

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/386049582>

SINFONÍA DE LOS GENES El fascinante mundo del ADN, los genes y el genoma

Book · May 2023

CITATION

1

READS

16

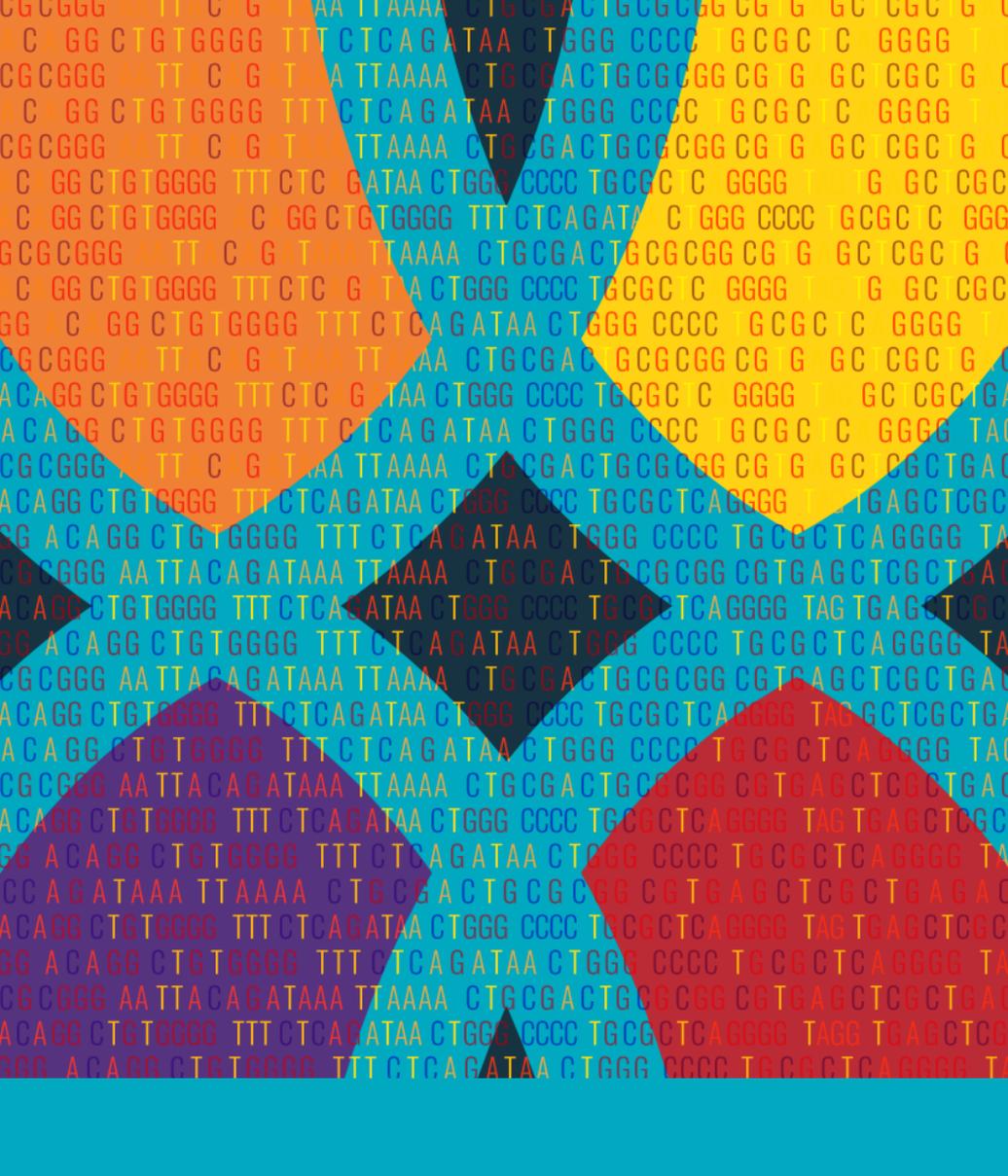
1 author:



Cesar Paz-y-Miño
Universidad UTE

244 PUBLICATIONS 2,837 CITATIONS

SEE PROFILE



SINFONÍA DE LOS GENES

El fascinante mundo del ADN,
los genes y el genoma

César Paz-y-Miño

SINFONÍA DE LOS GENES

El fascinante mundo del ADN, los genes y el genoma

ISBN

978-9942-843-23-4

Autor

César Paz-y-Miño. MD. MSc. DR.

Médico especialista en Genética y Genética Molecular Humana. Master en Biología de las Enfermedades Infecciosas. Doctor en Biología. Investigador de la Facultad de Ciencias de la Salud "Eugenio Espejo", Universidad UTE

Revisores:

MD. MSc. Juan Carlos Ruiz Cabezas

Universidad UEES-Guayaquil, Ecuador

MD. PhD. Yaroslava Robles Bykbaev

Universidad Politécnica Salesiana. Cuenca, Ecuador

Diseño

Soluciones Gráficas

giocondamelo.ec@gmail.com

Corrección de Estilo

® Editorial Universitaria UTE

e-mail: editorial-universitaria@ute.edu.ec

Dirección: Bourgeois 210 y Rumipamba

PRIMERA EDICIÓN

Mayo, 2023

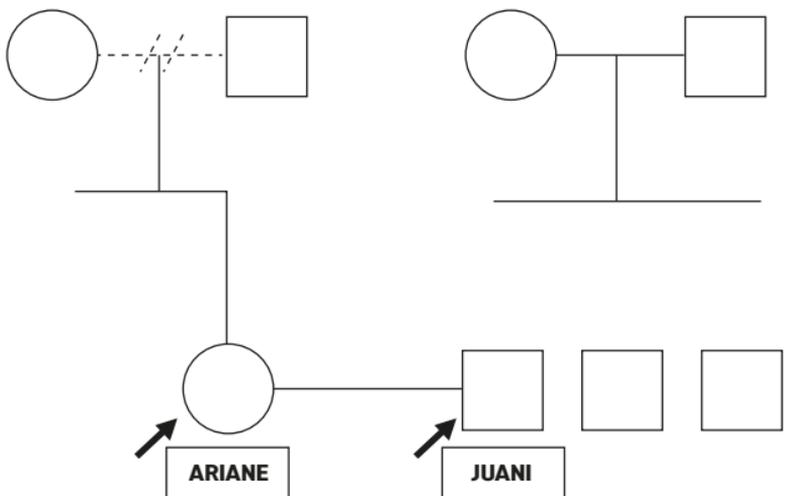
Quito-Ecuador

Índice

Prefacio	6
Conmemorando al ADN	9
Conquistas de la genética	16
¿Qué hay de nuevo en 70 años de descripción del ADN?	19
Biología genómica	23
¿Organismos perfectos?	26
La moda de editar genes	29
El código genético ampliado y vida sintética	31
Nobel a la reparación de genes	33
Regulón: un sistema de modulación de la función de los genes	35
Resiliencia genética	38
Palimpsesto genético	40
Retrato genético	42
econOMA	44
El negocio de los genes	47
El árbol de la vida	50
Metagenómica	52
Microbioma y metagenómica	55
La nueva meta: las proteínas	58
Nutrigenética y nutrigenómica	60
Genes y evolución humana: la herencia de nuestros ancestros	62
Los genes de la adaptación	66
De los genes al origen étnico	70
Varioma Ecuador: nuestros genes a la luz de la genómica	75
Origen genético de los ecuatorianos: ni racismo, ni determinismo	79
Genética del origen y poblamiento de los ecuatorianos	83
Feliz día ADN	92

