

El genoma y los genes: empecemos por el principio

El conocimiento acerca de la naturaleza del material genético ha experimentado un tremendo avance en las últimas décadas. Ahora conocemos cómo se almacena, cómo se transmite de generación en generación y cómo los errores en este material pueden causar un gran número de enfermedades. Esta comprensión de los principios genéticos y médicos es, en gran medida, la que ha alentado a los científicos a considerar el tratamiento de las enfermedades genéticas interviniendo directamente en los genes.

Pero vayamos paso a paso. El propósito de este capítulo es proporcionar información suficiente como para entender los principios básicos que guían el desarrollo de la terapia génica y para valorar los continuos avances que se están produciendo en este campo. No se trata de realizar una descripción en profundidad de los mecanismos genéticos y biotecnológicos, sino de situar al lector en posición de entender los hechos presentes y las posibilidades futuras de la terapia génica, que se explicarán en los capítulos siguientes.

Qué es la información genética

Todos los seres vivos tenemos unas características propias y nuestro organismo realiza una serie de funciones necesarias para la vida. El *genoma*, o material genético, es la estructura que contiene la información necesaria para que seamos como somos y podamos realizar esas funciones, es decir, datos que condicionan desde nuestras características físicas hasta las reacciones químicas que tienen lugar en nuestro organismo y, en cierta medida, nuestra inteligencia (capacidades cognitivas) y personalidad. Esta información pasa de una generación a la siguiente, de modo que la nuestra la hemos heredado de nuestros progenitores, y estos de los suyos. La información genética, compuesta en los seres humanos por alrededor de 20.000 “mensajes” o unidades de información llamadas *genes*, está contenida en prácticamente todas las células de cada organismo (y ¡tenemos billones!), la misma información en cada una de ellas.

El material genético está hecho de ADN (siglas de ácido desoxirribonucleico). El ADN forma cadenas muy largas que han de empaquetarse de forma muy compacta para caber dentro del centro de control de cada célula: el núcleo. Al empaquetarse conjuntamente con otras moléculas como las proteínas, el ADN forma unas estructuras llamadas *cromosomas*. En concreto, cada célula humana contiene 23 pares de cromosomas, 46 en total. De ellos, 22 pares reciben el nombre de *autosomas* y se numeran del 1 al 22 según su tamaño, de mayor a menor. El último par es el de los cromosomas sexuales: XX en el caso de las mujeres y XY para los varones. Un miembro de cada par se hereda de la madre (a través del óvulo) y el otro del padre (a través del espermatozoide) en una combinación única, ya

que nuestro ADN resulta de la combinación del ADN de cada progenitor, que previamente se mezcla y reorganiza de forma similar a dos tacos de cartas que se barajan juntos para producir una combinación nueva y única, y por tanto, un ser humano nuevo y único. La única excepción a esto la constituyen los gemelos idénticos, procedentes de un único cigoto.

Los cromosomas, por tanto, están compuestos por largas cadenas de ADN que contienen muchos genes, unos a continuación de otros, y están enrolladas de forma similar a una madeja de hilo. Y como tenemos los cromosomas por pares, tendremos al menos dos copias de cada uno de los genes, situadas en la misma posición en cada cromosoma del par, excepto para los genes que están en los cromosomas sexuales. Este par de copias de los genes se denominan *alelos*. Pero los genes constituyen solamente el 2% de nuestro genoma (*ADN codificante*); del resto hasta hace poco se pensaba que no contenía información (de hecho se le llamaba *ADN basura*), aunque recientemente se ha visto que sirve, en gran parte, para funciones de control.

