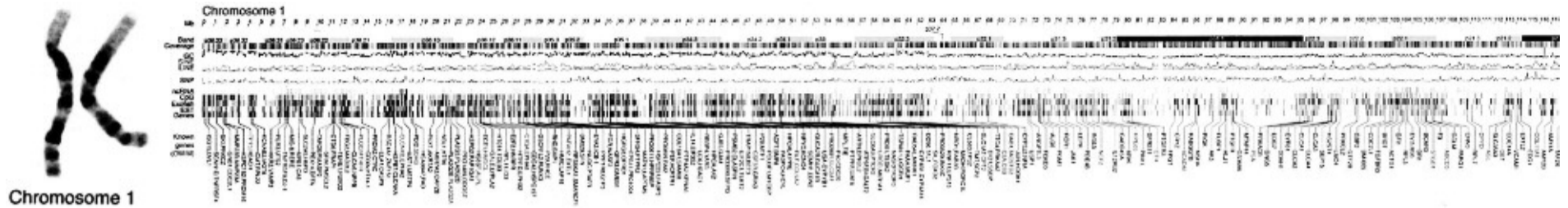


Futuro Hace ahora cinco años que se publicaron los primeros borradores del genoma humano, culminando así una disputada etapa en la historia de la ciencia moderna. Desde entonces, las sorpresas han superado a las consecuencias previsibles de aquel logro imperfecto mientras se desarrollan lentamente las aplicaciones médicas.



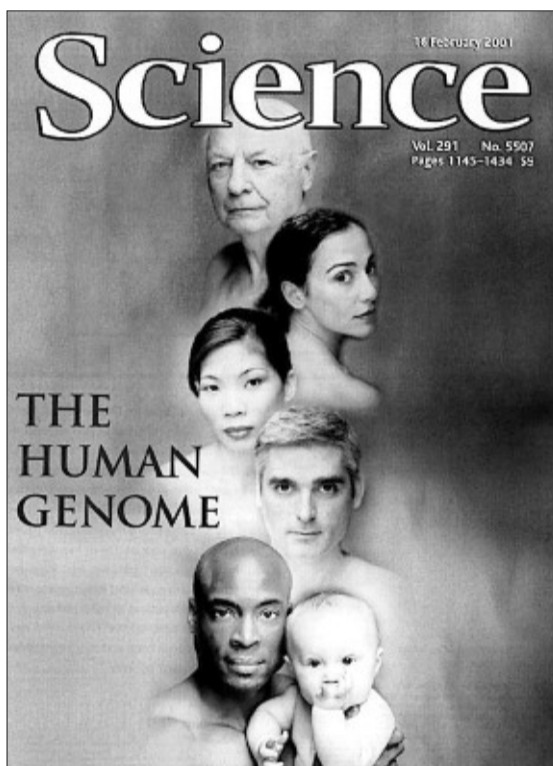
Representación gráfica de parte del cromosoma 1 humano publicada en febrero de 2001 en la revista *Nature*.

Los cinco años del genoma humano

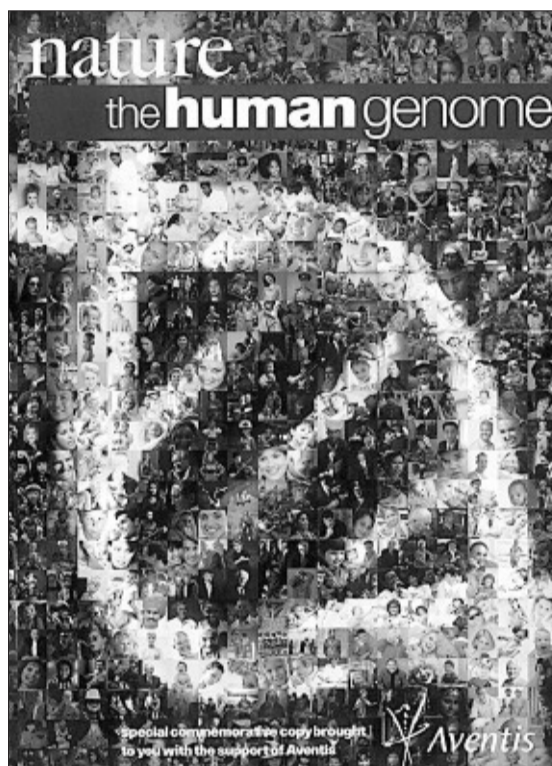
Los biólogos se debaten entre la complacencia y la impaciencia en el aniversario del 'libro de la vida'