Islas genéticas	94
Ecuador culinario	97
El ADN inspirando formas en la arquitectura	99
La genética en la pintura	103
Sinfonía de los genes: el ADN crea su propio pentagrama	107
GATTACA, un experimento genético	111
Los genes en la literatura	116
De genes y colores	119
Mejores diagnósticos genéticos	123
Medicina genética personalizada	125
Lo nano nos rodea	128
Banco mundial de ADN	130
Genoteca terrestre	132
¿Qué prima: la genética o el ambiente?	135
Más viejo más sabio: genes e inteligencia	140
Genes y aprendizaje	142
Cada vez menos genes	145
Genes arquitectos	147
Los genes y la vida artificial	149
La genómica y su impacto en la ciencia	151
Enseñanzas del genoma	154
Genes 'noqueados'	157
El genoma humano ecuatoriano a los 33 años del proyecto genoma mundial	159
Demandamos más estudios de ADN	163
Dogmatismos contra la genética	165
Carrera por patentar genes	167
La investigación y la problemática de las patentes	169
Liberar las patentes genéticas	175
Bioinformática	177
Genoma, bioinformática y derecho	179
Referencias	190

A



Prefacio

El ADN, los genes, los cromosomas, el genoma y ciencias modernas como la proteómica (genes que producen proteínas funcionantes), la exómica (genes que se expresan), el interactoma (genes que se interrelacionan para funcionar), la nutrigenómica (cómo los nutrientes influyen en la expresión genética), el metaboloma (genes para el metabolismo) y otras ciencias ómicas han revolucionado la manera de entender la genética.

En esta obra presento una serie de artículos que fueron publicados en su momento en diversos periódicos nacionales, entre ellos, *El Comercio*, *El Telégrafo*, *Edición Médica*, *Noticiero Médico*, así como textos que se han difundido en redes sociales y entrevistas radiales. Se trata de textos que analizan la molécula de la vida, el ADN, sus mecanismos básicos de función, de expresión, de mutación, de reparación del daño, de composición tridimensional en un individuo, y de cómo la genética se encuentra con el arte, la arquitectura, la música, el cine, pero también con la problemática de las poblaciones, de los estudios del ADN de la diversidad y de la igualdad de la raza humana.

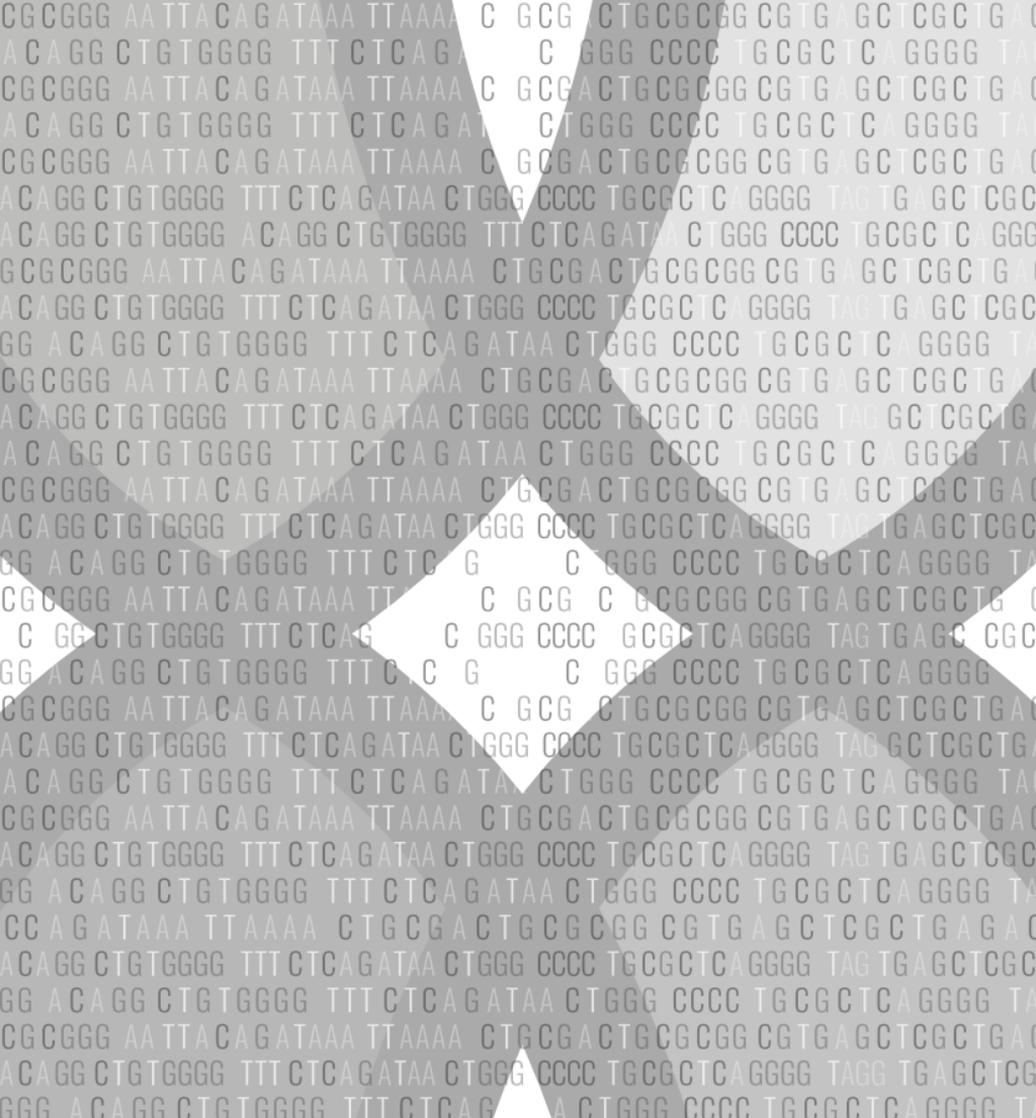
Cada artículo tiene respaldo de investigaciones científicas de diversos autores o propia, generadas a través de mi grupo de trabajo o de revisiones y análisis bibliográficos profundos. Esta aclaración es importante para compren-

der que los conceptos científicos que se manejan en cada artículo son científica y académicamente sustentados.

