

ENSAYOS



3 compite
22

CIENCIA GENÓMICA EN MÉXICO

Misael Uribe Esquivel

EL GENOMA HUMANO: UN AÑO DESPUÉS

La trascendencia de las actividades de los grupos de investigadores, los cuales lograron secuenciar 3 mil millones de bases que integran el código del genoma humano, es tan importante que podemos aceptar que el rumbo de la biomedicina será interpretado usando como punto de referencia la fecha de estos descubrimientos.

El genoma ha sido ordenado para permitir el desarrollo más amplio de especies desde el punto de vista neurofisiológico e intelectual, lo que hace posible el pensamiento y la adquisición de destrezas inimaginables, lo mismo que capacidades, por desgracia, tales como las de autodestrucción hacia su interior y destrucción letal y masiva hacia su entorno, hacia otras especies y hacia la propia especie humana.

EL ADN (ÁCIDO DESOXIRIBONUCLEICO)

Hace más de 47 años, en el artículo que se comenta al final de este trabajo, Watson y Crick¹ modestamente propusieron la conformación del ADN, y en una página reorientaron el rumbo científico de la biomedicina y otras ciencias.

Hace poco más de un año (el 15-16 de febrero), J. Craig Venter² y Eric S. Lander³ llamaron la atención mundial en lo que por primera vez dejaban entrever como los artículos científicos que, después del de Watson y Crick, causaron un mayor impacto en el desarrollo científico, social y humano de la especie más desarrollada: el hombre y la mujer. Por primera vez el reto de una compañía no gubernamental, Celera Genomics, estableció una tremenda competencia. La corporación, con soporte gubernamental en los Estados Unidos para simultáneamente publicar sólo artículos en **Science** y en **Nature** que, al 4 de febrero del 2002, habían sido citados en 533 y 667 ocasiones, respectivamente, por otros investigadores.

CLONACIÓN Y SECUENCIACIÓN DEL GENOMA DE OTROS SERES

A la fecha y previamente al descubrimiento del genoma humano, otros seres, algunos de ellos patógenos para la especie humana, han sido secuenciados con su genoma conocido por secuenciación genómica, por ejemplo:

a). El *Helicobacter pylori*, que es una bacteria que se localiza en la mucosa gástrica, se asocia al 80 por ciento de úlceras gástricas, a gastritis crónica; en algunos casos, se le ha asociado al desarrollo de linfomas gástricos y se encuentra, por lo menos, en la mitad de los estómagos de todos los seres vivos. Del *Helicobacter pylori* fue publicada su secuencia genómica en el artículo de Jean F. Tomb⁴ en Nature.

b). Bacterias capaces de producir enfermedades letales, como la *Neisseria meningitidis* o agente causal de la meningitis, que infecta cada año a medio millón de personas produciendo epidemias asociadas a un alto porcentaje de letalidad, han sido también secuenciadas, como fue informado en el artículo de J. Parkhill y col.⁵

c). La *Pseudomona aeruginosa*, a la que también se le conoce como bacilo piociánico. Esta bacteria, cuyos efectos son frecuentemente deletéreos, abunda en las complicaciones intrahospitalarias, en pacientes inmunodeficientes o con exposición tisular, que frecuentemente es resistente a tratamiento, aún con los más avanzados antibióticos, tiene en su secuencia 6.3 millones de bases y fue adecuadamente reportada en agosto del año 2000 por el grupo de C.K. Stover.⁶

Y así, previa y subsecuentemente, se han secuenciado moscas como la *Drosophila melanogaster*, hasta la rata y el ratón; éstos, curiosamente, tienen el mismo número de bases que el ser humano: 3 mil millones de bases integran su genoma.

EJEMPLOS EN AMÉRICA LATINA:

El grupo de mayor desarrollo en América Latina lo dirige el profesor A. J. G. Simpson,⁷ de Sao Paulo, Brasil. Este, aunque de origen británico, ha adaptado su vida al Brasil, donde ha desarrollado una red de unidades de genética y biología molecular que integran en sí su unidad horizontal de investigación.

