



FRONTERAS DE LA BIOLOGÍA EN LOS INICIOS DEL SIGLO XXI

Módulo 4 *Investigación en Medicina Genómica*

Guillermo Soberón
Coordinador



LA MEDICINA GENÓMICA: UNA NUEVA ERA EN EL CUIDADO DE LA SALUD

**GERARDO JIMÉNEZ-SÁNCHEZ
IRMA SILVA-ZOLEZZI**

INTRODUCCIÓN

La unidad fundamental de trabajo en un sistema vivo es la célula, la cual contiene material genético que, en el caso de los eucariotes, se encuentra en el núcleo. El material genético está formado por ácido desoxirribonucleico (ADN) y contiene todas las instrucciones necesarias para cada una de las funciones de la célula. En el caso del ser humano, todas las células, a excepción de los glóbulos rojos maduros, contienen un núcleo, el cual alberga al ADN que constituye al genoma humano.

El ADN está construido con bloques denominados bases nitrogenadas o nucleótidos. Existen cuatro nucleótidos diferentes: adenina, citosina, guanina y timina (A, C, G y T). Los nucleótidos se enlazan dando lugar a una cadena, la cual se aparea con una cadena similar y complementaria, siguiendo la siguiente regla, adenina siempre se une a timina y citosina a guanina. La secuencia de ADN está ordenada de tal manera que en ella están plasmadas las instrucciones precisas para crear a un organismo funcional con características únicas. El ADN de todos los organismos está formado de los mismos componentes químicos y físicos.

El ADN que constituye al genoma humano está organizado en 23 pares de cromosomas. Estas estructuras se encuentran físicamente separadas una de otra, y tienen una longitud que varía entre 50 y 250 millones de pares de bases. El ojo humano puede observar a los cromosomas a través del microscopio en una preparación celular que se conoce como cariotipo, la cual resulta de utilidad para identificar anomalías cromosómicas mayores como son, la presencia de algún cromosoma adicional, la ausencia de otro, rearrreglos o rupturas de los mismos, entre otras. Sin embargo, la mayor parte de los cambios en el ADN son mucho más finos y requieren de un análisis con técnicas de mayor resolución que permiten por ejemplo, identificar mutaciones puntuales, es decir, cambios de una base por otra.

Los cromosomas albergan a los genes, los cuales son las unidades físicas y funcionales básicas de la herencia; éstos consisten en secuencias específicas de bases o nucleótidos que codifican las instrucciones para formar proteínas. Los genes forman únicamente dos por ciento del genoma humano, el resto de la secuencia consiste en regiones no codificantes y sus funciones aún no se conocen en su totalidad. Actualmente sabemos que las secuencias no codificantes proveen de estructura integral al genoma, y que algunas de ellas están involucradas en la regulación de la expresión de los genes, es decir, cuándo y dónde deben producirse ciertas proteínas y en qué cantidades deben hacerlo.

El genoma de un organismo consiste en un juego completo de ADN. Los genomas varían enormemente en tamaño. Por ejemplo, el genoma de una bacteria, el organismo viviente más pequeño, consta aproximadamente de 600 000 pares de bases, en contraste con los genomas del humano o del ratón, que constan de cerca de 3000 millones de pares de bases.

Los genes tienen la información para producir proteínas. Éstas llevan a cabo la mayor parte de las funciones del cuer-

po humano, e incluso, constituyen la mayor parte de las estructuras celulares. Las proteínas son moléculas grandes y complejas formadas por sub-unidades pequeñas conocidas como aminoácidos. Las propiedades químicas que distinguen a los 20 diferentes aminoácidos, hacen que la cadena proteica se doble sobre sí, dando lugar a estructuras de tres dimensiones que definen su función específica dentro de la célula, así como la naturaleza de las interacciones de la misma con otras proteínas.