La genética nos exige acudir a la computación, la *big data* y crear modelos más o menos adecuados a las explicaciones que el mundo natural requiere.

El título del libro, *Sinfonía de los genes*, es una provocación para que el lector perciba la armonía de la genética y se emocione e inspire por la ciencia que ha revolucionado el mundo y los conceptos, que ha puesto en jaque creencia y mitos, y que cada vez tiene mejores explicaciones del origen material del universo, la vida, la evolución y el cerebro que piensa.

César Paz-y-Miño



ARTÍCULOS

Conmemorando al ADN

Los primeros pasos en la comprensión de la vida y de la herencia estuvieron ligados a las ciencias fuertes de inicios del siglo XIX: la química y las proteínas. Se pensaba que las proteínas eran responsables de la herencia, pero en 1928 Griffith demostró que estaba determinada por los ácidos nucleicos. En 1953 se describiría la estructura molecular de la cadena de la herencia: el ácido desoxirribonucleico, ADN por sus siglas.

El 25 de abril de ese año la revista *Nature* divulgó el artículo "Estructura del ácido desoxirribonucleico"¹ (Crick, Watson y Wilkins, 1953). Por la descripción funcional y química del ADN, los autores obtuvieron el Nobel de Fisiología y Medicina en 1962, aunque hay voces que con justicia reclaman el reconocimiento a la inglesa Rosalind Franklin, quien trabajó en el laboratorio de Wilkins y sería la mentora de los postulados.

Aunque desde 1944 se trabajaba en el material de la célula que contenía la información genética y se pensaba que eran los ácidos nucleicos, es en la fecha señalada cuando se consolida esta hipótesis y los investigadores Watson, Crick y Franklin describen el modelo

1 Este artículo puede ser encontrado en el siguiente enlace: <https://www.nature.com/articles/171737a0>

químico y funcional del ADN. Esa es la razón por la que el 25 de abril, fecha insigne para la genética, se declaró a como el Día del ADN.

El ADN revolucionó la biomedicina. Dio paso al entendimiento de las enfermedades genéticas (hoy unas 10 mil) y a todo cuanto tiene base en los genes. Inauguró la carrera por descubrir genes y, tal vez de manera trágica, la avalancha de patentamientos. Hay quienes, alejados de la ética, han usado estos conocimientos de manera errónea y han producido armas biológicas, organismos genéticamente modificados peligrosos o presentan una ideología que trata de discriminar al ser humano por su esencia genética.

Sin embargo, la genética encontró la base material para explicar las leyes de la herencia que postuló G. Mendel en 1865. El gen es la unidad de la herencia y es uno de los 20 mil segmentos que conforman la cadena del ADN.

El ADN explicó el origen de la vida y la evolución de las especies: todos los seres vivos compartimos el mismo ADN, lo que nos une biológica y evolutivamente; la organización progresivamente compleja de su molécula nos proporciona las individualidades como especies. Es la esencia de la estructura orgánica tridimensional y, probablemente, la esencia de lo que somos y de parte de nuestro comportamiento.

En 2003 se conoció la estructura total del genoma de los humanos, gracias al adelanto abrumador de las técnicas de secuenciación del ADN. Gracias a estas técnicas el genoma ya no es un misterio y ahora esta información es

accesible para todo el mundo. Sabemos que tenemos 20 mil genes, conocemos unas 10 mil enfermedades genéticas, tenemos diagnósticos certeros de cerca de 5 mil enfermedades de un solo gen, pero aún no entendemos muchas cuestiones, como el número mínimo de genes interactuantes para producir las enfermedades multifactoriales y poligénicas.

Las cosas han cambiado tanto desde 1953 que la búsqueda de genes se encamina a lo oligogénico, es decir, a un grupo específico, esencial y combinado de genes que determinan la enfermedad y su gravedad, concepto que coincide con el de cuórum genético. La idea es que existe un gen esencial que opera siempre que interactúe con otros, produciéndose así la diabetes, las cardiopatías, los accidentes cerebrovasculares, el cáncer, las malformaciones, entre otros. Este análisis se logra ahora a través de la secuenciación masiva, que logra estudiar genomas completos, grupos de genes relacionados a una patología o solo los exomas.

En el objetivo actual genética y genómica apunta a entender cómo la etnia de los individuos afecta características cuyo origen es el ADN. Así, la predisposición o resistencia a enfermedades o cáncer, respuesta a fármacos o la sobrevivencia a tratamientos están influidas por el grupo étnico. Este análisis se extiende al rol del ambiente, conocido como epigenética, e incluye al microbioma como un modulador de caracteres. En este panorama la bioinformática es una herramienta esencial de análisis.

Finalmente, sigue en desarrollo la técnica de edición genética CRISPR/Cas9, que promete borrar y reescribir información de un gen, con lo cual el sueño de la genética se habrá cumplido: cambiar un gen malo por uno bueno. En este contexto, el Ecuador debe apuntar a implementar investigaciones de punta, financiarlas y dar las facilidades para ello, pues, de lo contrario, solo consumiremos conocimientos y no los crearemos.

La medicina moderna progresará en función de lo que descubramos sobre el ADN, los genes y su comportamiento. Ya existen pruebas para descifrar el genoma completo de los organismos, lo que permitirá encontrar solución a cientos de enfermedades, producir nuevas y mejores vacunas y mejores tratamientos personalizados, manipular más eficientemente los genes y usar la sabiduría humana para el bienestar, la paz, la equidad y la justicia.

La medicina genómica nos invade pero llega a poca gente: a aquellos que la pueden pagar. El negocio del gen es tan abrumador que si los países menos desarrollados no se modernizan y trabajan en investigaciones y pruebas genéticas como derechos de salud pública, seguirán siendo consumidores de conocimientos y esclavos de este negocio.

En la actualidad existe una enorme, y casi inalcanzable, base de datos (*big data*) originada en las diversas investigaciones que se realizan y por la secuenciación masiva de genes. Mediante esta tecnología es posible tener una lectura del total del genoma.

Sin duda, la bioinformática es una herramienta clave para realizar correlaciones de la información existente en el mundo y priorizar genes relacionados a enfermedades cuya causa no se conoce con certeza, analizar funciones reales o probables de genes y, en general, organizar la información.

De igual manera la quimioinformática, al ser parte de esta visión, pretende entender procesos químicos del organismo, encontrar nuevas sustancias aplicables en la terapia, analizar nuevos compuestos, crear fármacos o recrear funciones. Tanto la bio como la quimio informática tienen como meta encontrar mejores opciones de tratamiento y entendimiento de las enfermedades.

