

TEMA DE ESTUDIO: GENETICA, CLONACION Y PROCREACION HUMANA

GENETICA FUNCIONAL

Dra. Mónica López Barahona

Centro Universitario Francisco de Vitoria, Madrid.

En 1985 y en los Estados Unidos surgió la primera propuesta seria para comenzar con lo que hoy conocemos como "Proyecto Genoma Humano". Fue Robert Sinsheimer, desde la Universidad de California, en Santa Cruz, quien reunió a un grupo de científicos con la pretensión de que el proyecto se realizara o, al menos, centrara allí. Muy pronto se oyeron otras voces como la del Nobel Dulbeco o la de Charles DeLisi, quienes en 1986 propusieron que ciertos laboratorios formaran el núcleo americano o quizás mundial del Proyecto Genoma Humano. También en 1986, en Cold Spring Harbor se dedicó una sesión especial en el seno del simposio sobre "la biología molecular del "homo sapiens" a esta cuestión.

Allí, W. Gilbert, P. Berg y J. Watson se mostraron partidarios de comenzar cuanto antes esta aventura científica que permitiría adentrarse en el conocimiento de la secuencia de los tres mil millones de pares de bases que integran el ácido desoxirribonucleico (ADN) humano. Interpretados los mensajes genéticos de esta secuencia, se abría la ventana al conocimiento de las "respuestas esen-

ciales del apuntalamiento químico de la existencia humana" (J. Watson).

A primeros de diciembre de 1988 el Presidente Reagan firmaba la asignación de 17,2 millones de dólares a este proyecto. Hoy, a punto de transcurrir una década desde que el proyecto se inició, nos encontramos con un reto en el que no sólo han participado los Estados Unidos, sino muchos otros países del mundo (entre los que se incluye España).

Los laboratorios implicados han abordado el proyecto de formas diversas, y muchos de ellos han decidido cartografiar el mapa de ciertos animales o plantas antes de realizar el del genoma humano. En base a esta distribución del trabajo, hoy conocemos ya el genoma completo de microorganismos como mycobacterium, E. Coli, S. Cerevisae, etc. En concreto, a la secuencia de la levadura S. Cerevisae han contribuido varios laboratorios españoles. Los logros, no sólo se limitan al ámbito de los microorganismos, sino que en 1992 se determinó la secuencia del genoma del gusano C. Elegans y en 1997 el de la mosca D. Melanogaster. Estos datos unidos a los recientes avances tecnológicos en el área de la ingeniería genética conducen a pensar que en unos cinco años podríamos conocer el genoma humano.

¿Cómo se explican estos excelentes resultados en diez años? Sin duda, gracias a los dramáticos avances en las técnicas de Bioquí-

mica y Biología Molecular, especialmente en las relativas a Ingeniería Genética tales como la secuenciación, el mapeo, etc.

Podríamos afirmar que la publicación de 1952 de Watson y Crick en *Nature*: "la estructura molecular de los ácidos nucleicos: una estructura para el ADN" pertenece hoy, sólo cuarenta y seis años después, a la Genética Clásica y que en 1998 nos encontramos ante lo que podríamos llamar, en una traducción directa del inglés, Genética Funcional.

La revista *Nature Genetics* publicaba en diciembre de 1997 una técnica, a mi modo de ver, revolucionaria. Con ella, en aproximadamente un día, pueden prepararse microchips que contengan cientos o miles de oligonucleótidos de una secuencia predeterminada y destinada a interrogar a un ADN o a un ácido ribonucleico (ARN) sobre su secuencia o sobre su expresión. La técnica supone una combinación de las técnicas fotolitográficas (empleadas rutinariamente en la industria de semiconductores) con los ya conocidos métodos químicos de síntesis de oligonucleótidos.

Esta combinación constituye el soporte de lo que se ha dado en llamar *Functional Genomics* o Genética Funcional.

Dentro de la Genética Molecular aparece así una nueva e importantísima área: la Genética Funcional. Este área se encarga no sólo de hallar la secuencia de un determinado genoma, sino de:

- a) Identificar la función de los genes encontrados en dicha secuencia.
- b) Estudiar las posibles consecuencias de determinadas mutaciones en dichos genes.
- c) Determinar el momento en el que estos genes se expresan o, por el contrario, ven reducida o suprimida su expresión.

d) Identificar los lugares específicos donde se expresan.

Es lógico pensar que la Genética Funcional tenga muchos campos de aplicación. Entre ellos, merece especial mención el de la Oncología. Las alteraciones de los genes normalmente involucrados en la división y diferenciación celular normal pueden ser causa del inicio y/o desarrollo del proceso tumoral.

Una célula sana atraviesa a lo largo de su ciclo celular fases de reposo y fases de división. Ambas están reguladas, respectivamente, por genes supresores y por proto-oncogenes. Los proto-oncogenes son reguladores positivos, que estimulan la división celular y que, en algunos casos, participan en la diferenciación celular. Por el contrario, los genes supresores son reguladores negativos, que bloquean la división celular y que, indirectamente, pueden también relacionarse con procesos de diferenciación.

De una manera reduccionista, podríamos decir que el proto-oncogén es a la célula como el acelerador al coche y el gen supresor como el freno.

La alteración en alguno de estos genes reguladores puede, eventualmente, convertir a un proto-oncogén o a un gen supresor, en un oncogén, e inducir en una célula sana la temida patología conocida como neoplasia o transformación tumoral. Aunque se han descrito más de 50 oncogenes, bien es verdad que no todos ellos han podido relacionarse directamente con el cáncer humano.