MALEN RUIZ DE ELVIRA, Madrid
A mediados de febrero de 2001 se publicaron, por fin, las dos secuencias rivales completas del genoma humano. Salieron a la luz al mismo tiempo pero por separado, la pública en la revista *Nature* y la privada en *Science*. Siete meses antes se había escenificado su supuesta terminación (en realidad hubo muchos cambios hasta la publicación y todavía se están completando) en una ceremonia en la Casa Blanca en presencia del entonces presidente Clinton. El esfuerzo liderado por Estados Unidos para conocer el libro de instrucciones de la especie humana se había bifurcado y acelerado unos años antes, ante el desafío planteado al proyecto público por el estadounidense Craig Venter. Este desarrolló un método propio para ir más deprisa en la lectura de los poco más de 3.000 millones de letras (pares de bases químicas) que resultó tener el libro.

El hito fue entonces comparado con la llegada del hombre a la Luna o la explotación de la energía nuclear, tanto por el esfuerzo que representó como por su significado. Enseguida empezaron las sorpresas. La más llamativa fue la



Portadas de los números de las revistas *Science* y *Nature* en los que se publicaron los borradores del genoma humano.



Unos 400 'agujeros negros'

X. PUJOL GEBELLÍ
 Barcelona

Cinco años después de los primeros borradores del genoma humano, no sólo se está andando mucho más despacio de lo previsto sino que los logros, aunque significativos y, en algún caso, sorprendentes, distan mucho de las grandes aplicaciones anunciadas. "Aún no hemos sido capaces de completar la secuencia entera del genoma humano ni sabemos exactamente cuántos genes hay", dice Xavier

Estivill, del Centro de Regulación Genómica (CRG). "Los científicos fuimos algo prepotentes, pensábamos saber mucho más cuando, en realidad, la complejidad del genoma es enorme", corrobora el bioinformático Roderic Guigó, también del CRG. Guigó y Josep Francisc Abril fueron los únicos investigadores españoles que participaron en uno de los dos primeros borradores, el de Celera.

En el genoma humano, explica Estivill, se mantienen unos 400

agujeros negros, regiones del genoma aún no secuenciadas en las que se sospecha que se esconde información esencial. En ellas se observa parte de las llamadas duplicaciones segmentarias que al principio fueron consideradas ADN basura y que, en la actualidad, se están valorando como fundamentales en la regulación de los genes. Guigó coincide con el concepto: "Teníamos una concepción de la actividad del genoma que ha ido variando a

lo largo del tiempo". A medida que se avanza, explica, "hay que revisar algunos dogmas que se daban por ciertos". Por ejemplo, el que atribuía una única proteína a cada gen o el que señalaba que las moléculas de ARN no participaban de la regulación de funciones.

También van a tener que seguir esperando las grandes aplicaciones biomédicas, aunque algunas enfermedades más pueden explicarse a través de los genes. Estivill cree que, como en la terapia génica o la medicina regenerativa, las promesas tardarán en hacerse realidad.

tre seres humanos y chimpancés. "Lo que nos hace humanos no es la aparición de nuevos genes", subrayó entonces Carlos Ortín, de la Universidad de Oviedo, miembro del equipo que secuenció el chimpancé.

Aunque los científicos están en general satisfechos de cómo se está aprovechando la información de la secuencia del genoma humano, muchos creen que se ha avanzado poco todavía en las aplicaciones biomédicas, la principal razón para realizarla. Uno de ellos es Francis Collins, coordinador del proyecto público, que sigue siendo director del Instituto de Investigación del Genoma Humano en Estados Unidos. Optimista, Collins mira hacia el futuro, desde un presente en el que se ha completado recientemente el primer mapa de la variación genética humana —el HapMap—, que considera, en un artículo reciente "una máquina poderosa para descubrir las variantes genéticas que contribuyen al riesgo de enfermedades comunes y complejas o influyen en la respuesta a las drogas".

