

Perspectivas del genoma humano en las malformaciones congénitas

I. Aspectos moleculares del genoma humano

Simón Kawa-Karasik*

Recepción versión modificada 09 de mayo del 2002; aceptación 13 de mayo del 2002

La última década se ha caracterizado por la expansión del conocimiento científico en el área de la genética, por lo que el entendimiento de los genes así como de las bases genéticas de las enfermedades ha crecido considerablemente. Actualmente, se conocen más de 4,000 padecimientos que, como la anemia de células falciformes y la fibrosis quística son génicas, se transmiten de padres a hijos. Más aún, se sabe qué alteraciones de nuestros genes juegan un papel importante en el desarrollo de condiciones más comunes como la enfermedad isquémica del corazón, la diabetes y diversas formas de cáncer.

El proyecto del genoma humano se ha abocado en desarrollar un mapa físico del genoma humano o sea, determinar la secuencia total del ADN del hombre e identificar la localización física de todos y cada uno de los genes que componen esta secuencia. Esto presenta mapear y secuenciar los 3 billones de pares de bases que comprenden el genoma humano, lo que permitirá crear una base de datos completa de la información genética de nuestra especie.

Gracias al proyecto del genoma humano se ha logrado la identificación de genes relacionados con enfermedad, lo que ha permitido el desarrollo de pruebas genéticas disponibles para diagnosticar enfermedad o para identificar el riesgo individual de manifestar o transmitir enfermedad. Hoy en día existen pruebas génicas para el diagnóstico de varios desórdenes como son la fibrosis quística, la distrofia muscular y la hemofilia, por nombrar algunas. Además, se han desarrollado pruebas para determinar la predisposición a padecimientos como la enfermedad de Alzheimer, a cáncer de colon, a cáncer mamario y más.

A medida que el número de pruebas génicas se incrementa, la utilización e interpretación de estas pruebas así como la información que generen, requerirá conocimientos básicos de los principios genéticos que se aplican en los problemas de salud, como por ejemplo el cáncer.

La ciencia médica actualmente dedica parte importante de su tiempo y recursos en identificar genes de enfermedad y en desarrollar pruebas de laboratorio para el diagnóstico de las mismas. Sin embargo, los científicos no se deben preocupar únicamente en proporcionar pruebas génicas confiables, sino también en que el personal médico y los pacientes entiendan los principios básicos de las mismas así como sus limitaciones.

En este trabajo se pretende proporcionar información clave de aspectos genéticos básicos como la estructura y función de los genes y cómo se relaciona a enfermedad.

Los genes son los mensajeros químicos de la herencia, constituyen un archivo de nuestras posibilidades y limitaciones. Son el legado de generaciones de nuestros ancestros, ya que en ellos está la clave de nuestras similitudes como especie, así como las características únicas que nos individualizan.

Los genes son unidades funcionales de ADN, siendo el ADN como una gran base de datos química que contiene el juego completo de instrucciones para la formación de todas las proteínas que una célula necesita. Cada gen por lo general, contiene la información que codifica para una proteína particular. El ADN se encuentra en el núcleo de cada una de las células del organismo y todas las células de un individuo poseen la misma secuencia de ADN contenida en sus 46 cromosomas.^{1,2}

El ADN en cada cromosoma constituye varias unidades funcionales o genes, siendo un gen un segmento determinado a lo largo de la cadena de ADN que codifica las instrucciones que le permiten a la célula producir una proteína. Existen aproximadamente entre 50,000 y 100,000 genes y cada uno de ellos está formado por miles inclusive cientos de miles de bases químicas.

Aunque cada célula contiene un complemento de ADN completo las células expresan sus genes selecti-

* Subdirector de Investigación Biomédica, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, México, D.F.

vamente. Algunos genes que participan en la producción de proteínas básicas para el funcionamiento de todas las células se expresan siempre. Sin embargo, otros genes se encuentran inactivos casi todo el tiempo, por ejemplo los genes que juegan un papel en el desarrollo temprano del embrión cuya expresión es indispensable en ese momento pero que posteriormente se apagan para siempre. Otros genes codifican proteínas que son únicas para el funcionamiento de una célula en particular dándole funciones específicas, por ejemplo, haciendo a una neurona diferente de una célula de hueso. Una célula normal activa solamente los genes que necesita, al momento que los necesita y suprime activamente a los demás.

