

GENÓMICA:

**CONMEMORANDO EL X ANIVERSARIO
DEL PROYECTO GENOMA HUMANO**

**Academia de Farmacia Reino de Aragón
Zaragoza, 9 febrero 2012**

Juan-Ramón Lacadena

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

BASE MOLECULAR DE LA HERENCIA

- La información genética está contenida en el ADN: los genes son fragmentos más o menos largos de ADN

¿EN QUÉ CONSISTE LA INFORMACIÓN GENÉTICA?

- La ordenación secuencial de las bases nitrogenadas (A, T, G, C) que componen el ADN determina la secuencia de aminoácidos de la proteína que tal gen codifica y, por tanto, su especificidad funcional (*hipótesis de la secuencia*, Crick 1958).
- La información genética del ADN determina la síntesis de proteínas: *clave del código genético* (Nirenberg, Ochoa, Khorana, 1961-1966) y procesos de *transcripción* (ARNm) y *traducción* (proteína)

ETAPAS CRONOLÓGICAS DE LA GENÉTICA

1865 (1900) -1940: **Genética de la transmisión.**

1940 – 1960: Naturaleza y propiedades del **material hereditario.**

1960 – 1975: **Mecanismos de acción génica:**
Expresión (código, transcripción, traducción) y regulación de los genes. Desarrollo.

ETAPAS CRONOLÓGICAS DE LA GENÉTICA

- 1975 – 1985: **Nueva Genética**, basada en la tecnología de los ácidos nucleicos (fragmentación, hibridación, secuenciación, amplificación).
- 1985 – 1990: **Genética inversa**: Análisis genético en dirección gen ® proteína.
- 1990 – 2012: **Transgénesis**: Plantas y animales transgénicos. Terapia génica humana.

ETAPAS CRONOLÓGICAS DE LA GENÉTICA

- 1995 – 2012: **Genómica:** Disección molecular del genoma de los organismos. **Genómica estructural, Genómica funcional, Genómica comparada, Genómica ambiental y Metagenómica, Genómica sintética**
- 1997 – 2012: **Clonación en mamíferos por transferencia de núcleos. Clonación humana reproductiva y no reproductiva.**
- 1998 – 2012: **Reprogramación nuclear. Células troncales. Terapia celular.**

GENÓMICA

“Los laboratorios genómicos serán el lugar de formación de los científicos del futuro: nueva raza de científicos preparados para capitalizar tanto la revolución de la Genética Molecular como la revolución de la computación. Ellos serán los líderes de la Biología del siglo XXI”

Victor McKusick (1992)

GENÓMICA

HIPÓTESIS DE LA SECUENCIA (Crick, 1958)

La ordenación secuencial de las bases nitrogenadas (A, T, G, C) que componen el ADN determina la secuencia de aminoácidos de la proteína que tal gen codifica y, por tanto, su especificidad funcional

GENÓMICA

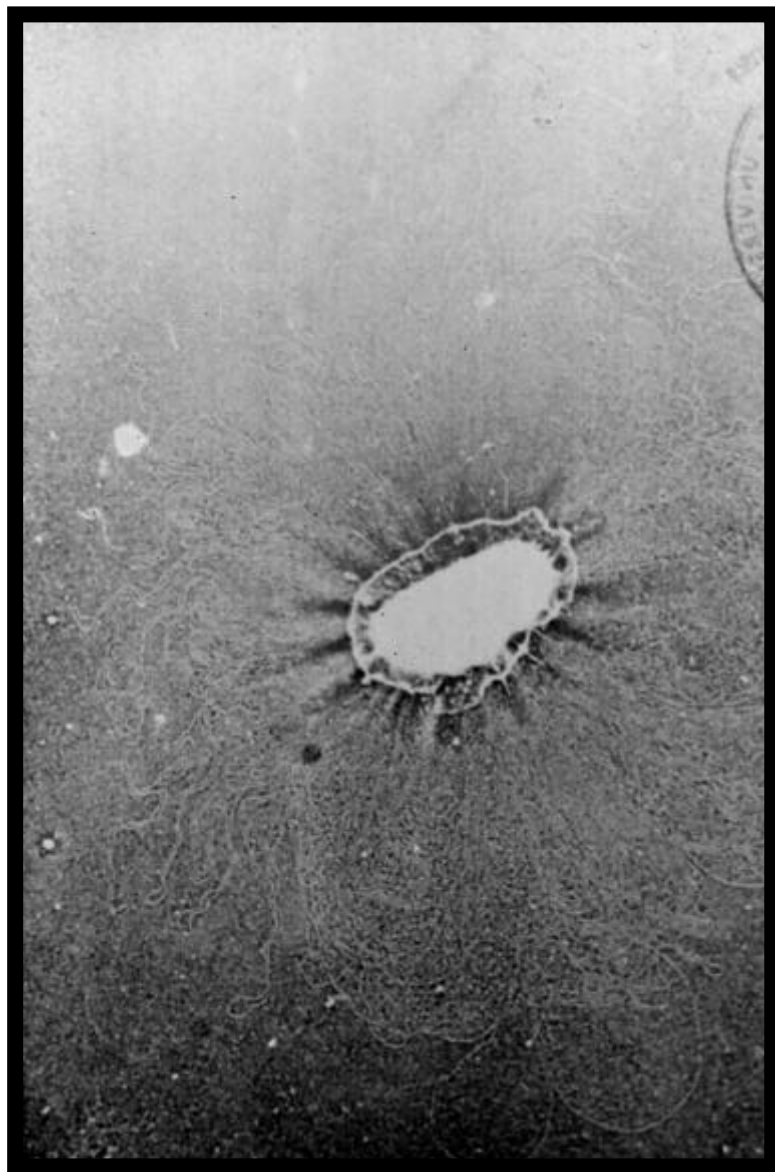
TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN

- Sanger (1975, 1977)
- Gilbert (1977)