El conjunto de todas las proteínas de una célula se conoce como proteoma. Es interesante reconocer que, en contraste con el genoma, el cual prácticamente no cambia a lo largo de la vida de un individuo, el proteoma es altamente dinámico de un momento a otro en respuesta a las diversas señales ambientales intra y extracelulares. La proteómica engloba a los estudios que mediante el uso de alta tecnología exploran la estructura y funciones de las proteínas. Sin duda, esta área de manera similar a la genómica, será motivo de investigación intensa en las próximas décadas y contribuirá a elucidar las bases moleculares de la salud y la enfermedad.

EL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO

El proyecto del genoma humano (PGH) tiene sus raíces en una iniciativa que planteara el Departamento de Energía (DOE) de los Estados Unidos de América (EUA) (www.science.doe.gov/ober/hug_top.html). Desde 1947, el DOE ha tenido como responsabilidad el desarrollo de nuevos recursos energéticos, así como de desarrollar investigación que permitan un entendimiento más profundo sobre los riesgos potenciales que su implementación y usos, puedan acarrear a la salud humana y al ambiente. En 1986 el DOE anunció

su intención formal de llevar a cabo el Proyecto Genoma Humano, convencido de que sus objetivos se fortalecerían al conocer la secuencia del genoma humano que pudiera ser usada como referencia. Poco después los Institutos Nacionales de Salud de ese país generaron un plan de desarrollo conjunto para ese proyecto mismo que comenzó en 1990. Durante los primeros años del proyecto, la Wellcome Trust, una organización filantrópica privada del Reino Unido, se unió al esfuerzo como socio principal. Más adelante se generaron otras colaboraciones alrededor del mundo con países como Francia, Japón, Alemania y China, entre otros.

EL PGH planteó dos objetivos principales: la identificación de todos los genes humanos que se albergan en el genoma humano y la obtención de la secuencia de los cerca de 3000 millones de pares de bases que componen al ADN humano. Otros objetivos importantes fueron la secuenciación de genomas de organismos modelo que facilitaran el análisis del genoma humano; la optimización y el desarrollo de sistemas computacionales y alta tecnología, y el apoyo de la investigación y comercialización de las aplicaciones generadas a partir de este conocimiento. Algunos de los intereses más importantes del proyecto incluyeron, la exploración de la función de los genes mediante la comparación de secuencias entre diferentes especies, el estudio de las variaciones en el genoma humano y la formación de recursos humanos en genómica.

Desde el inicio fue evidente que las tecnologías poderosas que se desarrollarían y los datos generados a partir de éstas, darían lugar a implicaciones éticas, legales y sociales para los individuos y para la sociedad en su conjunto. Algunos de estos aspectos son, la privacidad de la información genómica de una persona, la justicia y la equidad en el acceso y uso de la información genómica, aspectos médicos y reproductivos, así como la comercialización de produc-

tos, servicios y tecnología derivados del proyecto. Por lo anterior, desde su inicio el PGH destinó cinco por ciento de su presupuesto, al estudio de los aspectos éticos, legales y sociales (ELSI) relacionados con la disponibilidad de información genética personal.¹

El PGH se terminó el 14 de abril de 2003, dos años antes de lo previsto y a un menor costo del inicialmente presupuestado. Esto se debió, en gran medida al desarrollo de nuevas tecnologías para la secuenciación de ADN, dando como resultado, capacidad de secuenciación a gran escala a un menor costo. Al inicio del proyecto el costo por letra secuenciada era superior a diez dólares, el día de hoy el costo es de 0.09 dólares por letra.¹ Esto permitió que el costo total del PGH haya sido de \$2700 millones de dólares. Al día de hoy todas las metas del PGH han sido cumplidas con creces.

En términos técnicos la culminación del PGH significa que se obtuvo la totalidad de la secuencia de ADN humano con una gran exactitud, es decir, con menos de un error por cada 10000 letras. Únicamente el 0.01% de la cadena no pudo secuenciarse con la tecnología disponible, lo que ha dado lugar a proyectos específicos para secuenciar estas regiones del genoma humano.