Uno de sus primeros logros fue la secuenciación del genoma de una bacteria que es parásito de los cítricos y, al parecer, causaba daños por 100 millones de dólares al año; con ello en mente, este notable e ingenioso investigador y su grupo acudieron con los citricultores obteniendo apoyos económicos importantes para solucionar el problema consistente en conocer el germen al cual se enfrentaban cada año con pérdidas catastróficas: este germen es la bacteria *Xylella fastidiosa* y su secuenciación fue publicada en **Nature**. Esto dio lugar a comentarios como el que hizo Michael Bevan en su artículo *Plant pathology: The bugs from Brazil*⁸ y, posteriormente, en una editorial de la misma revista, **Nature**, en el que los editorialistas consideran la posición tan importante estratégicamente para el desarrollo de los países en vías de desarrollo, como Brasil, lo mismo que su impacto político y científico.

Todo esto nos demuestra la importancia que ha adquirido la secuenciación del genoma y, más recientemente, un tema que mencionaremos de paso en este artículo, pero que requiere un estudio y análisis subsecuentes desde el punto de vista científico, jurídico y moral: se trata del desarrollo de células mesenquimatosas totipotenciales, tal y como lo describen los doctores Pittenger y Mackay.⁹

CIENCIA GENÓMICA EN MÉXICO

Desde 1999, la Fundación Mexicana para la Salud, A.C., ha venido trabajando conjuntamente con la Universidad Nacional Autónoma de México, la Secretaría de Salud y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, en un proyecto de grandes dimensiones que tiene como objetivo establecer en nuestro país un centro de medicina genómica (CEMEGEN).

México ha empezado con retraso en esta área. Basta hacer notar que tan sólo los Estados Unidos de Norteamérica registran un promedio de 100 mil patentes relacionadas con la ciencia genómica y que esta rama de la ciencia ha abierto una nueva área de la medicina con el desarrollo de fármacos derivados que sustituirán la antigua farmacología y la antigua farmacoquímica para dar lugar a la terapia génica, la terapia con base en productos de ingeniería genética, la generación de nuevas vacunas que prevendrán enfermedades que hoy son grandes retos para la práctica médica, y que los nuevos conocimientos conducirán al desarrollo, incluso, de órganos a partir de células totipotenciales que ahora pueden cultivarse en laboratorios y desarrollar, así, un órgano.

ANTECEDENTES LEGALES DE LA INSTALACIÓN DE LA COMISIÓN DE CIENCIA GENÓMICA EN MÉXICO

El Presidente Ernesto Zedillo, ejerciendo la facultad que le confiere el artículo 89, fracción I, de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, con fundamento en los artículos 21, 38 y 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública y considerando que diversas ramas de la ciencia, tales como la medicina, la química, la biología molecular, la ingeniería genética y otras, logran cada vez mayores avances en el estudio del genoma humano, emitió un acuerdo en cuyo preámbulo se señala:

- Que la información genómica le permite a la ciencia médica contar con nuevas formas de tratar y curar las enfermedades y usar la guía del genoma humano para prevenir y diagnosticar enfermedades.
- Que es necesario atender las implicaciones éticas, jurídicas y económicas que resulten de la investigación científica de aplicación de la misma.
- Que cuenta con instituciones para sumarse al avance mundial en el desarrollo científico y tecnológico del genoma humano, que es necesario impulsar y fortalecer tanto para aprovechar los potenciales beneficios como para evitar los riesgos inherentes a ese conocimiento.
- Que actualmente los sectores público, social y privado buscan coordinar esfuerzos para la aplicación del conocimiento sobre el genoma humano en la ciencia médica y, como ejemplo de ello, en fechas recientes, la Secretaría de Salud, la Universidad Nacional Autónoma de México, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y la Fundación Mexicana para la Salud suscribieron un convenio relativo a investigación genómica, por lo que resulta conveniente fomentar este tipo de concertación y acciones a partir del marco general, a fin de estudiar la investigación en medicina genómica, desarrollo de infraestructura de punta que permita a México incorporarse a los avances mundiales en el campo de la salud.

A continuación, el Diario Oficial, del día 23 de octubre de 2000, relata los artículos que describen la creación de la Comisión Nacional para el Genoma Humano, en el que se describen las políticas propuestas, recomendaciones y forma de participación de los diversos elementos de la sociedad, con el propósito de que México se incorpore a esta nueva área de conocimientos.

