

## EDITORIAL

### PROYECTO GENOMA HUMANO: ANÁLISIS INICIALES

El genoma humano (GH) es un término utilizado para referirse a la información genética total de cada célula humana, que comprende el DNA nuclear (99.9995%) y el DNA mitocondrial (0.0005%, hoy totalmente secuenciado). En consecuencia, el Proyecto Genoma Humano (PGH), en la práctica, se refiere al genoma nuclear distribuido en veinticuatro moléculas de DNA que recorren los cromosomas sexuales (X y Y) y los veintidós autosomas. Durante muchos años, y basados en estimaciones de frecuencias de mutación espontánea por locus, se había calculado que el genoma humano contenía entre 80.000 y 100.000 genes. Pero uno de los hallazgos sorprendentes recientes de dicho proyecto apunta a una cifra cercana a la mitad del original estimado, como se había anticipado a finales de 1999 cuando se publicó la secuencia del cromosoma 22. También llama la atención que el número de genes recientemente calculados en humanos (30.000-40.000) coincida con el número de replicones estimados tres décadas atrás. Pero aún no es claro si hay correspondencia entre replicones y unidades de expresión génica.

El PGH se está trabajando hace más de una década, por veinte centros de investigación distribuidos en Estados Unidos, el Reino Unido, Francia, Alemania, Japón y China, a los cuales se les ha asignado esta labor por cromosomas. Por ejemplo, el Sanger Centre en Cambridge (Reino Unido) ha trabajado en el ensamblaje de las secuencias de ocho cromosomas humanos (1, 6, 9, 10, 13, 20, 22, X).

La labor de ensamblaje tiene dos pasos esenciales: 1. El genoma total se corta en piezas de aproximadamente 150.000 pares de bases y cada una se clona en vectores y se ordenan luego por cromosomas. Este ordenamiento fue motivo de uno de los primeros anuncios de prensa, y se realiza mediante la construcción de "clones contiguos" ("contigs") y/o mediante mapeo físico a cromosomas mitóticos (con "Fluorescent *in situ* hybridization" —FISH— clásico), o a cromosomas interfásicos (con FISH en fibra de cromatina). 2. El segundo paso, no necesariamente posterior al anterior, consiste en la secuenciación de cada uno de esos trozos de DNA o "contigs", labor que ha sido motivo del último anuncio de prensa en febrero de este año. Cabe aclarar que en ambos anuncios se reconoció la existencia de baches, aún por llenar. Y a pesar de que más del 95% del genoma nuclear está secuenciado, se estima que esos baches sólo se completarán a principios de 2003, o un poco antes.

Contrario al énfasis de la prensa, estamos ante un borrador preliminar del genoma, pero que a largo plazo abre un enorme futuro investigativo sobre la función de estos

genes, sus interacciones y la forma como unos controlan a otros. Y aunque hay más preguntas que respuestas, emergen las primeras explicaciones al supuesto "bajo número de genes" en humanos. Por ejemplo, muchos genes humanos son más complejos, capaces de generar varios tipos de proteínas mediante "splicing" alternativos, y con mayor riqueza de dominios y "motifs". Otro hallazgo para destacar es la identificación de un millón y medio de polimorfismos tipo SNP ("single nucleotide polymorphisms"), es decir, diferencias moleculares entre las personas, que confirman las bases moleculares de nuestra individualidad, a pesar de que seamos casi 99% similares genéticamente. No hay duda de que los SNPs ayudarán en el rastreo poblacional de genes de enfermedades, mediante mapeo por desequilibrio de ligamiento ligado a barrido genómico total.

En las próximas dos décadas, el PGH incrementará dramáticamente nuestra comprensión de cómo trabaja el cuerpo humano. Se documentará mejor la evolución humana, su divergencia de los simios, las derivas poblacionales y los poblamientos ancestrales, a pesar de la poca utilidad práctica actual de esos conocimientos. El dominio público de esta información acelerará el descubrimiento de genes que producen enfermedades, como ha ocurrido en los últimos meses, así como el descubrimiento de blancos terapéuticos farmacológicos. Se estima que el número de 483 blancos actuales, se podría incrementar a varios miles (*Nature*, 409:860-921, 2001). Y aunque no es tema directo del PGH, es muy importante que el lector relacione el PGH con la enorme información que paralelamente está surgiendo de las comparaciones genómicas interespecies, sobre todo en procariotas infecciosas a nuestra especie. Un ejemplo fascinante de ello se encuentra en la última entrega del Sanger Centre (ver dirección abajo), en la que se comparan los genomas de *Mycobacterium tuberculosis* y *M. leprae*.

Finalmente, cabe resaltar que el PGH es un proyecto dinámico, que continuará por años y que producirá información nueva constantemente. Por consiguiente, a los interesados en conocer la evolución de esta fascinante temática, se les recomienda consultar periódicamente algunas de las siguientes direcciones electrónicas:

<http://www.sanger.ac.uk>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>,  
<http://www.hgmp.mrc.ac.uk>, <http://www.orln.gov/hgmis>.

Mauricio Camargo G.

Profesor, Departamento de Biología