A partir de la obtención del primer borrador del genoma humano se ha generado una gran cantidad de información,² dentro de la cual destacan algunos datos:

- El tamaño de los genes es variable. Un gen tiene un tamaño promedio de 3000 bases. Sin embargo el tamaño del gen más grande que se ha descrito, el codifica para la Distrofina, es de 2.4 millones de bases.

¹ COLLINS, F.S., MORGAN, M. & PATRINOS, A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science* 300, 286-90 (2003).

² LANDER, E.S. *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860-921. (2001).

- No se conoce la función de aproximadamente la mitad de los genes identificados hasta el momento.
- La secuencia del genoma humano es prácticamente idéntica (99.9%) en todos los seres humanos.
- Hasta junio de 2004 se habían identificado más de nueve millones de cambios de una sola base denominados SNP (*snips*) por sus siglas en inglés (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP). Estos cambios implican que por ejemplo, algunos individuos tengan una guanina (G) en una determinada posición del genoma, en donde otros tienen una adenina (A).
- En el humano los SNP son los principales responsables del 0.1% de variación entre genomas.
- Aproximadamente 2% del genoma corresponde a secuencias codificantes, es decir, con instrucciones para la síntesis de proteínas, las cuales están distribuidas a lo largo del genoma, con regiones muy grandes de ADN no codificante entre ellas.
- Al menos 50% del genoma humano corresponde a secuencias repetidas que no codifican para proteínas, las cuales se han utilizado como marcadores para conocer la estructura y dinámica de los cromosomas.
- El genoma humano tiene una proporción mucho mayor de secuencias repetidas (50%) que las semillas de mostaza (11%), el gusano (7%) y la mosca (3%).
- Más de 40% de las proteínas humanas que se han podido predecir, son similares a proteínas de la mosca de la fruta y el gusano.
- El cromosoma 19 es el más rico en genes ya que a pesar de ser pequeño contiene 1500 genes, el cromosoma 1 es el más grande y contiene 2968 genes, y el más pequeño es el cromosoma Y, el cual contiene 231 genes.

El primer borrador de la secuencia anunciado en junio de 2000, incluyó el 90% de la secuencia del genoma humano, de la cual, sólo un 28 se encontraba en formato final y contenía cerca de 250 000 espacios sin secuenciar. En junio de 2004 se cuenta ya con más del 99% de la secuencia en su formato final, habiéndose completado los cromosomas Y, 6, 7, 9, 10, 13, 14, 19, 20, 21 y 22 (www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/timeline.shtml).

Además de alcanzar las metas iniciales, el PGH ha obtenido importantes logros adicionales que incluyen: 1) la obtención del borrador del genoma de la rata y el ratón;³ 2) la identificación de cerca de nueve millones de polimorfismos de un solo nucleótido o SNP; y 3) la obtención de secuencias procesadas (cDNA) para más del 70% de los genes conocidos en el humano y en el ratón. Estas últimas muy útiles para la identificación de genes dentro de la secuencia del genoma humano.

El PGH ha estimulado el desarrollo de la genómica comparativa, cuyo propósito es entender cómo las especies han evolucionado y cuál es la función de los genes y las regiones no codificantes del genoma, mediante el análisis y la comparación de genomas de diferentes especies. Definir la estructura y función de los genes humanos favorecerá el desarrollo de estrategias para predecir, prevenir y combatir enfermedades humanas. Hasta el momento se ha completado la secuencia de los genomas de varios organismos, entre los que destacan dos moscas de la fruta, dos gusanos, un gran número de hongos, el mosquito transmisor de la malaria, así como del parásito que la causa, el arroz, la semilla de la mostaza y una larga lista de bacterias y virus. Actualmente existen proyectos para la secuenciación de los genomas de

³ NADEAU, J.H. *et al.* Sequence interpretation. Functional annotation of mouse genome sequences. *Science* 291, 1251-5 (2001).

más de 50 organismos, entre los que destacan los del ratón, la rata, el chimpancé, el pollo, la vaca, el perro, el gato, el cerdo, la rana, el pez cebra, la abeja de la miel, la amiba, el maíz y el trigo, entre otros (www.ncbi.nlm.nih.gov:80/genomes/static/EG_T.html).