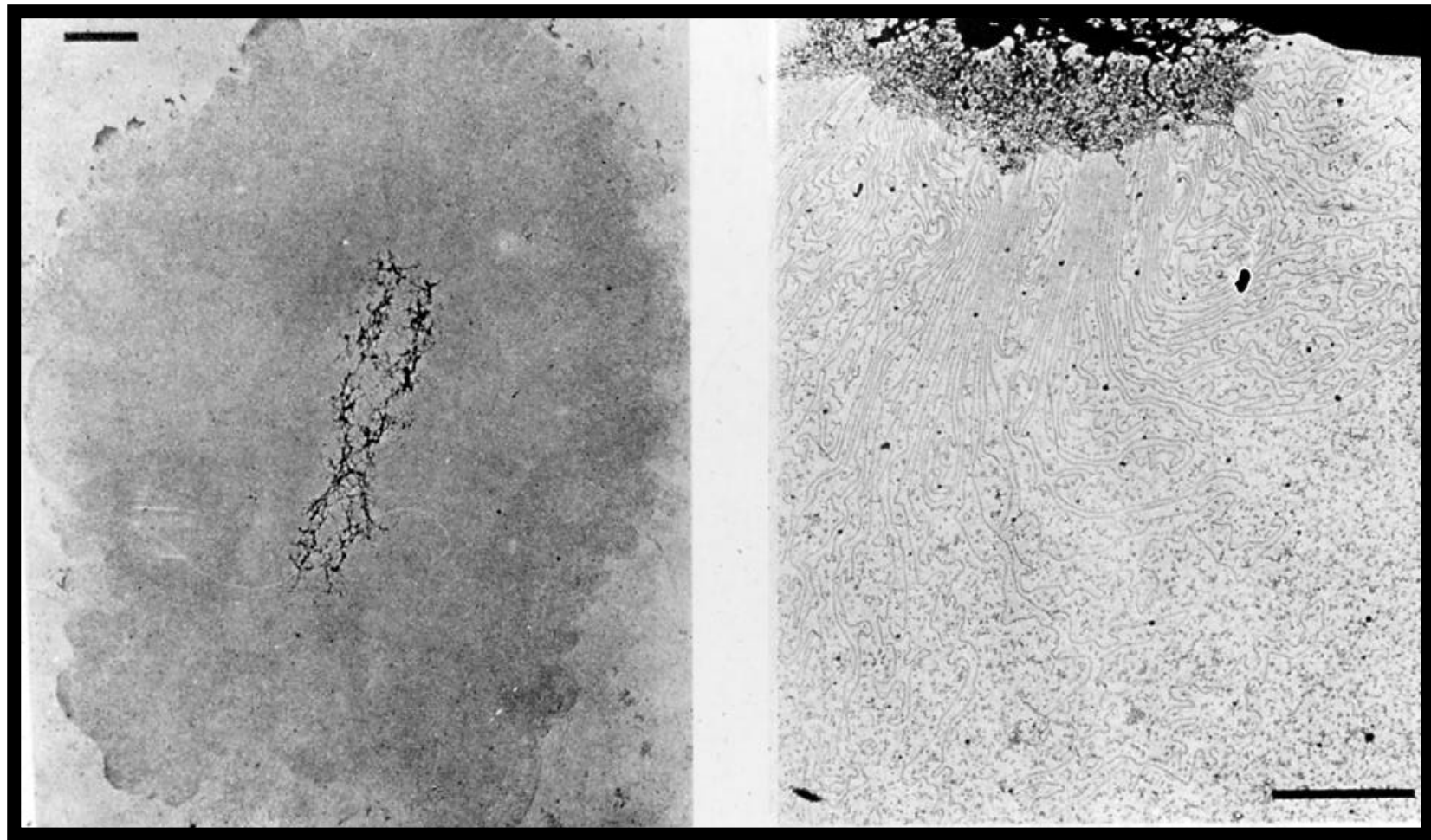
GENÓMICA: “DISECCIÓN MOLECULAR DEL GENOMA DE LOS ORGANISMOS”

- Genómica estructural
- Genómica funcional
- Genómica comparada
- Genómica ambiental y Metagenómica
- Genómica sintética







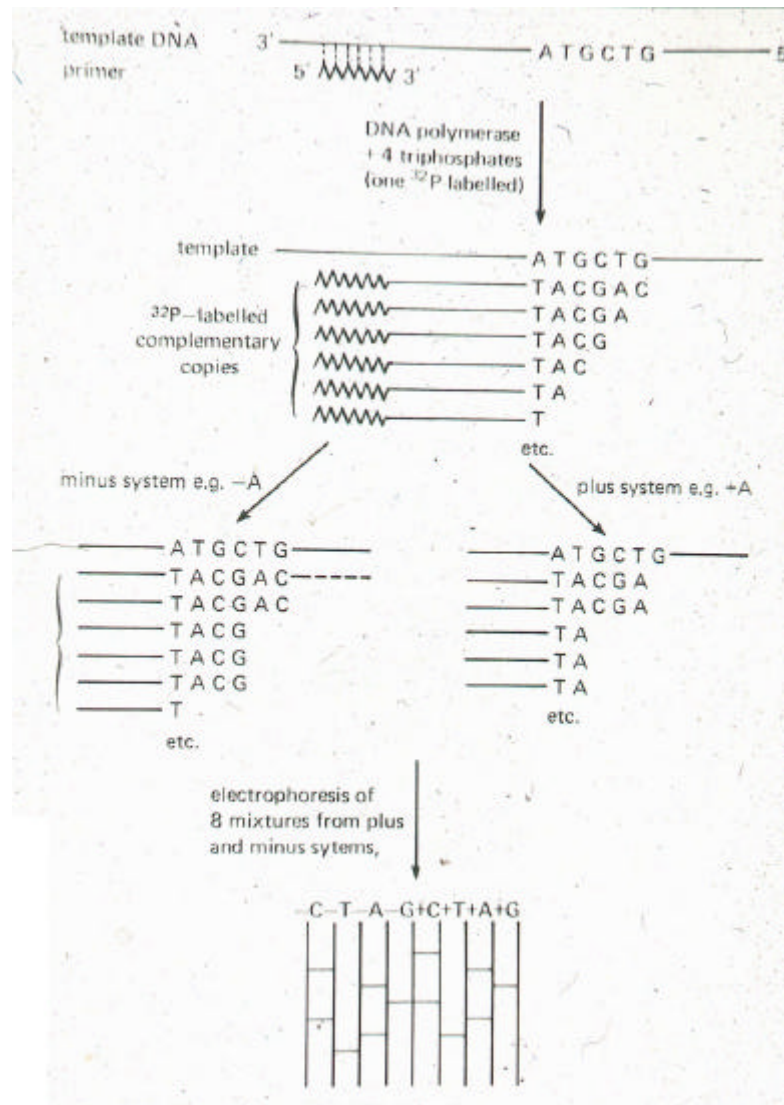


TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN

- Sanger (1975, 1977)
- Gilbert (1977)