El artículo III de dicho acuerdo presidencial establece que la Comisión del Genoma Humano será presidida por los titulares de la Secretaría de Salud, el Secretario del Consejo de Salubridad, el Subsecretario de Regulación y Fomento Sanitario, el Coordinador General de los Institutos Nacionales de Salud, un representante de la Secretaría de Educación Pública, y los directores generales de los Institutos Nacionales.

Asimismo, incluye la invitación a participar en la Comisión al Rector de la Universidad Nacional Autónoma de México, al Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C., a un representante del Senado de la República, a un representante de la H. Cámara de Diputados, al Presidente de la Academia de Medicina, al Presidente de la Academia Mexicana de Ciencias, al Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía, al Director del IMSS y al Director del ISSSTE.

Este Comité redactó las reglas con las que opera dicho mecanismo multi-institucional, las cuales fueron acordadas y firmadas por los participantes e integrantes de la misma, el día 27 de agosto del año 2001.

DEFINICIONES

A.L. Beaudet, en su trabajo publicado en el **American Journal of Human Genetics**, en 1999, vol. 64, páginas 1-13, define medicina genómica como “el uso rutinario de análisis genotípicos para mejorar la calidad del cuidado de la salud”.

Desde el punto de vista operacional, el desarrollo de la medicina genómica podría dividirse en genómica estructural, que es la búsqueda de información de la secuencia genómica; esta búsqueda, por ejemplo en el caso del ser humano, proporcionó el máximo avance que probablemente haya alcanzado la humanidad en investigación sobre sí misma, al haberse secuenciado el genoma humano, casi en su totalidad, en febrero del año 2001.

Genómica funcional: se refiere a la información sobre las funciones celulares, las bases moleculares de las enfermedades humanas y sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento.

Genómica aplicada: es la que deriva del conocimiento previo y lo aplica para el logro de objetivos diagnósticos y terapéuticos.

INICIO DE LA COMISIÓN NACIONAL Y MARCO GENERAL DE REFERENCIA

El desarrollo óptimo de la medicina genómica sólo podrá lograrse a través de una investigación científica rigurosa y sostenida, aseguran-

do la generación de nuevos conocimientos en las áreas que la sustentan, tales como las encaminadas a la caracterización de la estructura y función de los genes, lo mismo que el conocimiento de las poblaciones mexicanas y su participación en los mecanismos moleculares de las enfermedades.

La investigación en ciencias proteómicas adquiere relevancia especial al estudiar la estructura y función de las proteínas codificadas por los genes humanos, así como los efectos que ejercen sobre ellas tanto la variabilidad en el genoma como en el medio ambiente.

La investigación clínica tendrá gran importancia para conocer el impacto de la variación del genoma humano en salud y la enfermedad, así como para estudiar las aplicaciones de los nuevos conocimientos en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades humanas.

Las ciencias sociales resultarán de gran importancia para el desarrollo de las investigaciones en los aspectos éticos, legales, políticos y filosóficos sobre el genoma humano y el desarrollo de la medicina genómica.

México no puede darse el lujo de ser indiferente y pasivo en el umbral del advenimiento de la medicina genómica; son muy grandes las posibilidades diagnósticas y terapéuticas que la medicina genómica ofrecerá al cuidado de la salud. La práctica de la medicina, probablemente antes de 20-30 años, será totalmente diferente a como se realiza hoy; así, es absolutamente indispensable aprovecharlas.

Es necesario el desarrollo de punta que permitirá que el país se incorpore al nuevo orden mundial en este campo. Es importante dimensionar la importancia estratégica que para el país tiene la ciencia genómica. Los países desarrollados están invirtiendo recursos económicos públicos y privados del orden de miles de millones de dólares; nuestro país deberá dar el paso, primero, estableciendo operativamente la Comisión, dotándola de recursos económicos para el establecimiento de centros para el desarrollo de medicina genómica y, posteriormente, crear infraestructura y favorecer la formación de recursos humanos que permitan capital humano capaz de incorporarse a esa infraestructura y aprovechar el potencial que la medicina genómica ofrecerá, la cual seguramente revolucionará la práctica de la medicina clínica al ofrecer nuevas formas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

Las consecuencias no sólo se reflejarán en un mejor estado de salud de la población mexicana, sino que, además, tendrá un impacto financiero enorme que puede llevar al país a no seguir siendo consumidor del conocimiento genómico y sus productos.

