un impacto positivo en clínica. En un estudio realizado por Couzin y Kaiser (2007) sobre estudios genómicos de asociación con 17.500 muestras de pacientes con cáncer de próstata se encontró que dos variantes localizadas en la misma región, incrementaban el riesgo en 123% en homocigotos. Este tipo de investigaciones requieren del concurso de equipos interdisciplinarios en los que participan expertos en oncología clínica, genética de cáncer, bioinformática, biología molecular, patología clínica, sociología y bioética, entre otros.

Una pregunta que flota en el ambiente es ¿cómo acceder a la información sobre los estudios genómicos que se han realizado? En este sentido habría que mencionar el proyecto público poblacional

en genómica y sociedad - P3G por sus siglas en inglés: Public Population Project in Genomics and Society- consorcio internacional sin ánimo de lucro, que proporciona a los investigadores acceso a información, experiencias, recursos y herramientas innovadoras en las áreas de salud y ciencias sociales.

¿Hasta dónde llegarán las iniciativas sobre la secuenciación de genomas humanos? Merece la pena destacar que el 31 de mayo de 2013, fue la fecha límite para inscribirse y participar en el Archon X Prize de genómica, cuyo reto es realizar la secuenciación de 100 genomas humanos, en 30 días con los atributos de bajo costo y gran precisión. El antecedente de esta convocatoria se remonta al año de 2006 cuando la Fundación X Prize (California, USA) hace públicas las condiciones del premio: Secuenciar 100 genomas humanos, en 10 días por menos de US\$ 10.000 por genoma. En ese momento se inscribieron 8 competidores, pero ninguno pudo completar la secuenciación en tan solo 10 días. Tomando en consideración este resultado los organizadores decidieron, en octubre de 2011, extender el tiempo de secuenciación a 30 días y disminuir el costo a US\$ 1000 por genoma. Los avances en las tecnologías de secuenciación han generado una disminución importante en los costos de secuenciación. Por información del National Human Genome Research Institute, en el 2002 el costo por megabase era de alrededor de US \$9000 y último dato, correspondiente a 2012, fue de US\$ 0.1 por megabase (Check, 2013).

¿Hacia donde se avanza en la secuenciación del genoma humano? Para muchos investigadores el desafío estará, en los próximos años, en descifrar los aspectos funcionales asociados con el genoma humano. Es interesante mencionar que el interés y avance en este aspecto se puede constatar vislumbrado las múltiples aplicaciones médicas que esto conllevaría. De hecho, varias instituciones de investigación, a nivel mundial, trabajan en la consecución de un genoma humano “grado médico” lo que significa que se obtenga solamente un error por cada millón de bases y que se evidencien las inserciones y deleciones presentes en la secuencia completa del genoma humano. En la actualidad, las investigaciones se han orientado, preferentemente, al análisis de las secuencias que codifican para proteínas (exoma) y queda mucho por conocer e interpretar en cuanto a las secuencias no codificantes, puesto que aproximadamente el 1,5% de los 3000 millones de pares de bases de nuestro genoma codifican para proteínas.

Un comentario final está orientado hacia el esfuerzo investigativo que se adelanta en la secuenciación de múltiples organismos, además del humano, que permite el fortalecimiento de un área del conocimiento importante como es la genómica comparativa. En la actualidad, nadie desconoce la importancia que tiene la secuenciación del genoma humano sin embargo, la respuesta no está solamente en el conocimiento molecular los genes, el ambiente, los determinantes sociales, éticos y políticos también son factores decisivos.

Referencias bibliográficas

- Check Hayden E. 2013. Tepid showing for genomics X prize. *Nature*. 497(7451): 546- 247. doi: 10.1038/497546a.
- Couzin J. y Kaiser J 2007. Closing the Net on Common Disease Genes. *Science*. 316 (5826): 820-822. doi: 10.1126/science.316.5826.820
- Pardo A. 2004. El genoma humano. Límites y perspectivas en el avance de la medicina. *Archivos de Bronconeumología*. 40(3): 133-138.
- Rhem H.L. 2013. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nature Reviews Genetics*. 14: 295-300. doi:10.1038/nrg3463
- Simon R. y Roychowdhury S. 2013. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery*. 12(5): 358-369. doi:10.1038/nrd3979
- Venter J.C. 2000. Remarks at the Human Genome Announcement. *Functional & Integrative Genomics*. 1(3):154-155. doi: 10.1007/s101420000026
- Watson J.D. y Crick F.H. 1953. Molecular structure of nucleic acids. *Nature*. 171(4356):737-738.