El gran número de posibles combinaciones de SNP da lugar a la individualidad genómica que confiere susceptibilidad o resistencia a enfermedades comunes tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer o tuberculosis, entre otras,⁴ así como variabilidad en la respuesta a medicamentos de uso.^{5,6} Además del factor genómico, el medio ambiente tiene un papel fundamental en la aparición de estas enfermedades, y por ello, en aquellos individuos con susceptibilidad genómica a padecerlas, el estilo de vida es determinante para la aparición de las manifestaciones clínicas. La información obtenida a través del estudio de polimorfismos de un solo nucleótido o SNP promete revolucionar el proceso de identificación de secuencias asociadas a enfermedades comunes.⁷

En lo que se refiere a la identificación de genes causantes y genes asociados a enfermedades, al inicio de proyecto se habían identificado solamente 100. Hacia el año 2001, cuando se publicó el primer borrador del genoma humano, el número de estos genes ascendió a 1400,⁸ lo que refleja el efecto catalizador del PGH en la identificación de los genes causantes de enfermedades y asociados a las mismas. Es

⁴ BELL, J. Predicting disease using genomics. *Nature* 429, 453-6 (2004).

⁵ EVANS, W.E. & RELLING, M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286, 487-91 (1999).

⁶ EVANS, W.E. & RELLING, M.V. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 429, 464-8 (2004).

⁷ COLLINS, F.S., GREEN, E.D., GUTTMACHER, A.E. & GUYER, M.S. A vision for the future of genomics research. *Nature* 422, 835-47 (2003).

⁸ JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, G., CHILDS, B. & VALLE, D. Human disease genes. *Nature* 409, 853-5. (2001).

importante señalar que la mayoría de los genes identificados, presentan mutaciones que causan directamente la enfermedad, este tipo de enfermedades son conocidas como enfermedades monogénicas y son en general poco frecuentes. El reto actualmente es identificar aquellos genes que contribuyen al desarrollo de enfermedades complejas, las cuales son muy comunes en las poblaciones, tales como diabetes, hipertensión, cáncer, asma, entre otras. En estos casos, serán mutaciones en diferentes genes las que al presentarse simultáneamente y en diferentes combinaciones, conferirán al individuo de una mayor o menor susceptibilidad desarrollar la enfermedad.⁹

LA SIGUIENTE FASE DEL PGH

Desde el año 2000 se ha venido trabajando en la definición de nuevas metas, una vez terminada la fase de secuenciación del genoma humano. Después de debates y elaboración de proyectos, en abril de 2003 se definieron diez áreas de interés prioritario en los que se enfocarán los esfuerzos encabezados por el gobierno de los Estados Unidos.⁷ Algunas de la áreas de interés son: la secuenciación de genomas a gran escala, el desarrollo de tecnología, el mantenimiento de las bases de datos públicas, la investigación en ELSI, la generación y seguimiento de una cohorte poblacional longitudinal, así como el desarrollo de políticas públicas. Todas estas áreas están dedicadas a convertir la visión genómica en realidades tangibles para la población general, mediante el estudio de la estructura y función de los genes y las proteínas. A continuación se describen cinco pro-

⁹ TAYLOR, J.G., CHOI, E.H., FOSTER, C.B. & CHANOCK, S.J. Using genetic variation to study human disease. *Trends Mol. Med.* 7, 507-12 (2001).

yectos que se están realizando y se encuentran dentro de las vertientes que perseguiremos en los próximos años:

Consorcio para el Desarrollo de la Enciclopedia de los Elementos del ADN (ENCODE). Establecido en marzo de 2003, el consorcio está formado por un grupo de científicos del gobierno, la industria y la academia. El líder del proyecto es el Instituto de Investigaciones sobre el Genoma Humano de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos o NHGRI por sus siglas en inglés. El objetivo principal de ENCODE es evaluar, comparar y estimular el desarrollo de nuevas estrategias computacionales y experimentales eficientes y de gran precisión para la identificación de todas las secuencias funcionales en el ADN, incluyendo los genes que codifican para proteínas y otros elementos funcionales como las secuencias reguladoras de la expresión genética. La creación de este monumental trabajo de referencia contribuirá a que los científicos podamos utilizar e interpretar de la secuencia del genoma humano, a la comprensión más profunda de la biología humana, a predecir el riesgo potencial para enfermedades y a desarrollar nuevas estrategias para la prevención y el tratamiento de las mismas.