SECUENCIACIÓN DEL ADN

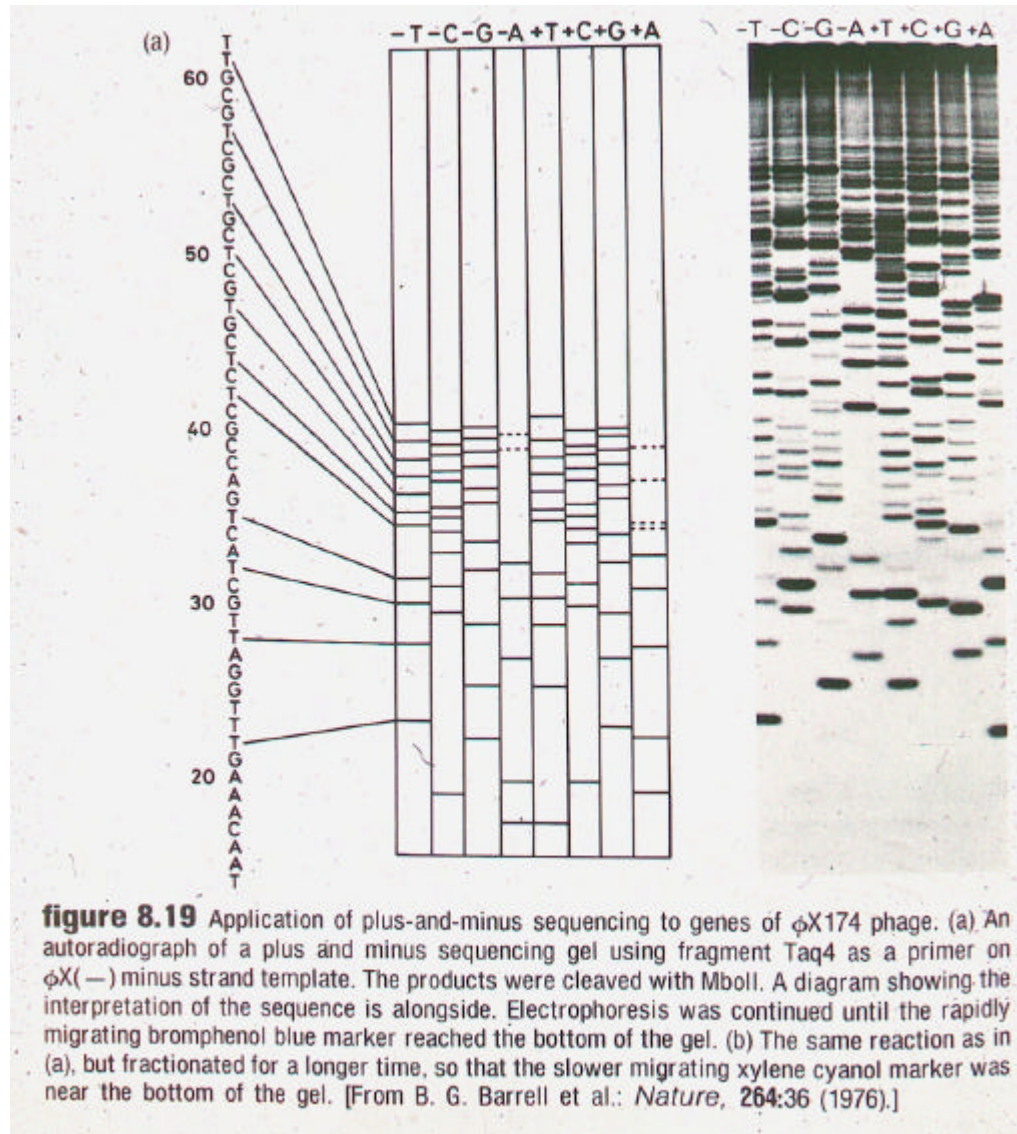
Método “menos – más” (Sanger y Coulson, 1975)



SECUENCIACIÓN DEL ADN

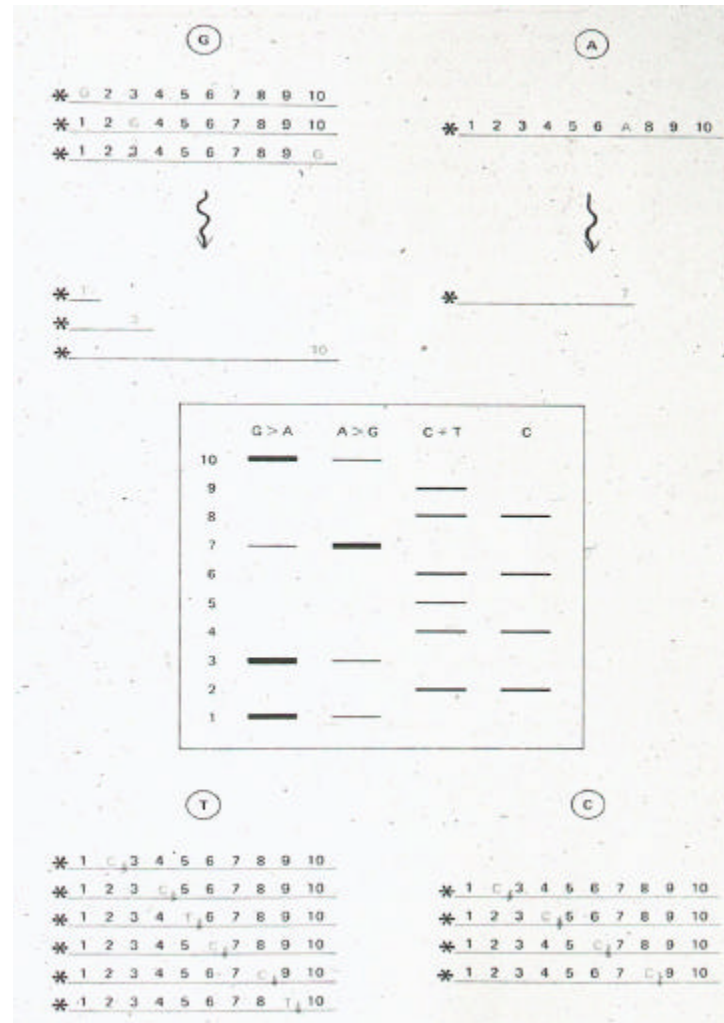
Método “menos – más” (Sanger y Coulson, 1975)

Método “menos – más” (Sanger y Coulson, 1975)