Pese a la impaciencia de algunos, lo que se ha logrado en este tiempo, señalan los investigadores españoles Xavier Estivill y Roderic Guigó, tiene un altísimo valor.

Se secuencia el genoma entero de un individuo en unas siete semanas por unos mil euros

Estivill destaca los SNP, acrónimo de las pequeñas variantes genéticas que marcan la diferencia entre un individuo y otro y que hoy se sabe que rondan las 500.000 unidades. "El conocimiento de los SNP puede explicar por qué una persona responde mejor que otra a un fármaco o incluso permite diseñar mejores medicamentos", explica. El otro aspecto destacado es la detección de pequeñas variantes en la organización del genoma. "Todos tenemos los mismos genes, pero hay unos 20 puntos en los que varía la posición de un gen o de sus copias". Normalmente, estas variaciones no tienen efectos, pero en algunos casos explicarían la causa de una enfermedad.

Guigó añade los avances tecnológicos, como el que permite secuenciar el genoma entero de un individuo en unas siete semanas por unos mil euros o la aparición de los *microarrays* genómicos, dispositivos capaces de detectar las regiones activas del genoma. "Hace cinco años no existía nada de eso", asegura.

Todavía no se conoce el número exacto de genes y está cambiando su definición

ambigüedad de los datos presentados sobre el número de genes (unidades funcionales) del genoma humano. Antes de completar los borradores, la cifra más esperada rondaba los 100.000 genes. Se daba por sentado que sería un número superior al de otras especies de mamíferos, dada la complejidad de la especie humana. Las secuencias obtenidas en 2001, sin embargo, indicaban que el número máximo sería sólo de 30.000 genes. Un gran golpe para el antropocentrismo, se apresuraron a señalar muchos comentaristas.

En la actualidad, el genoma está revelando su complejidad, mucho más elevada de lo sospechado. El número de genes está ahora entre 25.000 y 26.000. "Eso prueba lo poco que comprendíamos antes del genoma", ha dicho Venter, que ahora se dedica a surcar los mares buscando genes de bacterias, en unas recientes declaraciones.

Sin embargo, lo más importante es que está cambiando el concepto mismo de gen. "Paradójicamente, el concepto de gen se está

desdibujando ahora que creemos que tenemos todos los genes", comenta Marc Vidal, de la Facultad de Medicina de Harvard, en la revista especializada *The Scientist*.

La genómica, dicen Vidal y otros especialistas, ya no es el análisis de la secuencia de cada uno de los genes sino la combinación de elementos que los *encienden*, los *frenan* o los *aceleran* en su función. El enfoque ha cambiado completamente en estos cinco años, desde que se descubrieron los llamados *microARNs*, pequeñas secuencias activas de ácido ri-

bonucleico que son la base del nuevo panorama de regulación genómica: "Un mundo increíble", en palabras de Vidal. Y ha sido la secuencia del genoma humano la que ha permitido identificarlas en la especie humana (se habían descubierto en 1998 en el gusano modelo *C. elegans*) gracias a la comparación de genomas, una de las puertas más importantes abiertas por el hito de 2001. "Hemos pasado de una situación en la que ni siquiera conocíamos esta red reguladora hace tres años a poder identificar los sistemas genéticos que

son regulados", explica en la misma revista el premio Nobel Phillip Sharp, de MIT.

Tras el genoma humano han venido, entre otros, los del ratón, la rata, el pollo y, sobre todo, el chimpancé. Su genoma, publicado en setiembre de 2005, confirmaba las sospechas del complejo funcionamiento genético: Una diferencia mínima, en poco más del 1%, entre las dos secuencias, y el mismo número aproximado de genes, no suministran una explicación fácil para las notables diferencias observables a primera vista en-