Durante el primer foro de análisis de política científica, realizado en la Universidad Autónoma de Tlaxcala en junio del año 2000, se presentaron una serie de ponencias de gran importancia estratégica para el país. Ahí, la doctora Esther Orozco, destacada investigadora de la comunidad científica, describió los siguientes puntos que considero importantes en un artículo de divulgación:

- Con relación a la voluntad política, la ciencia es una fuerza productiva de nuevos conocimientos que deben ser puestos al servicio de la sociedad; para que esto sea posible, los gobiernos, la sociedad y los investigadores deben tener conciencia del poder de la ciencia y la tecnología e implementar las políticas para desarrollar y explotar ese poder para bien de la sociedad.

Las investigaciones científicas deben realizarse a ciclo completo para resolver problemas importantes de la nación. Requerimos realizar investigación científica básica de primera calidad, publicar los resultados obtenidos en las mejores revistas y colaborar así a la generación mundial de conocimiento. Pero tenemos que traspasar el marco de las publicaciones científicas y patentar todo aquello que sea patentable, para acrecentar el patrimonio de conocimientos del país. Debemos dar el paso para aprender a implementar los prototipos constructivos, producto de las investigaciones, y aplicar los resultados al desarrollo social. Para lograrlo, es necesario asimilar el desarrollo tecnológico universal y, a partir de éste, incrementar el patrimonio cultural y científico. La existencia de un gran número de mexicanos y mexicanas con un alto nivel de conocimientos facilitará la tarea.

Esta referencia de la doctora Esther Orozco se incluye con la intención de reforzar el concepto que se requiere para el desarrollo de la ciencia, además de voluntad política y de conocimientos estratégicos, sobre lo que la ciencia puede desencadenar. La doctora considera a la ciencia como una fuerza productiva de nuevos conocimientos y armas que pueden ser puestas al servicio de la sociedad. Invita a los investigadores a que no se limiten tan sólo a la publicación científica de actividades tan importantes como las relacionadas, en particular, con la medicina genómica, sino pasar a patentar y a implementar el desarrollo de esas patentes y esos inventos para ponerlos en prototipos constructivos que generen resultados en el desarrollo social.

La importancia de la investigación del genoma humano rebasa la curiosidad científica, penetra el ámbito del desarrollo social de los países y pronto cambiará las formas de ejercer la profesión médica, y

modificará también los patrones de gasto en salud, en medicina preventiva, y en medicina terapéutica.

La cantidad de conocimientos y las bases de datos que ella genere, seguramente prolongará el promedio de vida del ser humano, lo hará más cómodo, le permitirá la reposición de órganos y no es remoto que las siguientes generaciones dupliquen el promedio de vida actual, lo cual parecería *per se* inalcanzable pero no imposible, lo mismo que en dos o tres generaciones el ser humano alcance una esperanza de vida de 150 años.

La transición epidemiológica por la que atraviesa nuestro país está demostrando, claramente, que en 30 años cuatro enfermedades, como son la diabetes mellitus, la enfermedad isquémica del corazón, los tumores y el accidente vascular cerebral serán las causantes de seis o siete de cada diez muertes, por ello, la investigación en ciencia genómica, capaz de diagnosticar prematuramente estas problemáticas, incluso de corregir algunas de ellas con derivados de la ciencia genómica, empiezan a aparecer en el expediente clínico. Así, por ejemplo, del conocimiento de los lípidos y de la ciencia genómica ha nacido un derivado que se ha denominado en Estados Unidos como lipomix, tratando de sugerir que el contorno de lípidos en sangre, que contribuyen al desarrollo de enfermedad isquémica del corazón y de aterosclerosis, cuya presencia es causa frecuente de morbilidad y mortalidad, pueda prevenirse por la manipulación genética o por la creación de biomedicamentos derivados de la ciencia genómica.