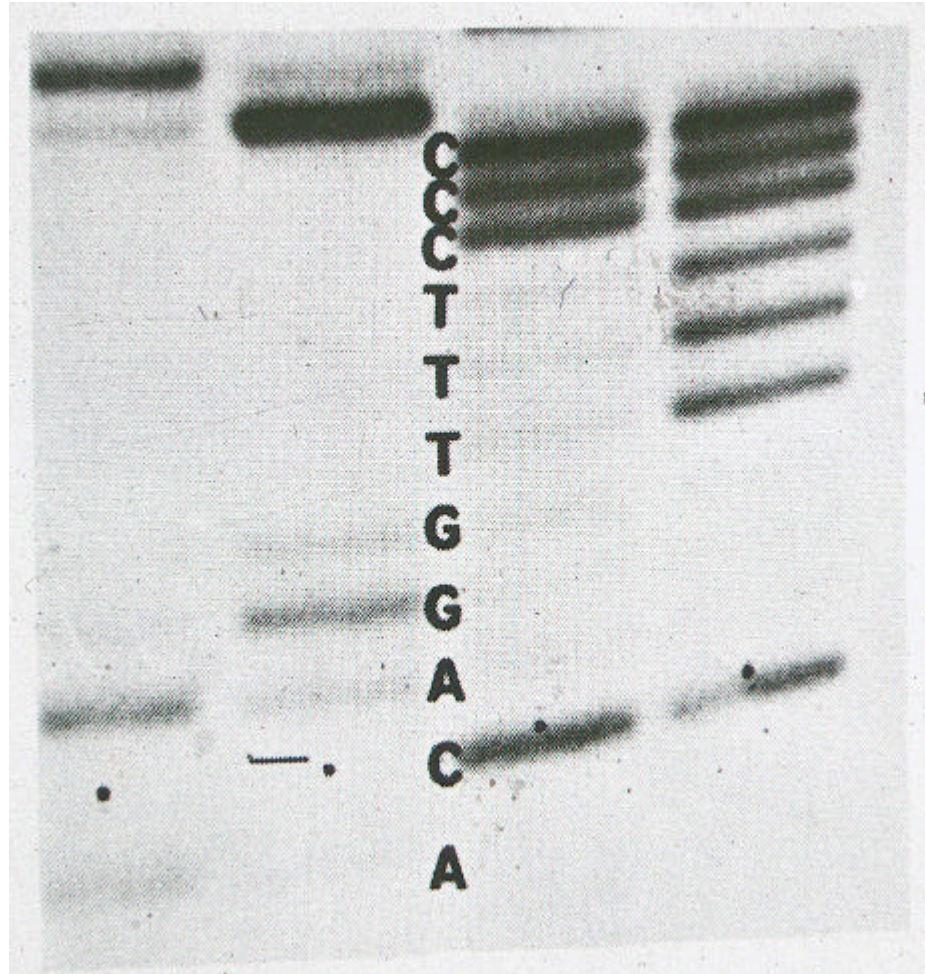
SECUENCIACIÓN DEL ADN

Método de modificación química (Maxam y Gilbert, 1977)



SECUENCIACIÓN DEL ADN

Método de modificación química (Maxam y Gilbert, 1977)



Método de modificación química (Maxam y Gilbert, 1977)

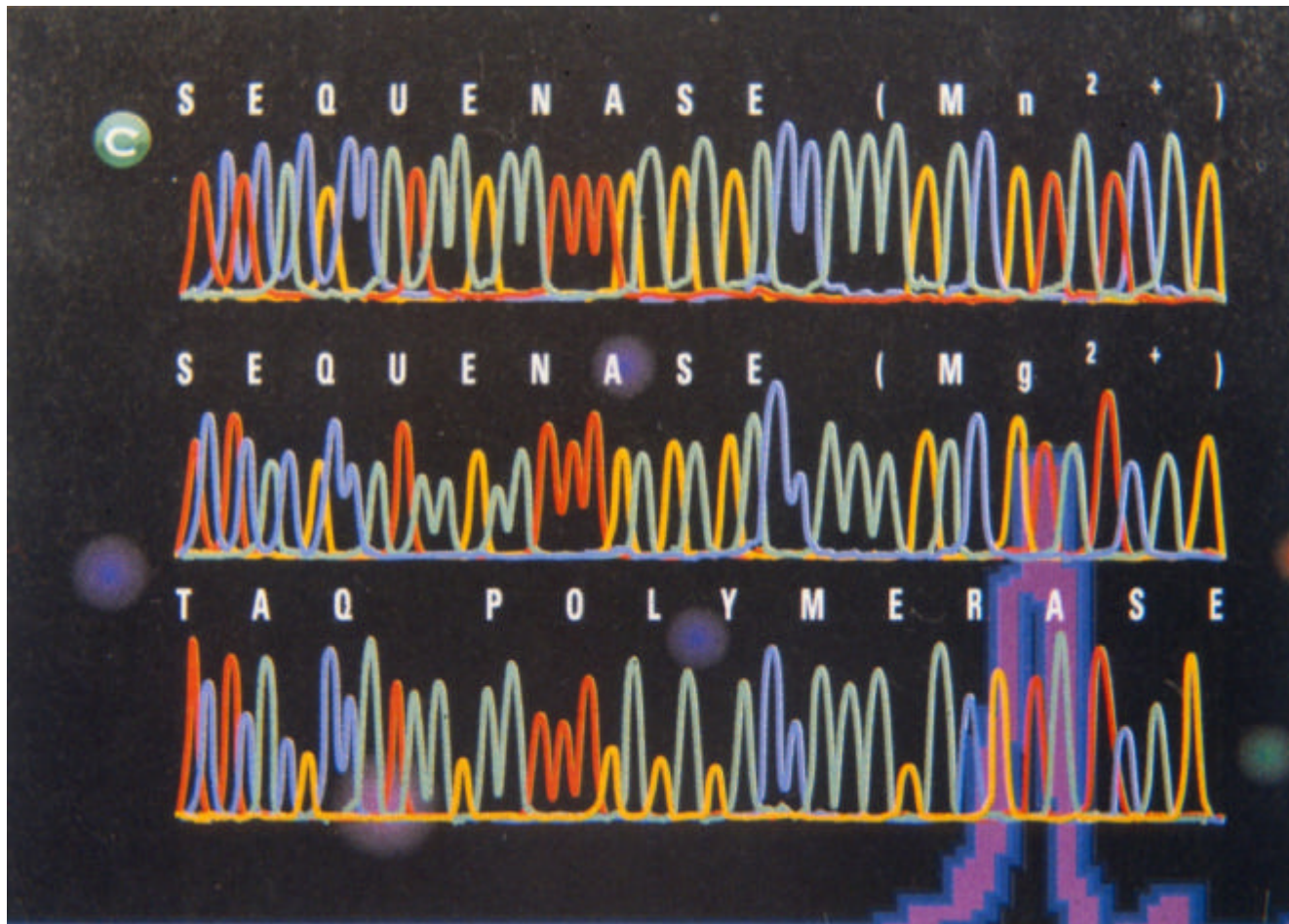


GENÓMICA: ANTECEDENTES

- **Secuenciación de genomas de virus y ADN mitocondrial**
 - **Fago FX 174**: 5.386 b (Sanger et al., 1977)
 - **ADNmt humano**: 16.569 pb (Sanger et al., 1981)
 - **Fago λ** : 48.502 pb (Sanger et al., 1982)
 - **Virus Epstein-Barr**: 172.281 pb (1984)