Genómica química. Esta disciplina consiste en el estudio de la interacción de compuestos químicos orgánicos denominados "moléculas pequeñas" con las células, y el impacto en la función de las mismas a nivel genómico. El desarrollo de la genómica química resultará de gran importancia para comprender mejor la función de los genes. En esta área el NHGRI lanzó la iniciativa en septiembre de 2003 de integrar una colección pública de entre 500 000 y 1 000 000 de compuestos químicos orgánicos, que será de acceso público, a fin de ser empleada en el esfuerzo de caracterizar las vías del metabolismo humano a mayor resolución.¹⁰ Esta estrategia,

¹⁰ GABER, K. US NHGRI launches chemical attack on drug development gap. *Nat. Biotechnol.* 21, 1253-4 (2003).

tiene como ventaja, que sirve de complemento a las estrategias genómicas convencionales, ya que permite examinar las funciones celulares aprovechando las características químicas particulares de cada molécula, su capacidad de interactuar con determinados genes, su habilidad, en muchos casos, para penetrar fácilmente a las células, y desde luego, su posible utilidad como puntos de inicio para el desarrollo de nuevos fármacos.

Genomas para la vida (GTL). Éste es un programa del DOE enfocado al estudio de las capacidades naturales de microorganismos mediante el uso de la información genómica y la alta tecnología para el estudio de proteínas. Su meta principal es el entendimiento de los intrincados detalles sobre los procesos de la vida microbiana a un nivel tal, que puedan desarrollarse modelos computacionales capaces de describir y predecir sus respuestas a cambios en el ambiente. Esta información permitirá utilizar las capacidades de los microbios para resolver muchos de los retos actuales en las áreas de producción de energía y protección del medio ambiente (www.doe-genomestolife.org).

Consortio para la genómica estructural. La genómica estructural consiste en la identificación sistemática y a gran escala de la estructura tridimensional de las proteínas. Cuando se estudia la genómica estructural de cualquier organismo, la meta final es la descripción completa de todas las proteínas codificadas en el genoma de ese organismo. Esas estructuras tridimensionales serán cruciales para el diseño racional de nuevos medicamentos, para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, y para el avance en el entendimiento de la biología. En abril de 2003 se anunció la creación del Consortio para la genómica estructural que se estableció con el fin de impulsar los esfuerzos internacionales en esta área, en particular para las proteínas de importancia clínica. Esta organización estará formada por la Wellcome Trust del Rei-

no Unido con un grupo de compañías farmacéuticas y otras empresas, y se comprometerán a hacer públicas las estructuras proteicas que identifiquen (www.sgc.ox.ac.uk).

El proyecto internacional del HapMap. La identificación de los SNP que confieren susceptibilidad o resistencia a enfermedades comunes en cada individuo resulta de gran importancia para el desarrollo de aplicaciones derivadas de este conocimiento, sin embargo, la tecnología disponible hasta el momento, hace de ésta una tarea extraordinariamente compleja y altamente costosa. Estudios recientes sugieren que el genoma presenta un patrón de regiones de secuencia que frecuentemente se heredan juntas a las que se denominan bloques de haplotipos.¹¹⁻¹⁴ Esto ofrece grandes ventajas para el estudio genómico pues en lugar de tener que conocer todos los SNP de un segmento de ADN, el conocimiento de un número pequeño de los mismos en ese bloque permitiría inferir el resto de los SNP contenidos en dicho bloque. Al conjunto de SNP que se heredan en cada bloque se le conoce como haplotipo. El estudio del genoma humano a través de bloques de ADN resulta de gran interés científico y práctico; el conocimiento de dichos bloques podría reducir cerca de 90% el número de variaciones requeridas para el análisis integral del genoma humano. Lo anterior haría posible desarrollar proyectos de investigación genómica en forma más precisa, rápida y a menor costo. Sin