Hoy sabemos que muchas enfermedades tienen sus orígenes en nuestros genes, ya que éstos a través de las proteínas que codifican, determinan qué tan eficientemente procesamos alimentos, qué tan efectivamente eliminamos toxinas y qué tan eficazmente respondemos a infecciones. Son ya más de 4,000 enfermedades las que están relacionadas con alteraciones a nivel génico, muchas de ellas resultado de mutaciones, las cuales pueden ser transmitidas de padres a hijos que involucran desórdenes tan comunes como la enfermedad isquémica del corazón y algunos tipos de cáncer, los cuales se pueden presentar como el resultado de una compleja interacción de varios genes y factores del medio ambiente. Un cuerpo sano depende de la interacción continua de miles de proteínas que actúan de manera conjunta y coordinada en cantidades adecuadas en los sitios precisos, al momento necesario, siendo cada una de estas proteínas el producto de un gen intacto.^{3,4}

Los genes pueden mutar de diversas formas, la más frecuente es la mutación por sustitución de una sola base de la secuencia del ADN. Otras mutaciones involucran la pérdida o ganancia de una o más bases e inclusive, de segmentos más largos del ADN se multiplican o desaparecen.

Algunas mutaciones son silenciosas ya que no afectan ni la estructura ni la función de la proteína que codifican. Otras mutaciones dan como resultado una proteína alterada, en algunos casos la proteína alterada puede funcionar aunque no muy bien como es el caso de la hemoglobina anormal, responsable de la anemia de células falciformes. En otras ocasiones la proteína resultante es totalmente disfuncional. El pronóstico en cuanto a la severidad de una mutación depende de qué tan alterada queda la estructura y función de la proteína codificada, así como de qué tan vital es esa proteína, en particular para el funcionamiento normal de las células que la expresan.

Las mutaciones ocurren todo el tiempo y en todas las células del organismo pero desafortunadamente, cada

célula tiene la increíble habilidad de reconocer errores en su ADN y repararlos antes de que puedan ser transmitidos a sus descendientes. Sin embargo, los mecanismos de reparación de ADN de las células pueden fallar, sobresaturarse o perder su eficiencia con la edad, por lo que con el tiempo los errores no reparados pueden acumularse.

La mayoría de las enfermedades al igual que muchas características fenotípicas normales no se manifiestan siguiendo patrones simples de expresión, ya que existe una variedad de factores que influyen en la expresión de los genes. En primer lugar, no todos los alelos mutados desencadenarán enfermedad invariablemente. Inclusive alelos dominantes como el BRCA 1 el gen de susceptibilidad a cáncer mamario, presenta un riesgo para desarrollar la enfermedad a la edad de 65 años de 80 y no de 100%. Además, no sólo mutaciones diferentes en el mismo gen pueden producir un rango variado de efectos en diferentes individuos, sino que también mutaciones en genes diferentes pueden manifestarse de la misma manera como en la enfermedad de Alzheimer. En otros casos la expresión de una característica depende de la mutación espontánea de dos o más genes, eso por mencionar un par de ejemplos.

Es indudable que la investigación en el campo de la genética médica se está desarrollando a un ritmo cada vez más acelerado, por lo que además de aprender los principios básicos necesitamos actualizar nuestros conocimientos para entender las nuevas tecnologías tanto como sus aplicaciones.

Esta era será vista en un futuro como la era dorada de la medicina molecular en la cual las bases genéticas de las enfermedades humanas evolucionaron de ser descriptivas a convertirse en ciencias patofisiológicas e inclusive terapéuticas.

El reto para los médicos del futuro será, más que nunca, balancear este avance tecnológico en un aborde clínico humano hacia sus pacientes.

Referencias

1. **Darnell J, Lodish H, Baltimore M.** Molecular Cell Biology, 2d ed. Scientific American Books;1990.
2. **Davidson E, Britten R.** Organization, transcription and regulation in the animal genome. Quart Rev Biol 1973;48:565-613.
3. **McClintock B.** Chromosome organization and genetic expression. Cold Spring Harbor Symp Quant. Biol. 1951;16:14-47.
4. **Lander ES, Botstein D.** Strategies for study in heterogeneous genetic traits in humans by using a linkage map of restriction fragment length polymorphism. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:7353-7357.
5. **Friedman T.** Progress toward human genetic therapy. Science. 1989;244:1257-1281.
6. National Research Council: mapping and sequencing the human genome. Washington D.C., National Academy Press, 1988.