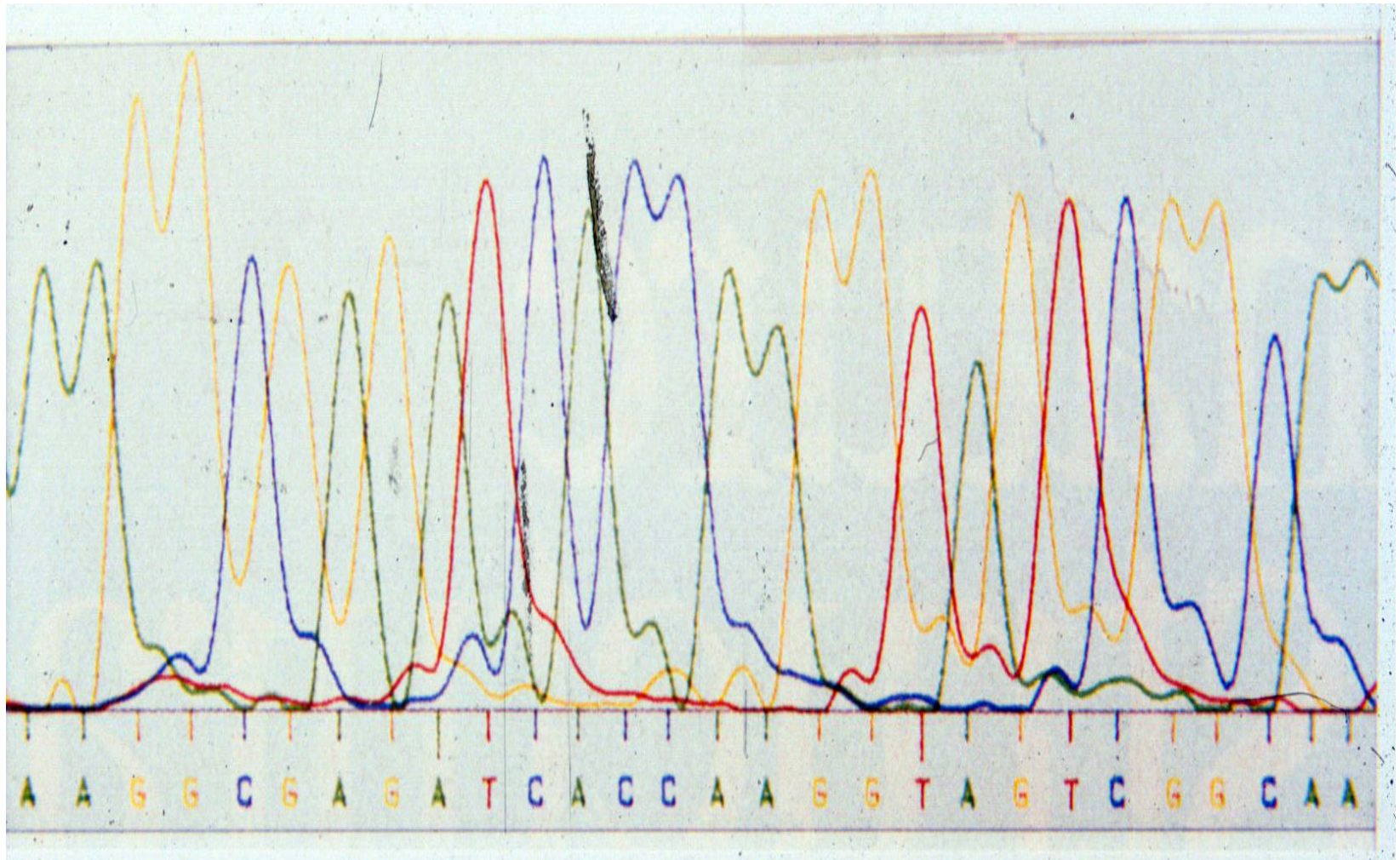
SECUENCIACIÓN AUTOMÁTICA DEL ADN

Método dideoxi (Sanger, Nicklen y Coulson, 1977)



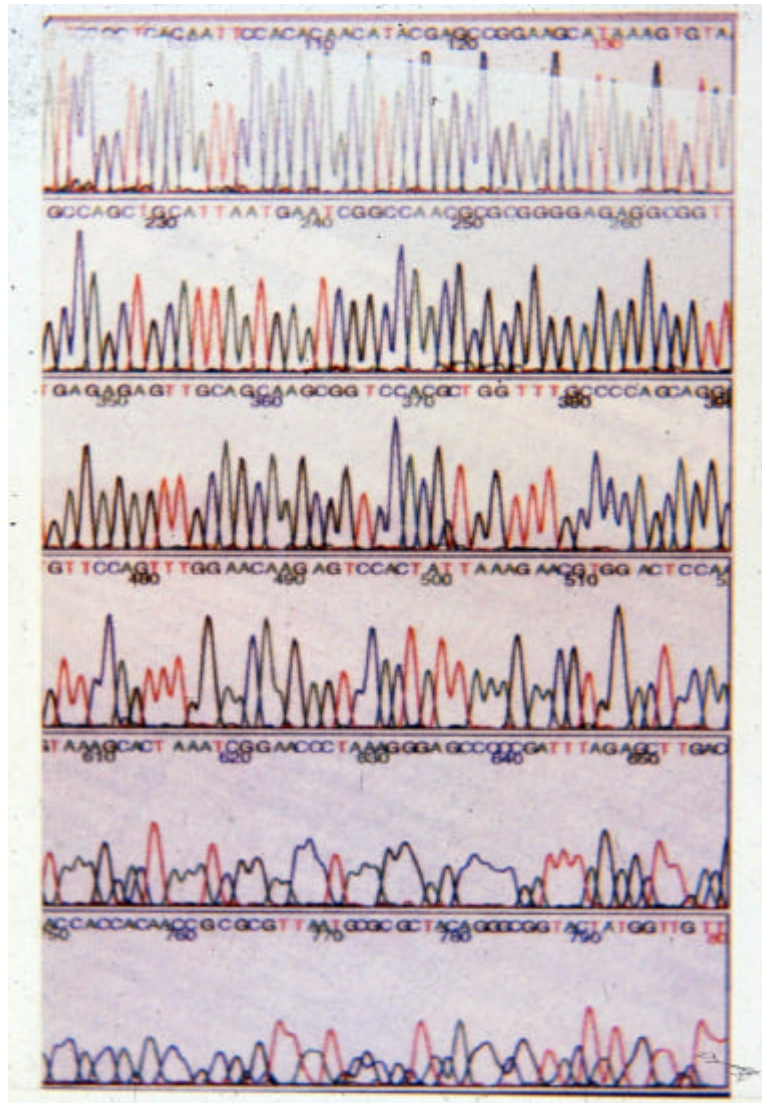
SECUENCIACIÓN AUTOMÁTICA DEL ADN

Método dideoxi (Sanger, Nicklen y Coulson, 1977)



SECUENCIACIÓN AUTOMÁTICA DEL ADN

Método dideoxi (Sanger, Nicklen y Coulson, 1977)



GENÓMICA

BACTERIAS (PRIMEROS GENOMAS SECUENCIADOS)

<i>Haemophilus influenzae</i> :	1.830.137 pb (Venter et al., 1995)
<i>Mycoplasma genitalium</i> :	580.070 pb (Venter et al., 1995)
<i>Methanococcus jannaschii</i> :	1.660.000 pb (Venter et al., 1996)
<i>Helicobacter pylori</i> :	1.667.867 pb (Venter et al., 1997)
<i>Escherichia coli</i> :	4.639.221 pb (Blattner et al., 1997)
<i>Bacillus subtilis</i> :	4.214.810 pb (Kunst et al., 1997)
<i>Treponema pallidum</i> :	1.138.006 pb (Venter et al., 1998)
etc.	