Como país debemos involucrarnos en el uso y desarrollo de la bioinformática, ya que sus aplicaciones son innumerables, no solo en humanos, sino en cualquier organismo del que se tenga información de su genoma. Debemos, entonces, apuntar a la bioinformática como herramienta de investigación y desarrollo.

¿Cuáles han sido los beneficios directos del genoma humano? En un estudio realizado por la revista *Science*, se revelan algunos datos interesantes: el 69 % de los científicos reconocen que el genoma revolucionó los conceptos sobre el ser humano; un 15 % de los investigadores del genoma se han sometido a un test genético; 13 % han analizado su propio genoma, pero solo un 46 % dicen que los resultados del genoma han sido significativamente beneficiosos en la biomedicina.

Luego de estos años debemos preguntarnos a quién y cómo ha beneficiado el genoma humano. Durante su presentación se dijo que revolucionaría el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la mayoría o de todas las enfermedades. Lo cierto es que el genoma desarrolló solo algunas áreas; por ejemplo, en 82 % las tecnologías de secuenciación de genes, un 62 % la biología computarizada, un 69 % de las investigaciones biológicas, se ha incrementado la biotecnología farmacéutica en un 36 % y solo un 20 % del conocimiento genómico ha influido en la medicina. La industria farmacéutica duplicó sus inversiones en genoma, es decir, 46 mil millones de dólares, y los resultados reales han sido una sustancia contra la osteoporosis (Prolia), una contra el lupus (Benlysta), una enfermedad autoinmune, y algunas terapias nuevas para el cáncer. Los defensores de esta astronómica inversión argumentan que el genoma es la revolución del siglo 21 y la ciencia del futuro. Pero para los países como el nuestro el beneficio ha sido casi nulo; basta recordar que no pudimos entrar al proyecto genoma como país por falta de apoyo financiero y de una política científica de la época.

En el Ecuador se ha hecho poco en lo relacionado con el genoma humano; podríamos decir, generosamente, que se han estudiado unos 50 genes de los 8 mil que hay, se han descubierto algunas mutaciones nuevas de genes en enfermedades específicas, se tiene una vaga idea del origen de la población ecuatoriana mediante pruebas genéticas, pero no tenemos

la tecnología para generar el genoma de los ecuatorianos. La mayoría de científicos piensan que se tendrán beneficios concretos en salud en 10 o 20 años, pero no podemos saber con certeza cuándo llegará este beneficio al país.

¿Qué haremos hasta entonces? Me rebelo a consumir la ciencia y las investigaciones de los otros y la dependencia científico-técnica. Debemos pelear por investigaciones propias e independencia científica sobre el genoma de los ecuatorianos, sin desfallecer como lo hicimos hace 10 años.

Conquistas de la genética

La genética es una de las ciencias que más ha impactado en la vida de los individuos del siglo XXI. Desde el proyecto Genoma Humano los avances han sido abrumadores, pero los conocimientos sobre genética determinan nuevos desafíos. Las investigaciones se han centrado en encontrar genes de características específicas y de enfermedades. Se han descrito genes para todo: envejecimiento, muerte, gustos, infidelidad, pero hay ocho temas que han sido destacados como los mejores logros de la genética.

1. En respuesta a una sociedad preocupada por la imagen individual, se han descubierto 14 genes relacionados con la forma del cuerpo: de 'manzana', con acumulación de grasa en el abdomen, o de 'pera', con acumulación de grasa en las caderas; estos genes están, además, relacionados con la diabetes y con enfermedades coronarias.
2. En la búsqueda de genes de enfermedades se identificó un grupo de genes que determinarían el apareamiento de asma infantil, con mayor fuerza en individuos con ascendencia europea.
3. De igual manera, se encontraron genes relacionados a la predisposición de artritis reumatoide y a la enfermedad de Alzhei-

mer; estos descubrimientos permitirán desarrollar nuevos tratamientos, lo que nos conduce al desafío de la medicina personalizada.

4. Las personas responden de manera diferente a los fármacos usados en las terapias. Algunas personas necesitan dosis más altas, otras tienen reacciones adversas o son intolerantes. Existen genes que determinan la metabolización rápida o lenta de un fármaco, información clave para dosificar a los pacientes.
5. Hoy sabemos que existen genes de envejecimiento y muerte, dos grandes y constantes preocupaciones de la especie humana. El estudio de 150 genes podría predecir la longevidad de los individuos con una certeza del 77 %.
6. Adicionalmente, estudiando la primera dentición de los niños -el ADN del primer diente- se podrán plantear importantes conclusiones sobre el futuro de la salud del individuo: constitución orgánica y ósea, crecimiento y desarrollo de cáncer.
7. El origen de la especie humana también es un desafío moderno. El descubrimiento de nuevos fósiles y los estudios de ADN de antepasados humanos dan cuenta del intercambio importante que tuvieron los *Homo sapiens* con el hombre de Neanderthal.
8. De estos estudios se ha desprendido también la comprensión del origen de las poblaciones latinoamericanas (tema relegado argumentando el alto costo de estas inves-

tigaciones). Se determinó que los ecuatorianos y colombianos tienen pocos ancestros africanos y más europeos y amerindios; mientras que los caribeños, portorriqueños y dominicanos son quienes más concentran antepasados africanos.

Los estudios de genética actual se disparan en varias direcciones, pero tienen una línea común: encontrar relaciones entre el físico de los individuos y sus genes, así como la presencia de genes similares en poblaciones diversas. Es sorprendente que, cada vez más, la genética aproxima a los seres humanos de cualquier parte del mundo; todos tenemos el mismo ADN y las variaciones son tan insignificantes que, por fortuna, no sustentan la discriminación por los genes. Somos una sola raza: la humana.

¿Qué hay de nuevo en 70 años de descripción del ADN?

El 25 de abril se cumplen 70 años de la primera descripción del ADN realizada en 1953. La doble hélice revolucionó la genética: se entendió cómo funciona el ADN y cómo se expresan los genes. Sin embargo, pese al avance vertiginoso de esta ciencia, recién en 1990 se inició el desciframiento completo del ADN y sus genes, mediante el Proyecto Genoma Humano. Diez años después, en 2003 se comunicó su primera anotación, es decir, se adjudicó información biológica y funcional a las secuencias genéticas.

La primera condición para secuenciar el ADN en su totalidad fue el desarrollo tecnológico y computacional. Leer 3 billones de letras químicas de la vida requirió sofisticados equipos para almacenamiento de datos y análisis de información. En la última anotación del genoma humano (2023) se determinó que solo tenemos 20 mil genes, 99 más que los contados un año atrás. El ADN es enorme y presenta solapamientos y repeticiones no funcionantes. Sobre este ADN no codificante ya se han descrito alteraciones que llevan a enfermedades.

