

A 10 años de un anuncio histórico

AITOR CASTILLO¹

El 26 de junio de 2000, flanqueados por Bill Clinton y Tony Blair, Craig Venter (de la compañía Celera Genomics) y Francis Collins (del Instituto Nacional de Salud de EE UU) anunciaron al mundo, a través de una conferencia televisada en la Casa Blanca, el completamiento de la secuencia genética del ser humano. Ambos, por entonces rivales, habían logrado un empate al final de la carrera, pues uno representaba al esfuerzo privado y el otro al financiamiento público.

Hoy, a diez años de aquel histórico anuncio, la pregunta que se hacen los científicos es si los beneficios han alcanzado a la salud humana y yo me pregunto si en algo se ha favorecido a la psiquiatría. Desde ya se puede responder que el progreso ha sido limitado, particularmente centrado en el desarrollo de algunos fármacos para atacar defectos genéticos identificados en algunos tipos de cánceres y en algunas raras enfermedades hereditarias. En otras palabras, el consenso es que el Proyecto Genoma Humano no se ha trasladado en beneficios para el cuidado de la salud de la mayoría de las personas.

A partir del primer borrador del Genoma Humano se conoció que el hombre tiene alrededor de 21 000 genes que codifican proteínas, muchos menos de los 100 000 que se habían calculado previamente y, ciertamente, los investigadores ahora han identificado a varios de ellos. Sin embargo, paralelamente, se ha hecho evidente que el asunto es mucho más complejo de lo que se creía, pues han saltado a la palestra una serie de elementos moleculares que cumplen una función importante en la fabricación de ARN o tienen papeles regulatorios sin llegar a codificar proteínas. En relación con estos descubrimientos, se ha implementado el

proyecto colaborativo llamado ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements), que permite saber que entre el 74% y 93% del ADN es transcrito a ARN, quedando una porción de ADN no-codificadora. Es notorio que todavía la ciencia no logra entender cómo los genes se activan o desactivan, dada la presencia de estos “exóticos reguladores,” como los llama Joshua Plotkin, un biólogo matemático de la Universidad de Pensilvania.

Desde el punto de vista de las aplicaciones médicas, los estudios de asociación amplia del genoma (Genome-Wide Association Studies) han revelado un gran número de genes que confieren riesgos para desarrollar enfermedades comunes como diabetes o cánceres. Tal vez, en el largo plazo, se logrará desarrollar fármacos específicos basados en el conocimiento detallado de la etiopatogenia de las enfermedades. Como ejemplo actual, se pueden citar a trastuzumab, imatinib, gefitinib y erlotinib, para el tratamiento del cáncer, y la identificación de cientos de blancos terapéuticos para docenas de otras enfermedades. Algo, aún más sorprendente, es el secuenciamiento de las genomas de millones de microbios que pueblan nuestro organismo.

Para la psiquiatría, los avances son más lentos y distantes. Apenas se están empezando a identificar algunos genes candidatos aparentemente asociados a enfermedades mentales como autismo y trastornos bipolares, entre los que se encuentran DISC-1, KIS, NRG-1, CHL-1, NEU-1 y CAPON. Además, también han surgido evidencias de la relación de polimorfismos en ciertos genes, particularmente asociados a los sistemas de neurotransmisores clásicos, como serotonina, noradrenalina, dopamina y glutamato, a algunas neurotrofinas, como BDNF, y a enzimas, como MAO y CYP450. Afortunadamente, ya es posible, con los avances combinados de la microscopía y la genética, observar

1. Profesor principal, Departamento Académico de Psiquiatría, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

el comportamiento individual de las neuronas cuando los genes se activan o desactivan a través de todo el cerebro de modelos animales, como el ratón, lo que lleva los estudios a niveles impresionantes de detalles moleculares.

En psiquiatría, hay que tener en cuenta las complicadas interacciones gen-ambiente y el hecho de que los genomas de los individuos varían entre sí en un 1% a 3%. Ya se empieza a hablar de que solo unas cuantas pruebas genéticas que se están desarrollando despertarán preocupaciones vinculadas con la privacidad o intimidad de las personas y serán, justamente, las que tienen que ver con los rasgos conductuales y enfermedades psiquiátricas, como lo plantea Hamid Bolouri, en su libro 'Personal Genomics and Personalized Medicine'.

Paso a paso, se han ido acumulando evidencias sobre cambios cuantitativos en pequeñas regiones cromosómicas, llamados 'variantes en el número de copias' (copy-number variants), que aumentan significativamente el riesgo de esquizofrenia y autismo. Los investigadores están encontrando que muchas de estas mismas mutaciones incrementan el riesgo de padecer muchas enfermedades mentales, lo que sugiere que los daños en el neurodesarrollo se pueden manifestar de manera diferente de un individuo a otro. Como señala Kevin Mitchell (Nature 2010;464:1107), con el entendimiento de los efectos de las mutaciones, será posible considerar el genoma completo de cada persona en el estudio de la etiología de las enfermedades psiquiátricas.