¹¹ DALY, M.J., RIOUX, J.D., SCHAFFNER, S.F., HUDSON, T.J. & LANDER, E.S. High-resolution haplotype structure in the human genome. *Nat Genet* 29, 229-32 (2001).

¹² JEFFREYS, A.J., KAUPPI, L. & NEUMANN, R. Intensely punctate meiotic recombination in the class II region of the major histocompatibility complex. *Nat Genet* 29, 217-22 (2001).

¹³ PATIL, N. *et al.* Blocks of limited haplotype diversity revealed by high-resolution scanning of human chromosome 21. *Science* 294, 1719-23 (2001).

¹⁴ GABRIEL, S.B. *et al.* The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 296, 2225-9 (2002).

embargo, este nuevo campo se enfrenta al gran reto de identificar las características y frecuencias de dichos bloques que, al parecer, tienden a variar entre cada población.¹⁴ Por todo lo anterior y con la finalidad de determinar la estructura de bloque de haplotipos de diferentes poblaciones, se planteó el proyecto de construcción del Mapa de Haplotipos del Genoma Humano o HapMap.

El proyecto HapMap (www.hapmap.org) inició formalmente en octubre de 2002, es una colaboración entre científicos de Japón, el Reino Unido, Canadá, China, Nigeria y Estados Unidos. Este proyecto tiene como objetivo principal desarrollar una herramienta de investigación que permitirá a los investigadores de todo el mundo descubrir los factores genéticos que contribuyen a la susceptibilidad a las enfermedades, a la protección de las mismas y a la variabilidad en la respuesta a fármacos. En su fase inicial se identifican los bloques de haplotipos en tres poblaciones mundiales: asiática, europea y africana.¹⁵ Se espera que este proyecto concluya hacia el final del año 2005. Este, como cualquier proyecto de genómica poblacional, se enfrenta a importantes retos de orden ético, legal y social que deben considerarse, ya que requiere del estudio de muestras biológicas de diferentes poblaciones, lo que incluye la selección de las comunidades participantes, el procedimiento de consulta comunitaria, el consentimiento informado de los participantes, el acceso a la información y los beneficios que deriven del proyecto, las fuentes de financiamiento y los aspectos relacionados con la propiedad intelectual del conocimiento que de ahí resulte, entre otros.

Estudios iniciales sobre la estructura genómica de las poblaciones mexicanas, han hecho evidente que existen variaciones particulares en ellas, observadas a través de grupos

¹⁵ The International HapMap Project. *Nature* 426, 789-96 (2003).

sanguíneos, proteínas séricas, genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y microsatélites.^{16,17} El conocimiento detallado de la estructura genómica de las poblaciones mexicanas representa una gran oportunidad para generar una plataforma de conocimiento que acelerará el desarrollo de la medicina genómica dirigida a la población de México.

LA MEDICINA GENÓMICA

La medicina genómica se define como la identificación de las variaciones en el genoma humano que confieren riesgo a padecer enfermedades comunes, esta disciplina dará lugar a una práctica médica más individualizada, más preventiva y más predictiva.¹⁸ La medicina genómica ofrecerá grandes beneficios para el cuidado de la salud, dado que permitirá identificar a los individuos con riesgo genético a desarrollar enfermedades comunes antes de que aparezcan los síntomas, y así evitar o retrasar sus manifestaciones, complicaciones y secuelas. Además, dará lugar a nuevas estrategias para la terapéutica, por ejemplo, la farmacogenómica, la cual resultará en la generación de medicamentos más efectivos y menos tóxicos, así como la optimización en la prescripción de medicamentos que son utilizados actualmente, con base en la estructura genómica de cada población.