Tenemos 18 mil genes más que un ratón, 14 mil más que una mosca de la fruta y mantenemos el 98 % de similitud con un chimpancé.

La complejidad de cada especie está dada por la función de los genes en conjunto. Curiosamente, solo el 2 % de los 60 mil genes humanos produce proteínas funcionales.

En la actualidad se han descifrado genomas de unas 15 mil especies. Haciendo comparaciones, nuestro genoma contiene ADN de otras especies (virus, bacterias, parásitos, gatos, perros, entre otros) y de nuestros ancestros: de 2 % a 3 % son genes impregnados por los neandertales.

Todos los humanos somos similares en nuestro ADN. Los individuos nos diferenciamos solo en 0,1 % de nuestro genoma; en esta pequeña variación están las etnias, las enfermedades, las inclinaciones, la altura, la genialidad y el gran patrimonio de diversificaciones humanas.

El estudio del ADN completo aclaró la forma en que el ambiente modifica nuestro genoma. El reciente análisis de 45 tejidos humanos, en busca de las variaciones de la expresión de los genes y la manera diferente de expresarse en cada persona y tejido, descubrió por primera vez el mapa de estas variaciones llamadas epigenéticas, es decir, modificaciones generadas por el ambiente u otros genes sobre el propio genoma. Hay 175 mil rasgos de expresión genética variable que se producen por bloqueos o promociones de función de genes.

¿Por qué ha sido tan difícil descifrar o secuenciar todo el genoma? Primero, la tecnología con que contábamos solo permitía trabajar con fragmentos cortos del ADN: el ADN mide

1.74 metros por cada célula y guarda 3 mil millones de letras químicas; solo se podía analizar de mil en mil, para luego armarlas, como un rompecabezas, a través de computadoras, generando un genoma no completo sino reconstruido.

Segundo, hay muchas porciones del ADN que son repetidas y similares y hay problemas para descifrarlas y evaluar su función de manera perfecta. Lo más próximo al genoma completo secuenciado en una sola persona es el ADN de origen paterno de un individuo denominado T2T, en quien se develaron todas las letras químicas de la mitad de su genoma.

La tercera dificultad para secuenciar todo el ADN es la presencia de porciones saltarinas del genoma (transposones), que varían su lectura. Aunque en la actualidad se secuencian genomas 'completos' y porciones de expresión de los genes o 'exomas' de manera comercial y médica, la profundidad del análisis no es total como en el caso de T2T.

La nueva meta será la secuenciación profunda de genomas completos de individuos de diferentes latitudes para compararlas y hallar la base de enfermedades comunes y raras, terapias genéticas, el camino de la evolución y las diversidades; este es el Proyecto Pangenoma. Se calcula que existen unos 5 millones de variantes en cada persona; por tanto, la nueva labor de descubrir cuánto variamos entre personas es ardua y mientras existan nuevas personas tendremos nuevos genomas influidos por la epigenoma y la propia selección natural.

Posiblemente siempre tendremos la última versión de anotación y no la última versión del genoma.

Entender el ADN y las tecnologías ha impuesto nuevas pruebas diagnósticas, como las no invasivas para diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas y la alternativa de interrupciones voluntarias de embarazos por estos trastornos, y el diseño de fármacos personalizados para cada enfermedad y genoma, en lo que constituye la medicina de precisión.

Las últimas novedades son la introducción de la edición genética para cambiar genes mediante tijeras moleculares de corte y pega de genes (CRISPR), probada en células adultas y prohibida en embriones; y el diseño de la técnica AFDesing, que activaría y desactivaría genes a través de proteínas modificadas a voluntad. Ojalá todo en beneficio humano.

Biología genómica

Biología es el estudio de la vida y genómica es el conjunto de ciencias y técnicas dedicadas al estudio integral de funcionamiento, contenido, evolución y origen de los genomas o conjunto de genes. La unión de estas dos disciplinas es la línea avanzada de las ciencias de la vida. La genómica usa conocimientos derivados de distintas ciencias como la genética, biología molecular, bioquímica, bioinformática, bioestadística, biomatemáticas, biofísica, entre otras. Se destaca porque llega a predecir el funcionamiento de los genes a partir del conocimiento de su estructura e interrelaciones. La genómica plantea, primero, una aproximación general a los genes y moléculas, para luego establecer particularidades funcionales de estas. Sus aplicaciones son varias y, prioritariamente, en humanos: diagnóstico de enfermedades genéticas; descubrimiento, selección y dosificación de fármacos (farmacogenómica), así como el estudio completo de los genes de especies y sus derivados moleculares.

En la época de gobierno del presidente Rafael Correa se anunció la creación del Instituto de Biología Genómica, regentado por la Secretaría Nacional de Ciencias y Tecnología. La esperada iniciativa es fantástica para un país como el nuestro, megadiverso en fauna y flora, en macro y microbiota. Países con menos

megadiversidad ya tienen centros de investigación en esta línea y han preparado a científicos e investigadores de las diversas ramas.

Sin embargo, la experiencia y la realidad científico-técnica del Ecuador ha mostrado fracasos, lentitud, falta de competitividad, casi nula presencia internacional y, sobre todo, desfinanciamiento continuo en propuestas y programas de atención en genética hospitalaria, programas del genoma ecuatoriano o la creación del centro de genómica, entre otros proyectos que robustecerían la iniciativa encaminada a la independencia científico-tecnológica, el conocimiento nacional y la protección contra el biopiratero (incluido el de muestras humanas).

El nivel de competitividad internacional en genómica, no obstante, merece algunas puntualizaciones. La inversión requerida para el desarrollo de la genómica es astronómica (México lo financió con 200 millones); el equipamiento de un analizador computarizado de genes (biomicrochips) cuesta 200 mil dólares; el costo de análisis por muestra es de 5 mil y las nuevas y rápidas técnicas de secuenciación de genes (pirosecuenciación) alcanzan costos similares; la infraestructura requerida en bioinformática es costosa para tener y mantener; sucede lo mismo con los termocicladores que cuantifican la copia de ADN (Q-PCR). En paralelo, el pago de investigadores a tiempo completo, con 10 o 12 años de formación, debe ser justo. Los descubrimientos que se logren, queramos o no, entrarán al juego internacional y deberá incluir-

se la contratación de expertos en propiedad intelectual y patentes. Esto significa que un Instituto de Biología Genómica deberá tener un presupuesto anual de millones de dólares. Solo así tendrá éxito; de lo contrario, seremos testigos de la creación de un elefante blanco.

¿Organismos perfectos?

