

El Proyecto HapMap en contexto

Luci Cruz Wilson

A mediados de la década de los ochenta se vislumbró la posibilidad de echar a andar un ambicioso proyecto: la dilucidación del orden secuencial de los nucleótidos (Adenina, Guanina, Citocina y Timina) que conforman el genoma humano, y eran pocos los que no veían tal empresa como una meta que aportaría grandes beneficios a la humanidad. El Proyecto del Genoma Humano, junto a otros proyectos que buscaban la secuenciación del genoma de más especies, ayudaría a esclarecer muchos enigmas en torno a cómo evolucionaron los organismos y sobre la relación que tienen entre sí y con el ser humano, pero sobre todo abriría una invaluable veta de desarrollo en los campos médicos y biotecnológicos. No obstante, algunos de los obstáculos que habría de afrontar dicho Proyecto eran, por supuesto, las implicaciones sociales, legales y éticas que arrojaría el contar con las claves de las instrucciones para el funcionamiento humano.

Entre 2001 y 2006, se publicaron en las revistas *Science* y *Nature* los resultados del Proyecto del Genoma Humano completo, el cual develó que la densidad de genes está muy por debajo de la que se suponía, y sólo el 2% está compuesto por ADN codificante de proteínas o funcional, organizado en 3 200 millones de nucleótidos distribuidos en 23 000 genes. El resto corresponde a ADN extragénico no codificante o no funcional, y secuencias relacionadas con genes o fragmentos de éstos, entre otros elementos.

Antes y después del Proyecto del Genoma Humano ha habido un sinnúmero de proyectos cuya finalidad ha sido la dilucidación del genoma de múltiples especies y que han conducido a inusitados resultados. En 2005, se publicó en la revista *Nature*, el primer esbozo del genoma del chimpancé, organismo con el que el ser humano comparte el 98.8 % de similitudes. Concluyendo, de esta manera, que el 1.2 % es el responsable de las singulares diferencias entre ambos organismos. Sin embargo, estudios posteriores, recientemente publicados, también en la

La Especie Humana

revista *Nature*, indican que la diferencia es diez veces mayor y ésta radica en las repeticiones de regiones del ADN. Esto es, fragmentos de ADN que se han duplicado a lo largo de la evolución, antes de la separación entre chimpancés y humanos, hace entre 12 y 8 millones de años.

Entre el genoma de los seres humanos ¿hay diferencias?

La respuesta es sí. Los seres humanos compartimos el 99.9 % de la secuenciación de nuestro ADN, el 0.1% restante es lo que nos diferencia a unos de otros, es el origen de nuestra diversidad genética. Las investigaciones han revelado que existe una serie de condiciones en el genoma que muestran complejas circunstancias y correlaciones entre los nucleótidos, pedazos de genes y genes completos que condicionan e individualizan a los seres humanos. Se trata, en primer término, de los polimorfismos en la secuencia del ADN, o sea, cambios en uno solo de los nucleótidos (Adenina, Guanina, Citocina y Timina). Esto es, un individuo puede tener en un cromosoma un nucleótido en una posición determinada y otro individuo puede tener un nucleótido diferente en esa misma posición. A dichos polimorfismos en un solo nucleótido se les conoce como SNIP, del inglés *Single Nucleotide Polimorphism* o Polimorfismo en un solo Nucleótido (SNIP) y están distribuidos de manera aleatoria en todo el genoma. Hasta este momento se han identificado más de 10 millones de SNIP en el genoma humano. En segundo término, los avances en el estudio de la variabilidad individual determinaron que pueden existir varios números de copias de un mismo gen a las que se llama *Copy Number Variation* o Copia en el Número de Variaciones (CNV) y además, que éstos cambian de un individuo a otro. Dichas variaciones afectan a cerca del 12% del genoma humano en al menos 1400 regiones. Por último, cuando las CNV están presentes en más del 1% de la población se les llama *Copy Number Polymorphisms* o Polimorfismos en el Número de Copias (CNP).

¿Cómo nos afectan los SNIP, CNV y CNP?

La idea o concepto de enfermedad puede tener muchas connotaciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la salud como el estado de completo bienestar físico, mental y social. Es decir, el concepto de salud trasciende a la ausencia de enfermedades y afecciones. Bajo esta perspectiva, la salud puede ser definida como el nivel de eficacia funcional y metabólica de un organismo desde el nivel celular hasta el nivel social. A la fecha se

La Especie Humana

conocen alrededor de 3 000 enfermedades hereditarias y al parecer muchas de ellas están relacionadas con las variaciones descritas. Sin embargo, también se sabe ya que lo que conduce a enfermedades son los patrones de distribución de los SNP (no la simple existencia de ellos) y de los haplotipos que producen sus combinaciones (CNV o CNP) o la acumulación de éstos, al igual que la respuesta de algunos individuos a ciertos medicamentos o condiciones medioambientales. Con esto, se abrió un abanico de estudios centrados en estas variaciones en pos de explicaciones y correlaciones con

enfermedades. Por ejemplo, al parecer ciertas CNV modifican la expresión genética y con ello el fenotipo, aumentando la probabilidad de producir enfermedades.

Los haplotipos

Los haplotipos en el genoma humano se han producidos por medio de mecanismos moleculares complejos durante la reproducción sexual a lo largo de la historia de nuestra especie. Con excepción de las células sexuales, los cromosomas de las células humanas ocurren en pares. Un miembro de cada par de cromosomas es heredado desde el padre y el otro desde la madre. Pero los cromosomas no pasan idénticos de una generación a la siguiente. Más bien, cuando los espermatozoides y los óvulos son formados, los pares de cromosomas son sometidos a un proceso conocido como recombinación. Los miembros de cada par de cromosomas se unen e intercambian pedazos. El resultado es un cromosoma híbrido conteniendo pedazos de ambos miembros de un par de cromosomas y éste es el que pasa a la siguiente generación.