Los retos inmediatos a los que se enfrenta la medicina genómica incluyen el conocimiento y análisis de las secuen-

¹⁶ LISKER, R., RAMIREZ, E. & BABINSKY, V. Genetic structure of autochthonous populations of Meso-America: Mexico. *Hum Biol* 68, 395-404 (1996).

¹⁷ GORODEZKY, C. *et al.* The genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Hum Immunol* 62, 979-91 (2001).

¹⁸ GUTTMACHER, A.E. & COLLINS, F.S. Genomic medicine-a primer. *N Engl. J. Med.* 347, 1512-20 (2002).

cias que incrementan el riesgo o la susceptibilidad para desarrollar enfermedades multifactoriales, así como el estudio de su frecuencia dentro de las poblaciones. Cuando contemos con esa información, podremos identificar a los miembros de la población cuya secuencia de ADN los incluye dentro de un grupo de alto riesgo para presentar enfermedades comunes como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo II, el asma, el infarto agudo del miocardio y algunas enfermedades infecciosas, entre muchas otras, que están adquiriendo gran relevancia en nuestro país debido a la transición epidemiológica.

APLICACIONES CLÍNICAS Y MEDICINA GENÓMICA

El diagnóstico basado en el estudio del ADN es una de las aplicaciones del conocimiento del genoma humano que más rápido ha comenzado a comercializarse. Las pruebas genéticas que confirman un diagnóstico, proveen de información pronóstica sobre la enfermedad, confirman la existencia de la enfermedad en individuos asintomáticos y, variando su nivel de precisión, predicen el riesgo de presentar algunas enfermedades en individuos saludables y su descendencia.

Actualmente varios cientos de pruebas genéticas se emplean en forma rutinaria en países industrializados, y se espera que el número de estas pruebas y su diversidad se incrementen significativamente en los próximos años. La mayor parte de las pruebas disponibles en este momento, están dirigidas a la detección de mutaciones asociadas con enfermedades genéticas poco frecuentes que siguen patrones de herencia mendelianos. Ejemplos de éstas son las distrofias musculares miotónicas y la de Duchenne, fibrosis quística, neurofibromatosis tipo 1, anemia de células falciformes y la enfermedad de Huntington.

IMPACTO SOCIAL DE LA MEDICINA GENÓMICA

La medicina genómica tiene implicaciones en el fomento del desarrollo científico y tecnológico, además tendrá un impacto financiero muy importante al reducir los costos de atención a las enfermedades mas frecuentes. Por otro lado, será de fundamental importancia en la generación de nuevos productos y servicios, que darán lugar a formas novedosas de comercio, comunicaciones, e incluso, de organización social. Es por ello, que la medicina genómica se ha constituido como un instrumento estratégico de desarrollo.

Como en el caso de otras tecnologías médicas cuya aplicación masiva puede contribuir al desarrollo y crecimiento económico de los países, la medicina genómica ofrece la gran posibilidad de contribuir a atender problemas mundiales de salud como los que aquejan a la población mexicana. La participación del gobierno federal en su desarrollo, mediante el establecimiento y consolidación de un Instituto Nacional de Medicina Genómica, resulta de gran trascendencia al representar el instrumento que estimulará sus beneficios en quienes menos recursos tienen. Por el contrario, la falta de este instrumento en forma oportuna creará una mayor brecha entre quienes tienen más y quienes tienen menos, ya que los productos y servicios llegarán de países desarrollados y sólo estarían al alcance de quienes más recursos tienen.

ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES DE LA MEDICINA GENÓMICA

La medicina genómica, si bien tiene un gran potencial de desarrollo, nos enfrenta a nuevos retos éticos, jurídicos y sociales inherentes al uso de la información genómica.

Algunos de ellos relacionados con la confidencialidad, dado que esta información puede dar lugar a la discriminación o estigmatización de las personas por su constitución genómica. Por ello, resulta fundamental que México cuente con un marco jurídico que asegure el aprovechamiento de los beneficios de la medicina genómica y enfrente exitosamente los nuevos retos.