En el mismo simposio aludido, sobre análisis de política científica, el doctor José María Cantú Garza, profesor de genética humana de la Universidad de Guadalajara, nos relata la importancia de la investigación del genoma humano. Cito a continuación una parte de su presentación.

Una de las principales justificaciones de la investigación del genoma humano y sus enfermedades, es la necesidad de desarrollar infraestructura tecnológica que den a las instituciones, empresas y países implicados, un lugar de privilegio en la investigación biomédica y en consecuencia, faciliten sus múltiples aplicaciones (diagnósticos, terapias, instrumental de laboratorio, robótica, hardware, software, etcétera). Para tener una idea del acelerado desarrollo de este campo, basta mencionar que de 1965 a 1990 se identificaron alrededor de 3500 genes mendelianos, es decir, 140 por año, un nuevo gen cada 63 horas en promedio, pero en la década actual el número se incrementó en 5 mil 295 nuevos genes potenciales, es decir, uno cada 15 horas; más aún, si consideramos diciembre de 1998 a la fecha (cuan-

do se escribió este ensayo, fue a finales del año 2000) el ritmo se ha incrementado a uno cada ocho horas.

La investigación del genoma humano, en relación con otros ámbitos internacionales de la investigación médica, ha marcado un hito en el ámbito mundial. Se pueden dar algunas cifras que hablan sobre la importancia y el interés que despierta.

CIFRAS RELACIONADAS CON EL INTERÉS EN EL GENOMA HUMANO

El aislamiento por clonación posicional del gen de la fibrosis quística costó en su tiempo 30 millones de dólares y se calcula que, de haber tenido un buen mapa genético, como los que existen en la actualidad, este costo hubiera sido de menos de 200 mil dólares con el ahorro subsecuente de 29.8 millones de dólares.

Los costos de secuenciación, cuando se inició en forma estructural a la investigación del genoma humano, fueron de 50 centavos de dólar, mientras que actualmente se requieren tan sólo de 10 centavos por base.

El desarrollar un nuevo medicamento cuesta como mínimo 50 millones de dólares; a partir del conocimiento molecular de los genes se han iniciado cientos de proyectos en esta área.

El gasto sanitario en los Estados Unidos es de 600 mil millones de dólares y los Institutos Nacionales de Salud invierten en investigación 23 mil millones de dólares”.

Hasta aquí el doctor Cantú.

Ahora bien, la situación de la medicina molecular, genética y genómica en México está siguiendo dos rumbos, por un lado, el desarrollo del Centro de Medicina Genómica en la Ciudad de México con el patrocinio de las cuatro instituciones mencionadas al inicio de este artículo.

Por otro lado, existe también la intención, encabezada por el doctor Cantú, de establecer una red de medicina molecular y genética humana. Esta red considera la alianza de varios centros que ya están desarrollando actividades en ciencia genómica y que tendería a utilizar la infraestructura humana y capacidad instalada ya existente: ambas propuestas son convergentes y el objetivo es común, pues se trata de favorecer la independencia de la investigación científica y la generación de sus productos para aplicación en la población nacional.

Si México decidiese o fuese impedido de participar ampliamente en el desarrollo de la medicina genómica, se correría el peligro de perder la oportunidad de ocupar un sitio en un nuevo orden económico y en un nuevo orden científico instrumental; como consecuen-

cia de ello, pagaría un alto costo debido a la dependencia que esto implicaría el comprar o adquirir o ser receptor de transferencia de conocimientos, servicios, y productos derivados del desarrollo científico y tecnológico de la medicina genómica. No se contaría con una plataforma de conocimientos propios, basados en el conocimiento de las variaciones de la población mexicana, que la hacen diferentes a otras poblaciones, por lo que el conocimiento que se originaría en los países desarrollados no podría aplicarse necesaria y directamente en la población mexicana.