Para qué sirve esta información

El ADN contiene la información genética utilizando un lenguaje químico llamado *código genético*, que es igual para todos los seres vivos, y es similar a un “libro de recetas” que usa el organismo para fabricar proteínas y controlar el funcionamiento de los genes. Este código usa únicamente cuatro “letras” (o *bases nitrogenadas*): A, T, G y C, correspondientes al nombre de las unidades estructurales adenina, timina, guanina y citosina. Esas letras se agrupan de tres

en tres para formar “palabras” (*tripletes* o *codones*). A su vez, cada “palabra” lleva la información (decimos que *codifica*) para un aminoácido, que es la unidad básica (los “ladrillos”) de que se componen las proteínas. De esta forma, la secuencia de “palabras” de cada gen permite a las células colocar los aminoácidos en el orden correcto para formar cada proteína. La información genética contiene también instrucciones para indicar dónde empieza una proteína y dónde acaba.

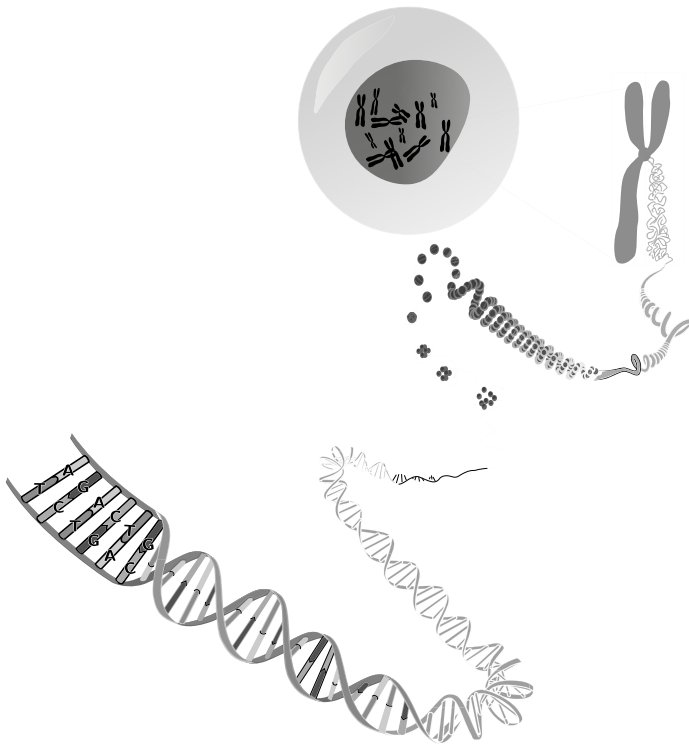
La estructura más frecuente del ADN consiste en dos largas cadenas de las cuatro “letras” básicas, que se encuentran enfrentadas (emparejadas) y enrolladas formando una doble hélice, que se empaqueta de forma muy compacta, dando lugar a los cromosomas (figura 1). Existen unas reglas muy estrictas que rigen el emparejamiento de esas “letras”, de forma que la A solo puede enfrentarse a la T, y la G solo a la C, y viceversa. En total tenemos unos 3.000 millones de pares de bases en el genoma humano, en un filamento que mide aproximadamente dos metros y se empaqueta en el núcleo de las células.

De igual forma que el ADN, las proteínas son estructuras lineales, formadas por cadenas de aminoácidos dispuestos uno detrás de otro. Las proteínas de los seres humanos están formadas por veinte aminoácidos diferentes; cada uno de ellos se corresponde con una o varias “palabras” diferentes. Una vez que se ha producido, la estructura lineal de las proteínas se pliega y adopta una forma tridimensional específica que viene determinada por la secuencia de aminoácidos que contiene. La configuración tridimensional de una proteína es esencial para su correcto funcionamiento, de ahí que si se producen cambios en la secuencia de “letras” de un gen, que conlleven cambios

en la secuencia de aminoácidos de la proteína, se puedan derivar cambios en su estructura que afecten seriamente a su función.

FIGURA 1

Estructura del ADN. Los pares de bases de cada cadena se emparejan entre sí para formar la doble hélice, que se enrosca sobre sí misma para empaquetarse de forma muy compacta en los cromosomas, localizados en el núcleo de las células.



FUENTE: TOMADA DE [HTTP://PIXABAY.COM/ES/GEN%C3%A9tica-cromosomas-arn-adn-156404/](http://pixabay.com/es/gen%C3%A9tica-cromosomas-arn-adn-156404/); LICENCIA CREATIVE COMMONS.