Dentro de las diferentes familias de oncogenes, la de los oncogenes ras es una de las pocas en las que existe una relación directa entre una alteración en un gen (concretamente una mutación consistente en un cambio de

base nitrogenada) y una incidencia significativa de esta alteración en tumores humanos.

El gen ras codifica para una proteína (p21) de 21 KDa de tamaño que se incluye en la familia de las proteínas G. Está, por tanto, implicada en la transducción de señales desde el exterior de la célula hasta el núcleo, siguiendo una ruta de la que aún no se conocen todas las etapas. Sí se sabe que p21 puede encontrarse en dos configuraciones: inactiva (unida a guanosindifosfato (GDP)) o activa (unida a guanosintrifosfato (GTP)). El cambio de una sola base en el gen ras, concretamente en el codon que codifica para el aminoácido número 12, 13 ó 61 de la correspondiente proteína p21, supone un cambio conformacional en p21 que la transforma en oncoproteína.

p21 en circunstancias normales posee el aminoácido glicina en sus posiciones 12, 13 y 61; una mutación que tiene como consecuencia el que alguna de las posiciones mencionadas pase a ser ocupada por el aminoácido valina, convierte a p21 en una proteína oncogénica, permanentemente activada y responsable de la transformación tumoral de las células que la poseen.

El gen ras se ha encontrado mutado en un alto número de neoplasias humanas, siendo la incidencia de esta mutación especialmente alta en carcinomas pancreáticos y de colon.

Sin embargo, el mecanismo por el cual un proto-oncogén se transforma en oncogén no se limita sólo al descrito para la familia ras. Existen otros mecanismos de activación entre los que se encuentra el proceso denominado translocación cromosómica.

El hombre posee su material genético distribuido en 23 pares de cromosomas en todas sus células no germinales y en 23 cromosomas

en las germinales. Pues bien, cada gen tiene una localización asignada en uno de estos cromosomas. La translocación cromosómica supone la alteración de esta localización asignada a cada gen en cada cromosoma, alteración que supone que el gen pase a ocupar un lugar en un cromosoma que no le corresponde. Las translocaciones cromosómicas son muy comunes en ciertos tipos de leucemias y de linfomas. Vamos a detenernos en el linfoma Burkitt.

En el linfoma de Burkitt la translocación ocurre entre los genes que codifican para la proteína c-myc y para la inmunoglobulina H (IgH). En condiciones normales el gen c-myc se encuentra localizado en el cromosoma 8 y el gen para la IgH en el cromosoma 14. Los pacientes que padecen la neoplasia conocida como linfoma de Burkitt presentan la siguiente translocación cromosómica: el gen de c-myc se localiza en el cromosoma 14, originando una nueva proteína.

El resultado de dicha translocación supone que los genes translocados correspondientes se hayan sacado de su ambiente y, por tanto, no estén regulados por los factores que, en condiciones normales deberían hacerlo, siendo en este caso la consecuencia fatal hasta el punto de desarrollarse una neoplasia.

Del ejemplo anterior (extrapolable, por otra parte, a otros tipos de neoplasias) se deduce que el ambiente es fundamental para la correcta expresión de los genes y que el genoma no puede quedar reducido a una secuencia de bases, sino a los genes que se delimitan en esa secuencia y a aquellos factores que modulan su expresión.

Por último, contando con el modelo de los genes implicados en procesos tumorales,

vamos a tratar muy esquemáticamente las consecuencias de alteraciones en genes supresores de tumores. Recientemente se ha identificado un gen denominado p53 que parece estar implicado en el mecanismo de reparación del ADN que surge en las células como respuesta a una alteración o daño.

Cuando el ADN de una célula es dañado como consecuencia de diferentes factores, la célula elige entre dos soluciones:

1) Repararlo, empleando entre otras moléculas la proteína p53.

2) Iniciar el proceso conocido como apoptosis o autodestrucción.

Si p53 no se encuentra en sus condiciones normales, es decir, está mutado, la célula tendrá serias dificultades para desarrollar con éxito un programa de reparación en un ADN dañado. Estos errores en el proceso de reparación, consecuencia de una mutación en p53, conducen en muchos casos al desarrollo de un proceso tumoral.

Con los tres ejemplos que se han descrito, se puede concluir que el ambiente es un factor importante, y, en ocasiones, determinante para salvaguardar la integridad del genoma. Entendiendo por ambiente, no sólo la correcta

secuencia de bases que constituye un gen, sino también la localización cromosómica de éste.

Una mínima alteración en esa secuencia (un cambio en una base) puede tener como consecuencia el desarrollo de un tumor. Teniendo en cuenta que la dotación génica es idéntica para todas las células del cuerpo humano, si bien en cada tejido se expresan sólo los genes específicos de dicho tejido, y sabiendo que sólo el cigoto, teniendo la misma dotación génica que otra célula somática, tiene la capacidad de generar un individuo, es fácil deducir las gravísimas consecuencias que puede tener la manipulación de células de línea germinal, absolutamente desaconsejada desde la Ética más elemental.

Está en el ADN, esta molécula que valió el premio Nobel a Watson y Crick, un gran poder que bien empleado podrá conducir a hallazgos beneficiosos para la humanidad y que utilizado sin los adecuados criterios éticos puede, sin duda alguna, volverse contra el hombre. Ciencia básica y Ética, en este caso como en tantos otros, deben dialogar y, qué duda cabe, la Ética ha de normalizar y, si es necesario, limitar a la ciencia básica.