Se ha calificado al cuerpo humano como un organismo perfecto; su tamaño, funciones e inteligencia lo hacen inigualable. El 70 % de nuestra composición es agua; el cerebro consume la mayoría de la energía diaria; producimos 18 kilos de piel inerte durante la vida; los músculos de los ojos se mueven una 100 mil veces al día; para hablar, movemos la lengua unas 20 mil veces diarias; el hígado cumple con 500 funciones al mismo tiempo; perdemos 4 mil millones de células diarias; de los 206 huesos existentes, 106 se concentran en manos y pies; el corazón de un embrión late 230 mil veces diarias y el de un adulto, en toda su vida, 2 800 millones de veces; comemos unas 60 mil libras de alimentos en toda la vida; movemos 200 músculos para dar un paso; tenemos 250 mil glándulas sudoríparas; y convivimos con un trillón de bacterias.

Aparentemente, somos perfectos, o así nos han hecho pensar quienes hablan de que el hombre fue creado. Pero la evolución de la materia, el apareamiento de la vida, los organismos complejos que somos los humanos, se lo debemos a una sola molécula: el ADN; y no es perfecta.

El ADN está compuesto por 3000 millones de letras químicas; si lo sacamos del núcleo de una célula mide 1.74 metros; contiene 20 mil

genes condensados en 46 cromosomas. Aunque aparentemente nuestra molécula esencial es perfecta, estamos llenos de defectos de diseño; la variación de un solo gen produce efectos catastróficos. Existen 8 mil enfermedades genéticas conocidas, 700 alteraciones de los cromosomas que producen graves trastornos y un 80 % de los problemas malformativos en el nacimiento se producen por una mala relación entre genes y ambiente intrauterino. Los genes cambian constantemente, pero no para mejorar: una de cada millón de células generadas porta una mutación dañina y mientras más envejecemos existen menos probabilidades de reparar estos daños, por lo que estamos condenados a generar algún tipo de cáncer. Tenemos genes que nos llevan al envejecimiento y otros que inexorablemente nos conducen a la muerte. Sin embargo, biológicamente morir tiene una función importante y es la renovación de la especie.

Nuestros genes producen 48 mil proteínas y cada vez se descubren más trastornos de las proteínas que determinan enfermedades graves. El 3 % de las personas presenta una alteración del funcionamiento genético, lo que provoca enfermedad, discapacidad o muerte. El gasto para resolver los problemas genéticos de un enfermo está entre 12 mil y 80 mil dólares anuales. Generamos unos 540 litros de orina al año y unas 4 toneladas de heces. Somos contaminadores y depredadores; hemos ocupado todos los nichos ecológicos y los hemos destruido.

Nuestro cerebro reacciona a 0.9 seg, con-

tiene 100 mil millones de neuronas y 100 mil millones de conexiones que nos hacen inteligentes y nos permiten almacenar 500 terabytes de información, es decir, una enciclopedia de 10 mil millones de páginas. Pese a esto, una simple calculadora o un simple reloj son más precisos y rápidos. Hemos construido herramientas para resolver y aliviar nuestra cotidianidad y también armas para satisfacer nuestra vanidosa y mezquina ansia de poder.

Por tanto, no somos y estamos lejos de ser organismos perfectos.

La moda de editar genes

En el 2012 los investigadores Martin Jinek, Ines Fonfara, Krzysztof Chylinski, Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier describieron una técnica que utilizaba las propiedades de corte y reedición del ADN en bacterias y que podía ser utilizada para cambiar los genes humanos o de cualquier especie. Esta técnica es conocida como 'edición de genes' y científicamente como CRISPR/Cas9, por su origen.

El impacto de la edición de genes ha evolucionado muchos aspectos de la manipulación genética, como lograr cambios en la manera de enfrentar las 10 mil enfermedades genéticas. Esta técnica permite cambiar los genes, cortando, añadiendo o duplicando el material genético a capricho.

La terapia genética se presenta más cercana al poder reemplazar un gen malo por uno bueno. Y la transgénesis cambia de perspectiva, pues no se requerirá de organismos extraños para extraer ADN con características nuevas y útiles; tan solo habrá que editar lo existente. Cobra valor así la alteración de material genético para combatir enfermedades infecciosas y plagas. Además, la edición genética coadyuva a proyectar nuevos fármacos con ADN previamente diseñados.

En el 2014 se aplicó por primera vez la edición genética para curar una enfermedad.

Más adelante se aprobó su aplicación sobre embriones humanos con fines terapéuticos y hoy se plantea utilizarla en ensayos clínicos contra el cáncer; ya ha tenido éxito en leucemias.

Esta extraordinaria herramienta está en discusión dentro del ámbito ético, ya que conlleva preocupaciones sobre su uso indiscriminado con fines no necesariamente pacíficos o de bienestar social. Se plantea su control o que existan prohibiciones para realizarla en diversos países; pero más allá de sus beneficios, hay riñas en relación con quién se quedará con la patente. Uno de los científicos que trabajó en la técnica, en un correo enviado a la Universidad de California, que pugna por la propiedad, denunció que su institución, el Instituto Broad, mintió sobre el hallazgo. Los gastos en abogados ascienden a 10 millones de dólares.

Sea cual sea el final de los juicios, lo que inquieta al mundo científico es que la técnica de edición genética es de por sí una herramienta potente para lograr beneficios a la humanidad y, por tanto, debería ser de uso amplio, gratuito, equitativo y justo.

El código genético ampliado y vida sintética

Dentro de los desafíos más controversiales está el lograr vida artificial o sintética. Hacerlo nos conduce, como humanidad, a un cuestionamiento profundo de realidades a las que nos enfrentamos a diario: la eficiencia de la evolución, lo trascendente de la vida, la función del misticismo y la religiosidad.

Crear vida nos pone en una encrucijada interesante sobre la vida misma. ¿Fue creada o surge por la organización de la materia? La respuesta podría estar en los experimentos que se han realizado desde hace 5 años para obtener vida de forma sintética.

Una vez desarrolladas las técnicas de secuenciación de genes, se planteó el diseñar una bacteria artificial, lo cual se consiguió en el 2010. Luego, en 2016, se determinó los genes mínimos que un organismo necesita para vivir y se concluyó que eran 473, con los cuales se hizo una bacteria artificial con capacidad de dividirse autónomamente.

El nuevo paso ha sido la creación de una bacteria artificial que no solo cuenta con las tradicionales letras del ADN, (A-G-C-T: Adenina, Guanina, Citosina, Timina), sino que se logró insertar en el nuevo ADN dos moléculas nuevas, llamadas X e Y, y transformar el ADN de 4 letras en uno de 6 letras, lo que determina la

construcción artificial de un código genético ampliado.

Este increíble logro se fundamenta en la técnica de edición genética CRISPR/Cas9. Con esta herramienta de 'borrado y escrito' de secuencias de ADN es posible construir cualquier tipo de ADN con funciones nuevas. El Instituto de Investigación Scripps, en California, acaban de hacer justamente esto con la bacteria *Echerichia coli*.