Y son las proteínas las principales responsables de realizar las funciones que las células y los organismos precisan

para su crecimiento, desarrollo y el mantenimiento de la salud. Así, algunas tienen como función llevar a cabo reacciones químicas (como la digestión de los alimentos), otras forman estructuras corporales (como el colágeno de la piel o la queratina del pelo) y otras participan en la comunicación entre las células y sistemas del cuerpo (como algunas hormonas).

Pero para que las células puedan fabricar las proteínas la información de los genes se ha de trasladar desde el núcleo, donde está el ADN, hasta el citoplasma, donde se encuentra la maquinaria celular de síntesis de proteínas. Para ello la información de cada gen se copia en una molécula similar al ADN denominada ARN (siglas de ácido ribonucleico) mensajero, pero que se compone de una única cadena. Este proceso de síntesis del ARN mensajero para copiar la información del gen se llama *transcripción*. Debido a que el ADN se encuentra altamente empaquetado en el núcleo, para que la información de los genes pueda ser copiada al ARN mensajero primero se debe descompactar, para permitir el acceso a toda la maquinaria celular que realiza la copia. Las zonas del material genético que contienen genes que la célula necesita con frecuencia se encuentran menos empaquetadas y se denominan *eucromatina*, a diferencia de las zonas más compactas, que se copian con menor frecuencia, denominadas *heterocromatina*. La transcripción de cada gen se inicia y se regula en una región del gen llamada *promotor*, que contiene la información necesaria para activar o desactivar el gen que regula.

El ARN mensajero está también formado por secuencias de “letras” que se agrupan de tres en tres para formar “palabras”, siendo así una copia fiel del gen. De esta forma, la función del ARN mensajero consiste en llevar una

copia del gen al citoplasma para que allí se pueda fabricar la proteína correspondiente, mediante un proceso que se denomina *traducción*: el gen es la información original, el ARN mensajero es la copia y la proteína es el producto final que realizará la función.

Pero la información que codifica para una proteína no está colocada de forma continua en el gen, sino que se alternan en su secuencia segmentos que contienen información (*exones*) con otros segmentos no codificantes (*intrones*). Una vez que se ha sintetizado el ARN mensajero como copia fiel del gen, habrá de experimentar un proceso de maduración durante el cual se eliminarán los fragmentos que no contienen información mediante un mecanismo de corte y empalme de su secuencia, con el que se consigue que los exones queden colocados uno a continuación del otro, conteniendo la información completa y sin interrupciones para la síntesis de la proteína.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la localización de los genes concretos en los cromosomas y de la secuencia de “letras” que compone cada gen. Sin embargo, todavía nos queda mucho por conocer acerca de la función de la información contenida en muchos de ellos, para qué sirve el ADN “basura” o cómo nuestro medio ambiente puede regular la expresión de esa información.

Variaciones en la información genética

Cada uno de nosotros tenemos pequeñas diferencias en la secuencia de “letras” de nuestra información genética y eso es lo que nos hace únicos. La mayoría de esas variaciones

no tienen efecto o bien producen modificaciones inocuas, como el color de ojos o el grupo sanguíneo.

Pero a veces las variaciones hacen que la información contenida en un gen no sea correcta, por lo que no será válida para producir una proteína, o bien la proteína que se produce no funcionará adecuadamente. Como consecuencia de ello, se puede generar un problema en el desarrollo y funcionamiento de algún sistema u órgano del cuerpo y resultar en una enfermedad genética, que puede tener muy distinta gravedad: desde padecimientos de importancia menor, como el daltonismo (dificultad para distinguir los colores), hasta otros incompatibles con la vida, como ciertas inmunodeficiencias. Estas variaciones en la información genética se denominan *mutaciones*.