GENÓMICA

ORGANISMOS EUCARIÓTICOS SECUENCIADOS

Levadura (*Saccharomyces cerevisiae*): 12.052.000 pb (1996)

Levadura (*Schizosaccharomyces pombe*): 12.462.637 pb
(2002)

Alga unicelular Diatomea (*Thalassiosira pseudonana*): 34,5
Mpb (2004)

Hongo añublo del arroz (*Magnaporthe grisea*): 37.878.070 pb
(2005)

Arroz (*Oryza sativa* ssp. *japonica* e *indica*): 420 Mpb y 466
Mpb (2002)

Álamo negro (*Populus trichocarpa*): 485 Mpb (2006)

Vid (*Vitis vinifera*): 487 Mpb (2007)

Maíz (*Zea mays*): 2.300 Mpb (2009)

Soja (*Glycine max*): 1.100 Mpb (2010)

GENÓMICA

- Protozoo Ameba** (*Dictyostelium discoideum*): 8,1 Mpb
- Protista** (*Trichomonas vaginalis*): 160 Mpb (2007)
- Protista** (*Giardia lamblia*, parásito intestinal): 11,7 Mpb (2007)
- Gusano nematodo** (*Caenorhabditis elegans*): 97 Mpb (1998)
- Nematodo filarial parásito** (*Brugia malayi*, elephantiasis): 90 Mpb (2007)
- Insecto mosca del vinagre** (*Drosophila melanogaster*): 120 Mpb (2000)
- Insecto Drosophila** (*Drosophila pseudoobscura*): »120 Mpb (2005)
- Insecto Drosophila** (*D. sachellia*, *simulans*, *yakuba*, *erecta*, *ananassae*, *persimilis*, *willistoni*, *mojavensis*, *virilis*, *grimshavi*): »120 Mpb (2007)
- Insecto mosquito** (*Aedes aegypti*, fiebre amarilla, dengue): 1.380 Mpb (2007)
- Insecto abeja** (*Apis mellifera*): 236 Mpb (2006)
- Insecto mosquito** (*Anopheles gambiae*, malaria): 278 Mpb (2002)
- Protozoo malaria** (*Plasmodium falciparum*): 22 Mpb (2002)
- Insecto hormiga argentina** (*Linepithema humile*), **hormiga de fuego** (*Solenopsis invicta*), **hormiga roja cosechadora** (*Pogonomyrmex barbatus*): (2011)
- Crustáceo pulga de agua** (*Daphnia pulex*): 200 Mpb (2005, 2011)

GENÓMICA

GENOMAS DE VERTEBRADOS SECUENCIADOS

Pez globo japonés (*Fugu rubripes*): 365 Mpb (2002)

Pez globo (*Tetraodon nigroviridis*): 300 Mpb (2004)

Gallo rojo de la jungla (*Gallus gallus*): 1.000 Mpb
(2004)

Zarigüeya (Marsupial, *Monodelphis domestica*):
3.475 Mpb (2007)

Ornitorrinco (Monotrema, *Ornithorhynchus
anatinus*): 2.400 Mpb (2008)

GENÓMICA

GENOMAS DE MAMÍFEROS SECUENCIADOS

Ratón (*Mus musculus*): 2.500 Mpb (2002)

Rata (*Rattus norvegicus*): 2.750 Mpb (2004)

Perro (*Canis familiaris*): 2.411 Mpb (2005)

Vaca (*Bos taurus*): 2.400 Mpb (2009)

Caballo (*Equus caballus*): 2.700 Mpb (2009)

Cerdo (*Sus scrofa*): 2.700 Mpb (2009)

Chimpancé (*Pan troglodytes*): 2.843 Mpb (2005)

Macaco rhesus (*Macaca mulatta*): 2.870 Mpb (2007)

Orangután de Borneo (*Pongo pygmaeus*) **y de Sumatra**
(*P. pygmaeus abelii*): 3.080 Mpb (2011)

Hombre (*Homo sapiens*): 3.000 Mpb (90%, 2001; 99%, 2004)