Los científicos que lograron modificar el ADN apuntan a crear organismos con propiedades y rasgos no naturales y que no se hallan en la naturaleza. Las bacterias pasan a ser una forma estable de vida semisintética y sustentan las bases para el objetivo central de la biología sintética: crear nuevas formas de vida y funciones.

Con el nuevo ADN extendido el siguiente paso es controlar la producción de nuevas sustancias, como fármacos o materiales, o cualquier proteína útil y producida al capricho. El logro es tan trascendente y éticamente inquietante que se podrá crear vida que jamás ha existido en la naturaleza, con nuevo código genético; y al estar fuera de la naturaleza podría no regirse, por ejemplo, por leyes evolutivas conocidas.

Nobel a la reparación de genes

Los investigadores Tomas Lindahl (Suecia), Paul Modrich (Estados Unidos) y Aziz Sancar (Turquía) ganaron el Premio Nobel de Química de 2015 por sus trabajos sobre los mecanismos por los cuales el ADN repara o reconstruye los daños de su estructura tras una rotura o fallo de su molécula.

El ADN se rompe frente a influencias ambientales, como contaminantes de origen físico como las radiaciones. Más de mil químicos de uso cotidiano o laboral rompen el ADN y existen algunos virus y bacterias que al infectar a los organismos inducen roturas. También se han descrito genes alterados que provocan roturas y enfermedades genéticas que se manifiestan con roturas del material genético.

Por lo general, las personas reparan el daño o las roturas del ADN a través de una serie de mecanismos moleculares, justamente los descritos por los premios Nobel, para reparar la molécula. Un 90 % de personas reparan de manera efectiva el daño del ADN y recuperan su estado de salud, pero el 10 % mantienen el daño, que se refleja en alteración de genes de manera más o menos dramática. Un 5 % de las personas que mantienen las roturas pueden desarrollar cáncer; un 3 % tienen abortos y un 2 % generan hijos con problemas malformativos.

En el Instituto de Investigaciones Biomédicas se ha estudiado durante años los efectos de varios agentes que rompen el ADN: evaluamos personas expuestas a pesticidas (al glifosato esparcido en la frontera norte y a hidrocarburos en las áreas petroleras), a pescadores expuestos a radiación ultravioleta, a personal de laboratorios médicos que manejan formol y a trabajadores en radiodiagnóstico. En resumen, todos estos individuos presentan mayor porcentaje de roturas de su ADN y se consideran población de riesgo.

El ADN se puede dañar en una de las letras del código genético, pueden estar mal emparejados sus componentes o darse fallos durante la duplicación del ADN antes de una división celular. En estos puntos errados actúan los mecanismos de reparación. Estos mecanismos son los guardianes de la fidelidad de la lectura del material genético y aseguran la salud y la vida.

Una proyección de los mecanismos de reparación fue el descubrimiento de la técnica de corte y edición del ADN (CRISPR Cas9) que, actúa a modo de tijeras químicas: puede cortar la molécula y luego reeditarla. Con esta técnica se podrían corregir genes dañados y reescribir el lenguaje del código genético, aplicándola en terapia genética. Se cumpliría así el sueño de los genetistas de reemplazar genes malos por buenos.

Regulón: un sistema de modulación de la función de los genes

Uno de los problemas investigativos actuales tiene que ver con la regulación del funcionamiento de los genes humanos: cuándo y por qué se activa o desactiva un gen, o por qué produce o no produce las sustancias requeridas por la célula para vivir. Hay muchos mecanismos biológicos de regulación de genes; uno de estos es la regulación modulada por proteínas que se unen a moléculas del núcleo de las células, específicamente al Ácido Ribonucleico (ARN). Estos mecanismos de regulación son importantes en muchas enfermedades humanas y tienen el nombre general de 'regulón': genes que sin tener relación espacial influyen en la acción de otros genes, usando para ello moléculas intermediarias.

Un buen modelo de estudio de estos caminos moleculares es el cáncer colorrectal (CCR), que es, además, un problema de salud creciente. Se estima que al año se producen 1.8 millones de casos nuevos en el mundo. En el Ecuador ocupa el 4.º lugar en varones y 6.º en mujeres dentro de las causas de morbi-mortalidad. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios de CCR se han centrado en las aberraciones relacionadas con el ADN, dejando de lado otros procesos como la regulación del ARN, un mediador o regulador de información que, a su

vez, controla la actividad de genes de este cáncer a través de proteínas intermediarias llamadas proteínas de unión al ARN (RBPs, por sus siglas en inglés).

Se conoce que las alteraciones en la regulación de este complejo ARN-Proteínas, desempeñan un papel clave en el mantenimiento de las características patológicas del cáncer. Las proteínas de unión (RBPs) regulan miles de moléculas del ARN que comandan la producción de proteínas y estas, a su vez, controlan otras RBPs, formando una red reguladora enorme en la célula: el regulón. Por ejemplo, la proteína ELAVL1, que en la mosca de la fruta regula el sexo de estos insectos, en los humanos tiene que ver con el control del cáncer; así, es capaz de regular 21 578 ARNs. Por lo tanto, una alteración de este ARN por mutaciones genéticas generan proteínas de unión (RBPs) atípicas que perturban este regulón y a toda la célula, convergiendo en un cáncer.

Realizando un análisis bioinformático, accedimos a todas las RBPs que se han relacionado con el cáncer colorrectal: control por moléculas pequeñas de ARN (microARN), características comunes en su estructura y función, sitios de comando de las proteínas, interacciones proteína-proteína y sus ARNs específicos, comparación con estudios en animales y sus implicaciones clínicas.

Se han descubierto 1392 RBPs y solo 16 están estudiados en cáncer colorrectal; por tanto, investigar estos complejos de unión ARN-Proteína abrirá un importante espacio de

conocimiento y generará aportes clave para entender el origen, instauración y evolución tumoral, así como los procesos de los mecanismos de proliferación, diferenciación, migración, apoptosis, reparación, entre otros determinantes de cáncer. En el Centro de Investigación Genética y Genómica de la Universidad UTE estamos investigando estas proteínas, que podrían usarse como señales genéticas rastreables o biomarcadores², lo que nos permitirá aplicar diagnósticos tempranos, seleccionar tratamientos o descubrir nuevos fármacos para el cáncer colorrectal.

2 Este artículo puede ser encontrado en el siguiente enlace:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2019.00065/full>

Resiliencia genética

Resiliencia es un término de la metalurgia adaptado a muchas ciencias, que hace referencia a la capacidad que tienen algunos materiales de volver a su estado natural luego de ser moldeados o manipulados. Aplicado en medicina se utiliza para explicar la capacidad de recuperación física, psíquica o de salud de una persona frente a la influencia de un factor externo.