Las enfermedades genéticas se clasifican, en un sentido amplio, en aquellas causadas por una mutación dominante y las causadas por una mutación recesiva. Veamos qué significa esto y qué consecuencias tiene. Cada persona tiene al menos dos copias de cada gen, dos alelos, procedente cada uno de ellos de un progenitor (excepto, recordemos, los genes situados en los cromosomas sexuales). Estos alelos pueden ser versiones iguales o diferentes del gen. Cuando las dos versiones son iguales decimos que el individuo es *homocigoto* para ese gen, y cuando son diferentes decimos que es *heterocigoto*.

Si el organismo que tiene una de las copias de un gen mutada puede todavía funcionar únicamente con la copia no afectada por la mutación se trataría de una mutación *recesiva* (queda oculta). La mutación en cuestión no tendría consecuencias para la salud de la persona, y se le denomina *portadora* de la copia defectuosa. De hecho, aunque cada persona nace con varios de sus 20.000 genes afectados por

mutaciones recesivas (probablemente al menos diez), las copias correctas de esos genes nos protegen de los efectos adversos.

Un ejemplo de ello es el caso de la anemia falciforme, enfermedad grave producida por un defecto en la producción de la proteína beta-globina, que forma parte de la hemoglobina de los glóbulos rojos de la sangre y se encarga de transportar el oxígeno a todas las células del organismo. Ese defecto es consecuencia de una mutación en el gen de la beta-globina, que conlleva un cambio en el sexto aminoácido de la proteína y hace que no sea efectiva. El nombre de la patología se debe a la forma de hoz que adoptan los glóbulos rojos que portan beta-globina defectuosa. En una persona heterocigota para este gen (que tiene un gen normal y otro con la mutación) se fabricarán tanto la proteína normal como la defectuosa, de forma que hay disponible suficiente proteína normal como para que clínicamente no se manifieste la anemia. Sin embargo, si una persona es homocigota, es decir, hereda ambas copias del gen mutadas, entonces se desarrollará anemia falciforme como consecuencia de la ausencia total de beta-globina normal. Por tanto, para que las mutaciones recesivas sean causantes de enfermedad es necesario heredar ambas copias del gen mutado.

Por el contrario, si el organismo requiere que las dos copias del gen sean correctas para realizar la función correspondiente, entonces hablamos de una mutación *dominante*. En este caso, la herencia de una única copia del gen mutado implica generalmente el desarrollo de la enfermedad. El clásico ejemplo de este tipo de herencia dominante es la corea de Huntington, más conocida tras el diagnóstico de esta enfermedad en Woody Guthrie, el famoso músico

de folk americano. La corea de Huntington es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso, devastadora y fatal. Se produce como consecuencia de una mutación en el gen de la huntingtina, proteína cuya función no se conoce por completo todavía, aunque sí se sabe que la realiza en las terminaciones nerviosas. Esta dolencia habitualmente no se manifiesta hasta la tercera o cuarta década de la vida, lo que supone que, cuando se produce el diagnóstico, es posible que el paciente ya haya tenido descendencia y le haya traspasado la copia del gen mutado.

En el caso de genes que se sitúan en el cromosoma X, los efectos de las mutaciones son diferentes en mujeres que en varones. Debido a que los varones tienen solo un cromosoma X, las mutaciones en la mayoría de los genes situados en este cromosoma no pueden ser compensadas por la presencia de una copia normal del gen, como sucedería en las mujeres, ya que estas tienen dos copias. Por lo tanto, los varones sufren más enfermedades genéticas causadas por genes del cromosoma X que las mujeres.

En las mujeres el exceso de información genética del cromosoma X se compensa inactivando uno de los dos cromosomas presentes en las células del organismo, de forma que solo uno de ellos es funcional. Esta inactivación se realiza al azar, por lo que las probabilidades de ser inactivado son las mismas para ambos cromosomas X. Así, en una mujer, un defecto o mutación en un gen situado en uno de los dos cromosomas X habitualmente no da lugar a una enfermedad, ya que este gen se compensa con el gen correcto del otro cromosoma, que estará activo al menos en algunas células de su organismo.