GENÓMICA

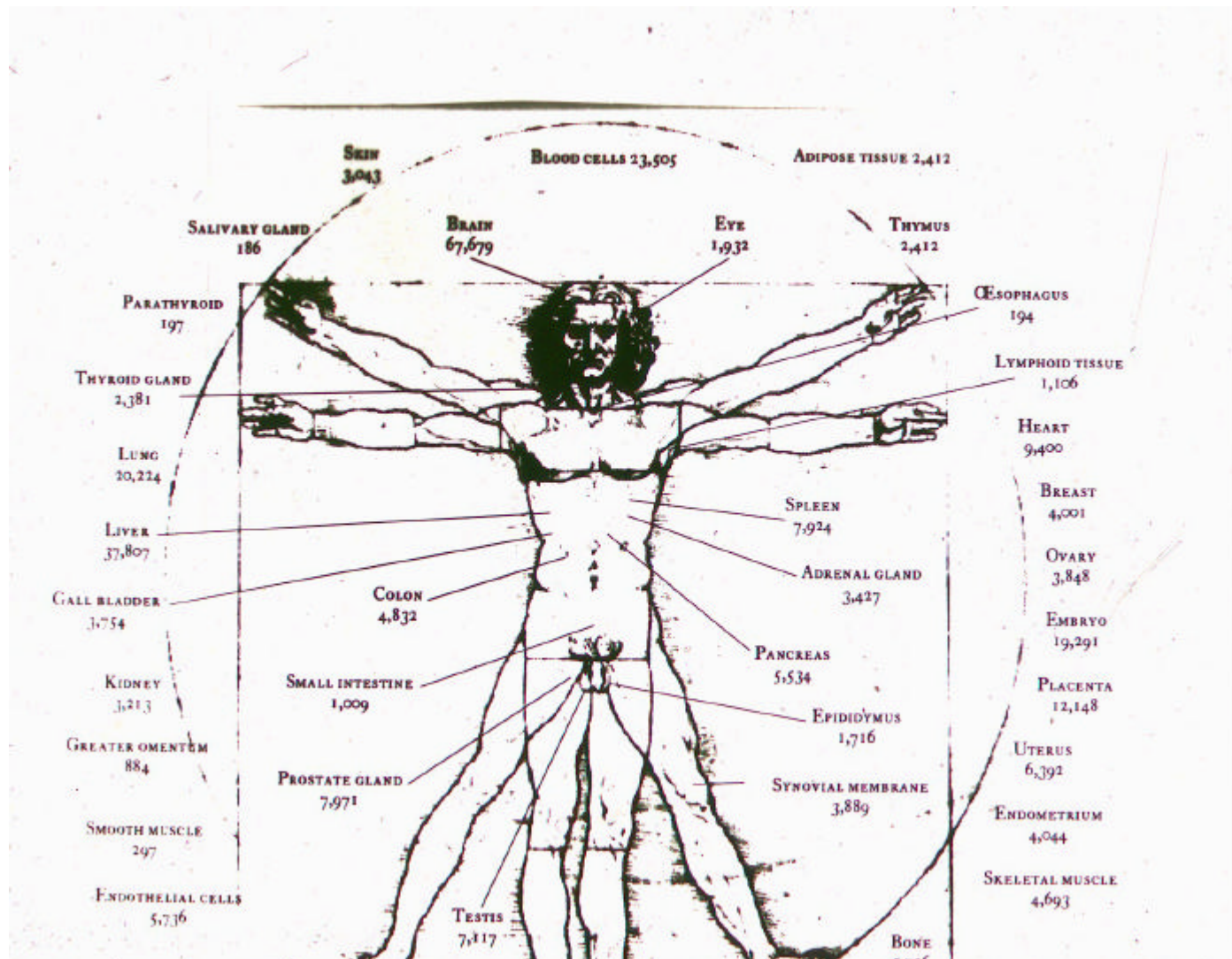
CONMEMORANDO “EL QUIJOTE”: UNA ANALOGÍA CON EL GENOMA

Analogía: letras (4 bases A, T, G, C), palabras (20 aminoácidos), frases (proteínas), libros (organismos, todos diferentes).

En los 126 capítulos de El Quijote se pueden contar un total de **1.603.948 letras** (genoma, bases). El número total de **palabras** (secuencias) es de **370.721** y entre ellas solamente **22.318** son **distintas**. De éstas, **10.906** aparecen **una sola vez** a lo largo del texto (secuencias únicas). Sin embargo, las palabras “que”, “y” y “de” son las más repetidas (**20.233, 17.788 y 17.724 veces, respectivamente**) (secuencias repetidas). Con las 50 palabras más repetidas se podría escribir la mitad de El Quijote. La **palabra más larga** es “**bienintencionadamente**” (21 letras, aparece una sola vez en el texto) (genes “mamut”, distrofina).

PROYECTO GENOMA HUMANO

Secuencias expresadas (ESTs, Venter)



EL PROYECTO GENOMA HUMANO

ASPECTOS CIENTÍFICOS

- **Antecedentes al proyecto (1984 – 1990)**
 - **Revoluciones científicas previas**
 - **Planteamiento inicial**
 - **Definición de objetivos**
 - **Lanzamiento internacional**

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

ASPECTOS CIENTÍFICOS

- **Desarrollo del proyecto (1990 – 2004)**
 - Mapas genéticos (5cM-2cM)
 - Mapas físicos (1ª y 2ª generación, baja y alta resolución)
 - Secuenciación final 2001-2004 (J.C. Venter, Celera Genomics – F. Collins, International Consortium)



EL PROYECTO GENOMA HUMANO

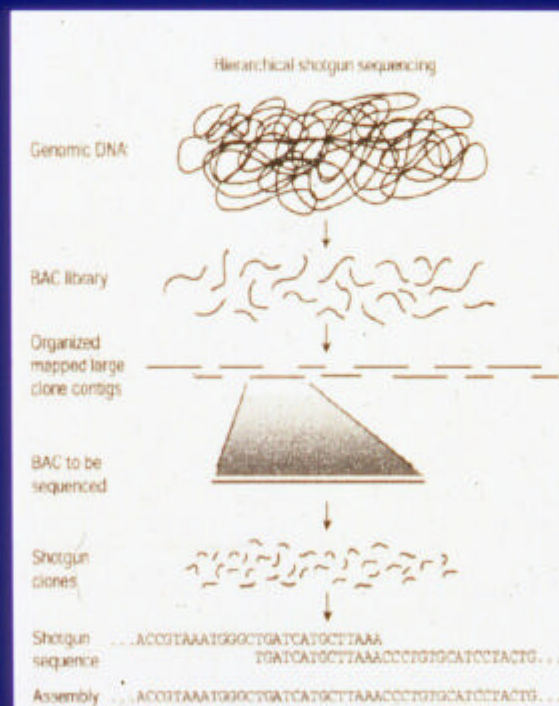
ASPECTOS CIENTÍFICOS

- **Presente**
 - Genómica funcional: Proteómica
 - Genómica comparada
 - Medicina genómica
 - Farmacogenética y Farmacogenómica

PROYECTO GENOMA HUMANO

Método “shotgun” (Venter)

METODOLOGÍA DE SECUENCIACIÓN



EL PROYECTO GENOMA HUMANO

SECUENCIACIÓN (CELERA GENOMICS, 2001)

- Secuencia de consenso de 2.910 millones de pb.
- Leído 5,11 veces el genoma.
- 26.588 genes (más 12.000 por computación).
- 50% de los genes dispersos en regiones con bajo contenido en G+C y separados por largos espacios no codificadores.
- 75% ADN intergénico, 24% intrones, 1% exones.
- Duplicaciones de grandes segmentos abundantes.
- 2,1 millones polimorfismos SNPs (1/1250 pb). Menos del 1% de los SNPs producen variaciones en las proteínas.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

SECUENCIACIÓN (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2001)

- 20 grupos investigación, 6 países
- Secuenciación del 94% del genoma
- 30.000-40.000 genes
- Cientos de genes procedentes de bacterias
- Grandes duplicaciones segmentales
- Más de 1,4 millones de SNPs

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

SECUENCIACIÓN FINAL DEL GENOMA HUMANO (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2004)

- 2.851.331 Kpb
- 99% de la eucromatina, 341 gaps (frente al 90% y 150.000 gaps de 2001, respectivamente)
- Error menor 1/100.000
- 20.000 – 25.000 genes
- Duplicaciones segmentales

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

El PGH y la Medicina

La Medicina genómica

- La Medicina predictiva
- El paciente como población
- El problema del in-paciente
- La información: ¿quién? ¿cómo? ¿cuándo?
¿a quién?