A través del entrecruzamiento de poblaciones y el paso de muchas generaciones los segmentos de cromosomas ancestrales han sido mezclados a partir de repetidas recombinaciones. Algunos de los segmentos de cromosomas ancestrales se presentan como regiones de secuencias de ADN compartidas por múltiples individuos. Estos segmentos son regiones de cromosomas que no han sido rotos por las recombinaciones y están separados por lugares donde ha habido recombinación. Estos segmentos se conocen como haplotipos y permiten a los genetistas buscar genes implicados en enfermedades o con rasgos médicamente importantes en distintos grupos de población.

Proyecto Internacional HapMap

El Proyecto Internacional HapMap (Mapa o catálogo de Haplotipos) es la correlaciones salud-enfermedad y detectar la forma en que se responde a medicamentos

La Especie Humana

continuación del Proyecto del Genoma Humano y es producto de un esfuerzo multinacional que involucra tanto instancias públicas como privadas. El HapMap se originó en octubre de 2002 y en él participan China, Japón, Nigeria, Reino Unido, Canadá y Estados Unidos. El HapMap, tiene como objetivo caracterizar y presentar en un catálogo las similitudes y las diferencias genéticas entre los seres humanos con el fin de mapear los polimorfismos (SNP) o la acumulación de éstos, existentes y a partir de su análisis llevar a cabo

correlaciones salud-enfermedad y detectar la forma en que se responde a medicamentos

o factores ambientales, entre otras. Esto se llevó a cabo a partir de la comparación de las secuencias genéticas entre diferentes individuos para identificar regiones cromosómicas que tengan variaciones genéticas compartidas, como sería el caso entre personas con distintos orígenes étnicos.

Los procesos de evolución genómica pueden ser reconstruidos mediante la comparación detallada entre los genomas de los organismos contemporáneos. Las evidencias genéticas y el registro fósil indican que todos los humanos actuales descendemos de un ancestro que vivió en África hace cerca de 150 mil años. De allí, el ser humano se dispersó por el resto de planeta llevando consigo parte de las variaciones genéticas que existían en las poblaciones ancestrales africanas. Actualmente, los haplotipos varían de región en región debido a la selección natural u otros tipos de mecanismos de enriquecimiento genético como las mutaciones, y el resultado es que un haplotipo dado puede ocurrir con diferentes frecuencias en diferentes poblaciones, especialmente cuando las poblaciones están suficientemente separadas como para intercambiar ADN.

¿Cómo se armó el HapMap?

Aunque los haplotipos ocurren en todas las poblaciones humanas, algunos son más comunes en unas poblaciones que en otras, por lo que fue necesario hacer un marcaje eficiente con el fin de identificar frecuencias de haplotipos en distintas poblaciones. Para ello, en la fase inicial del proyecto se tomaron muestras del ADN de cuatro poblaciones con ancestros africanos, asiáticos y europeos, a partir de muestras de sangre de un total de 270 individuos (anónimos) provenientes de China (Beijing), Japón (Tokio), Nigeria (Ibadan) y Estados Unidos (individuos con ancestros del norte y oeste de Europa), cuyo proceso fue aprobado por comités éticos conjuntos para este fin. El Proyecto está diseñado para proporcionar información que otros
El Proyecto continúa

La Especie Humana

investigadores puedan utilizar y ligar a variaciones genéticas de enfermedades concretas y crear nuevos métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento de trastornos de la salud. De esta manera, los investigadores pueden localizar genes involucrados en padecimientos y encontrar respuestas individualizadas a terapias farmacológicas.

En 2008, la revista *Nature* publicó la segunda generación del mapa de la variación genética humana, la cual contiene tres veces más marcadores o lugares identificables en el ADN (SNIP, CNV y CNP) que la primera del 2005 y en 2010 salió a la luz la tercera generación del Proyecto. En este último se analizaron datos de 1184 individuos que incluyeron a las poblaciones originales, además de otros siete grupos de voluntarios, ciudadanos estadounidenses de descendencia africana, italiana y mexicana. Como se esperaba, fueron detectadas variantes más raras y el 77% registradas fueron nuevas.

Toda la información generada en el Proyecto está a disposición del público. No obstante, es claro que quien puede hacer uso cabal de ésta no es precisamente el público general, sino quienes tienen los recursos y la infraestructura para obtener beneficios de los "escondites" del genoma humano y ser capaces de hacer diagnósticos y tratamientos para enfermedades y patentar la información que se derive. Aún así, es necesario precisar que muchas de las enfermedades que aquejan a la humanidad no se originan en su seno sino en el ambiente externo o a una combinación de circunstancias tanto internas como externas. Por otra parte, este Proyecto con el respectivo desmenuzamiento de las entrañas genéticas del ser humano ha dado pauta al replanteamiento de temas plagados de connotaciones morales e ideológicas como el de la existencia de razas. Caer en la tentación de caracterizar poblaciones desde el punto de vista genético siempre será un grave riesgo.

Una visita a la página oficial del HapMap dará una idea de la producción constante de información que se pone a disposición del público.

Referencias

The Nature Human Genom. Nature Genome Collection. *Nature* S1, 4;
2006

La Especie Humana

http://www.ox.ac.uk/media/news_releases_for_journalists/hapmap_p

[hase_ii.html http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en](http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en)

Nature 449, 851-861 (18 October 2007).

<http://www.inmegen.gob.mx/es/divulgacion/proyecto-del-genoma-humano/>