ASPECTOS FUNDAMENTES PARA ENTENDER LA MEDICINA GENÓMICA
EL ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO, EL GENOMA Y EL PROYECTO DEL
GENOMA HUMANO

El ácido desoxirribonucleico es el material que lleva la herencia (transmisión de caracteres de un ser vivo a sus descendientes a través de los genes), se encuentra en el interior de todas las células vivas, se le conoce con el acrónimo de ADN, está compuesto por cuatro diferentes unidades químicas llamadas bases, que están representadas por las letras A, T, C y G, y cuyo orden proviene de una instrucción codificada; cada célula contiene en su interior determinando el orden de bases del ADN, se puede conocer su secuencia y el proceso para encontrar ese orden se llama *secuenciación*.

El genoma humano se refiere a la batería completa de instrucciones que lleva dentro de sí, en el ácido desoxirribonucleico, cada una de las células de cada uno de los organismos. En cada uno de los casos, el ADN es el mismo dentro del mismo ser viviente, pero diferente de las personas y dentro de las especies; cada cosa viviente tiene su propio genoma, aunque puede variar en forma pequeña o puede multiplicarse cientos de veces en el orden de secuenciación de las bases previamente enunciadas.

El número de bases que compone el genoma humano es de alrededor de 3 mil millones de secuencias y si las letras fueran secuenciadas e impresas podrían llenar una pila de libros tan alta como el monumento a Washington, en los Estados Unidos. Algunos ejemplos de la complejidad o sencillez de los genomas de las diferentes especies serían, por ejemplo, el de un ratón, que tiene 3 mil millones de bases, una lombriz tiene 100 millones de bases, la mosca de la fruta tiene 160 millones de bases, o bien, algunos hongos que se usan para elaborar el pan, que tienen apenas 12 y medio millones de bases.

El ser humano pudo alcanzar el conocimiento de la secuencia de su propio genoma hace aproximadamente un año, cuando dos grupos, uno con financiamiento público de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, publicó la secuenciación inicial y análisis del genoma humano en la revista **Nature**, vol. 409, págs. 860-921, febrero 15, 2001. Esta referencia ha sido citada en 667 trabajos de investigación tan sólo en el último año. Casi al mismo tiempo, el doctor Eric S. Lander y sus colaboradores, del Instituto de Investigación Genómica, y el doctor Craig Venter, del grupo Celera Genomics, publicaron en el artículo denominado "La secuenciación del genoma humano", en la revista **Science**, vol. 291, pag 1304-51, febrero 16, 2001; hubo, así, un acuerdo para publicar simultáneamente por los dos grupos promotores y con el más grande desarrollo en el conocimiento de la secuenciación del genoma humano. En dichos estudios se encontró que el genoma humano está compuesto por 3 mil millones de bases.

HISTORIA DE LA HISTORIA

En realidad, el conocimiento genómico arrancó hace ya casi 50 años con el artículo "Molecular structure of nucleic acids", de apenas una página, que fue publicado el 25 de abril de 1953. El artículo de los doctores Watson y Crick comienza con una humildad infrecuente diciendo: "deseamos sugerir una estructura para la sal del ácido desoxirribonucleico, esta estructura tiene una característica interesante y novedosa que consideramos de interés biológico".

NOTAS

¹J.D. Watson, F.H.C. Crick, Molecular structure of nucleic acids: A structure for Deoxyribose Nucleic Acid, **Nature**, April 25, 1953.

²J.C. Venter et al., The sequence of the human genome, **Science**, 291:1304-51, Feb. 16, 2001.

³E.S. Lander et al., Initial sequencing and analysis of the human genome, **Nature**, 409: 860-921, Feb. 15, 2001.

⁴Jean F. Tomb et al., The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*, **Nature**, 388, 539-547, August 7, 1997.

⁵J. Parkhill et al., Complete DNA sequence of a serogroup A strain of *Neisseria meningitidis* Z2491, **Nature** 404, 402-506, March 30, 2000.

⁶C.K. Stover et al., Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAo1, an opportunistic pathogen, **Nature** 406, 959-964, August 21, 2000.

⁷A.J. G. Simpson et al., The genome sequence of the plant pathogen *Xylella fastidiosa*, **Nature** 406, 151-157, July 13, 2000.

⁸Michael Bevan, Plant pathology: The bugs from Brazil, **Nature** 406, 140-141, July 13, 2000.

⁹M.F. Pittenger, A.M. Mackay, et al., Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells, **Science**, 284: 143-7, April 2, 1999.