Farmacogenómica y Farmacogenética

- La Medicina personalizada
- Proyecto Genoma Cáncer

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

PROYECTO GENOMA CÁNCER

(The Cancer Genome Atlas Project, International Cancer Genome Consortium, Cancer Genome Atlas Research Network)

- ✓ 3.131 pacientes, 26 tipos diferentes de cáncer, 158 regiones genómicas afectadas de las que en 122 era desconocida su relación con el cáncer
- ✓ Comparando el ADN del genoma de cada paciente y el de sus muestras tumorales, el 75% de los genes alterados son comunes a los distintos tipos de cáncer y el 25 % son diferentes para cada tipo de cáncer (Meyerson, Lander *et al.* 2010)

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

EL PGH Y EL DERECHO

- **Privacidad: relaciones laborales y seguros de enfermedad y vida**
- **Patentes de genes humanos: El genoma humano ¿patrimonio de la humanidad?**
- **¿Sacralización del ADN humano?**

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

LA DECLARACIÓN UNIVERSAL DE LA UNESCO SOBRE EL GENOMA HUMANO Y LOS DERECHOS HUMANOS (1997)

- Artículo 1

El genoma humano es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad. En **sentido simbólico**, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

ASPECTOS ÉTICOS (Fletcher, 1990)

- **Premisas:** Éxito del PGH, los Servicios genéticos, el conocimiento genético (“es bueno querer conocer”)
- **Problemas éticos que pueden derivar del PGH**
 - Igualdad de oportunidades
 - Diagnóstico prenatal y aborto
 - Confidencialidad
 - Protección de la privacidad
 - Revelación de los datos genéticos: a quién y cómo
 - Prospección genética masiva
 - Asesoramiento genético

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

PATENTES DE GENES HUMANOS (I)

Declaración Universal de la UNESCO (1997)

Art. 1: “...En **sentido simbólico**, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad”

Art. 4: “El genoma humano en su **estado natural** no puede dar lugar a beneficios pecuniarios”

Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina (1997)

Art. 21: “El cuerpo humano y sus partes no deben ser, **como tales**, fuente de lucro”

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

Patentes de genes humanos (II)

Ley 10/2002, que modifica la Ley 11/1986 de Patentes
(incorpora al Derecho español la Directiva 98/44/CE relativa a la
protección jurídica de las invenciones biotecnológicas)

Art. 5: No podrán ser objeto de Patente:

4. El cuerpo humano, en los diferentes estadios de su constitución y desarrollo, así como el simple **descubrimiento** de uno de sus elementos, incluida la **secuencia o secuencia parcial de un gen**.

Sin embargo, un elemento aislado del cuerpo humano u obtenido de otro modo mediante un **procedimiento técnico**, incluida la **secuencia o secuencia parcial de un gen**, podrá considerarse como una **invención patentable**, aun en el caso de que la estructura de dicho elemento sea idéntica a la de un elemento natural.

La **aplicación** industrial de una secuencia total o parcial de un gen deberá figurar explícitamente en la solicitud de patente.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

Patentes de genes humanos (III)

Patentes de secuencias de ADN humano registradas entre 1981 y 1995 (Thomas et al., 1996)

Total 1.175 (3 sec./pat)	{	76% sector privado (213 compañías USA y Japón)	
		17% instituciones públicas (la mayoría USA)	
		7% individual	
EPO = 50%	{	40% propiedad USA	
		36% propiedad Japón	(80% públ , 20% priv)
		24% propiedad Europa	
USPO = 16%	{	(59% públicas, 41% privadas, casi todas USA)	
JPO = 34%			

Compañías privadas: USA (pequeñas, muchas patentes; grandes, pocas patentes), EUROPA (grandes, muchas; pequeñas, pocas)

GENÓMICA

GENÓMICA: “DISECCIÓN MOLECULAR DEL GENOMA DE LOS ORGANISMOS”

- Genómica estructural
- Genómica funcional
- Genómica comparada
- Genómica ambiental y Metagenómica
- Genómica sintética

GENÓMICA

**Genómica ambiental y Metagenómica
(J. Craig Venter, Institute for Biological Energy
Alternatives)**

- **Proyecto Genoma Océano**
- **Proyecto Genoma Aire**
- **Proyecto Genoma Suelo**

GENÓMICA SINTÉTICA

(“Seréis como dioses” Gn 3,5)

- **Genómica sintética:** Síntesis artificial de genomas con la intención de producir nuevas formas de vida
- **1999, J. Craig Venter y col.:**
Juego esencial mínimo de genes y genoma mínimo en *Mycoplasma genitalium* 580 kpb (de 480 genes más de 130 son prescindibles, mutagénesis global mediante transposones)
- **2006-2007, Venter (Synthetic Genomics Inc.): Patente** USPO, “juego mínimo de genes que codifican para proteínas que proporcionan la información requerida para la replicación de un organismo vivo libre en un medio de cultivo bacteriano enriquecido”

GENÓMICA SINTÉTICA

(“Seréis como dioses” Gn 3,5)

- **2007, Venter y col.: Trasplante de genomas**, cambiar una especie en otra (*Mycoplasma capricolum* ® *M. mycoides*)
- **2008, Venter (J. Craig Venter Institute): Síntesis química** de un **genoma bacteriano** completo (*Mycoplasma genitalium*, 582.979 pb) (*Mycoplasma laboratorium*)
- **2010, Venter y col.: Síntesis del genoma *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0 (1,08 Mpb)**. Ensamblaje de casetes de 1.080 pb con extremos solapantes de 80 pb; intermedios de 10 kb y de 100 kb). Transferencia a *M. capricolum* ? *M. mycoides* capaces de autoreplicación: **célula sintética**
- **Aplicaciones biotecnológicas:** Hacia “el **primer organismo de los mil millones de dólares**” (Venter): biocarburos (hidrógeno, etanol, capturar CO₂, tóxicos...)



GENÉTICA Y BIOÉTICA: UN DIÁLOGO INTERDISCIPLINAR

Marshall W. Nirenberg (1927-2010) Will society be prepared? *Science*, 157:425-633, 1967

“...el hombre puede ser capaz de programar sus propias células con información sintética mucho antes de que pueda valorar adecuadamente las consecuencias a largo plazo de tales alteraciones, mucho antes de que sea capaz de formular metas y mucho antes de que pueda resolver los problemas éticos y morales que surgirán. Cuando el hombre llegue a ser capaz de dar instrucciones a sus propias células deberá contenerse de hacerlo hasta que tenga la clarividencia suficiente para usar su conocimiento en beneficio de la humanidad.”