La experiencia mundial demuestra que la implementación oportuna de tecnologías médicas emergentes puede contribuir a reducir la brecha entre países ricos y pobres.¹⁹ Por ello, resulta razonable predecir que la implementación oportuna de esta plataforma contribuirá en forma importante al desarrollo de México.

LA MEDICINA GENÓMICA ES AJENA A LA CLONACIÓN HUMANA

Como se ha explicado a lo largo de este trabajo, la medicina genómica se refiere a la identificación de las variaciones del genoma humano de individuos ya nacidos para ofrecer una atención a la salud mucho más individualizada, predictiva y preventiva. Además, los estudios de la secuencia del genoma humano normalmente se llevan a cabo en muestras de ADN obtenidos de sangre venosa. Por lo tanto, la medicina genómica no tiene relación con la clonación de seres humanos, ni con la manipulación en los procedimientos de reproducción asistida o la manipulación de embriones humanos. Más aún, la medicina genómica no está dirigida a la selección de embriones con determinadas características genéticas, sino a establecer recomendaciones en el estilo de vida de individuos ya nacidos, fundamentalmente en los adultos. Resulta fundamental no confundir

¹⁹ *World Development Report 1993: Investing in Health*, (World Bank, Oxford University Press, Washington D.C., 1993).

estas áreas tan diversas de las ciencias naturales, con el fin de asegurar que los beneficios de la medicina genómica contribuyan oportunamente al desarrollo de México.

DESARROLLO DE UNA PLATAFORMA EN MEDICINA GENÓMICA PARA MÉXICO

El genoma humano se hereda de padres a hijos, por lo que las variaciones genómicas se conservan en las familias y por lo tanto en las poblaciones. En consecuencia, la frecuencia de SNP que confieren susceptibilidad o resistencia a enfermedades comunes, o que contribuyen a la respuesta a fármacos, son distintas en cada población. La mayor parte de la población mexicana es producto de la mezcla entre grupos indígenas y españoles, que ha dado lugar a una estructura genómica propia. Por lo anterior, los productos y servicios que se generen en poblaciones anglosajonas, europeas o asiáticas, difícilmente podrán ser de utilidad para la población mexicana. La medicina genómica no podrá simplemente importarse de países desarrollados, cuya población sea diferente a la nuestra.²⁰

México desarrolla una plataforma nacional en medicina genómica con base en las características genómicas y epidemiológicas de los mexicanos.²¹ La Secretaría de Salud, la Universidad Nacional Autónoma de México, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y la Fundación Mexicana para la Salud, representando al sector industrial, después de llevar a cabo un minucioso estudio de factibilidad, formaron el Consorcio Promotor del Instituto de Medicina

²⁰ JIMÉNEZ SÁNCHEZ, G. Implications of genomic medicine in Mexico. *Gac. Med. Méx.* 140, 300-303. (2004).

²¹ JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, G. Developing a platform for genomic medicine in Mexico. *Science* 300, 295-6 (2003).

Genómica (www.inmegen.org.mx). Esta organización lleva a cabo los estudios ejecutivos y de detalle para el establecimiento del Instituto Nacional de Medicina Genómica (Inmegen), el cual será el undécimo instituto nacional de salud insertado en el subsector de los institutos nacionales de salud. El Inmegen contará con laboratorios de investigación, unidades de alta tecnología genómica e infraestructura para docencia, que le permitirán establecer una sólida vinculación horizontal. Su estructura está diseñada en tres componentes: 1) académico, para la realización de proyectos de investigación en colaboración con otras instituciones del país y el extranjero; 2) aplicativo, por medio de instituciones de salud en el país y 3) industrial, con el fin de asegurar que la información generada derive en productos y servicios para el cuidado de la salud. Los costos iniciales para establecer esta plataforma parecerían elevados, sin embargo resultan relativamente moderados si se comparan con los costos financieros y sociales que representaría no desarrollarla.