En genética este término también tiene cabida. El material genético es maleable y está sujeto a una serie de presiones externas que, sin llegar a mutarle, hacen que la manifestación del gen varíe. Estamos expuestos a miles de químicos del ambiente que alteran la estructura del ADN, sea rompiéndolo o uniéndose a él para modificar la lectura genética.

Pero el ADN es resiliente; tiene la capacidad de corregir los errores y volver a su estado normal. Aunque esto no siempre sucede, la mayoría de individuos tienen ADN resiliente. Quienes no logran corregir el daño en sus mecanismos moleculares manifestarán cambios permanentes de sus genes y se evidenciarán enfermedades degenerativas o cáncer y diabetes.

Las investigaciones genéticas se han centrado en estudiar los genes de enfermedades para sacar conclusiones terapéuticas. Sin embargo, el Proyecto Resiliencia, dirigido por Stephen Friend, de Sage Bionetworks, empresa sin

finde de lucro de investigación biomédica, plantea una visión opuesta; es decir, mirar a los sanos y sus mecanismos de recuperación (resiliencia) para entender a nivel genético lo que ocurre frente a la enfermedad.

El Proyecto Resiliencia busca a personas que, teniendo susceptibilidad a una enfermedad genética o teniendo una variante en sus genes que les hace proclives a enfermar, no se enferman. Se calcula que 1 de cada 15 mil personas podrían tener uno de los genes resilientes. En estas personas deben existir procesos de resiliencia genética aún ocultos para los investigadores.

En la búsqueda de esta propiedad de los genes se conocen ejemplos. Así, un gen protege el desarrollo del sida y aunque la persona está con el virus, este no produce la enfermedad; individuos normales tienen mutado el gen de la fibrosis quística y no presentan síntomas; algunas personas tienen una mutación genética y son resistentes a la malaria; otras son tolerantes a la leche, etcétera.

La resiliencia genética con seguridad surge en la evolución de las especies y es un atributo adaptativo de los genes. Su desciframiento es todo un desafío para los científicos.

Palimpsesto genético

Palimpsesto, palabra proveniente del latín, significa manuscrito que conserva huellas de otra escritura anterior en la misma superficie. Esta técnica centenaria de escribir una información sobre otra preexistente se utilizaba por la escasez de papel y tinta. El término se aplica hoy también en arqueología para describir la superposición de estratos. En este texto la utilizaré para describir un inesperado fenómeno recientemente descubierto en la genética.

En 2004, cuando se publicó la primera secuencia completa del genoma humano, supimos que los humanos teníamos 23 mil genes y que estos se expresaban a través de un solo código genético. Hoy se han puesto en duda estos conocimientos porque sabemos más.

No solo hay código genético en el ADN del núcleo celular, también existen genes en los corpúsculos intracelulares llamados mitocondrias. El código genético del núcleo es diferente, al menos en dos de sus palabras químicas, al compararlo con el de las mitocondrias. Lo asombroso es que el ADN que pensábamos que manejaba un solo código y transmitía una sola información tiene un lenguaje de órdenes químicas oculto, o un palimpsesto genético.

Existirían al menos dos lenguajes del código genético del ADN: uno que solo es de escritura, es decir que construye palabras químicas; por

ejemplo, el gen de la hormona de la insulina determina que sea producida por la célula. Pero los estudios recientes descubrieron que sobre este código de palabras químicas existe otro que comanda las órdenes genéticas; es decir existen secuencias de genes (palabras químicas) que para la célula significan una orden de cuándo y en qué cantidades debe producir un sustrato, por ejemplo, de la hormona de la insulina u otra sustancia cualquiera. En resumen, un código genético construye y el otro regula. A este nuevo lenguaje se lo ha llamado código de duones.

Ha tomado 40 años descubrir los duones y, al parecer, no están en todos los genes e incluso su mensaje diferiría entre un gen normal y el de una enfermedad, por lo que llegar a conocer todas las implicaciones del nuevo código abrirá otras puertas al diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Así, se podría reprogramar o bloquear información del gen en una de sus funciones o en las dos (construir o regular).

Los dos códigos genéticos han desconcertado a los genetistas, ya que al parecer solo hemos descifrado uno de sus lenguajes. Surge la pregunta: ¿habrá otros códigos genéticos?

Retrato genético

Desde la secuenciación del genoma humano en 2003, y dentro del Proyecto Estudio de Asociación de Genoma Completo, los genetistas hemos trabajado en la posibilidad de asociar cada gen, con características individuales específicas, como la talla, el color del pelo o de los ojos, el volumen corporal, el tamaño de órganos internos, el desarrollo de una enfermedad, etcétera.

Se han acumulado millones de datos. Tan solo en uno de los proyectos de identificación de genes en mil individuos, llamado Genoma 1000, hemos pasado de terabytes de información (10 o 1000 gigabytes) a petabytes (un cuatrillón de bytes o 10 000 terabytes).

Actualmente se trabaja en la secuencia y correlación de genes de un millón de individuos, a través del ambicioso proyecto Enciclopedia de los Elementos del ADN (ENCODE), que busca determinar la función de cada gen, y en otro proyecto asociado, el Proyecto Genoma Humano Escrito. Se ha descifrado ya miles de genes y su característica física e, incluso, se quiere sintetizar (escribir) un genoma humano completo y traducirlo en datos visibles.

En los intentos por lograr esta visibilidad física, según las órdenes de los genes y uniendo los datos existentes, se ha logrado transformar en imagen digital el rostro de una persona

y de un perro. Así, se retrató a Craig Venter, líder del Proyecto Genoma Humano, y hoy se lo puede hacer de manera particular por 30 mil dólares.

Más allá del negocio del genoma y de las curiosidades en el funcionamiento de los genes, atrás del retrato genético está la información que se tiene de cada gen. Hace unos años no se lograba correlacionar tan eficientemente datos genómicos con físicos, pero hoy se puede construir individuo por individuo; es decir, entramos a la medicina personalizada, como meta de la impresionante propuesta de escribir el genoma.

Con la información obtenida a través del genoma completo de los individuos se podrá diseñar fármacos personalizados, vacunas individualizadas y hasta tratamientos personales. Los costos por ahora son altísimos, pero caminamos hacia esas metas.

Esto conlleva discusiones éticas importantes, que van desde el acceso limitado por costos altos, el acceso a la información personal de los genomas, los requerimientos de los servicios de salud y de las aseguradoras de salud sobre los datos individuales, hasta la discriminación regional o poblacional por uso de las tecnologías mencionadas. Los ricos las podrán utilizar; los pobres no. El futuro médico próximo es inquietante e incluso podría ser inmensamente injusto.

econOMA

En la genética actual existen diversos términos que hacen relación a los genes y sus productos, muchos de ellos con el sufijo OMA (del griego 'cuerpo'). Todo empezó en 1988 cuando se planificó el proyecto GenOMA humano, que identificó la totalidad de las letras químicas de la herencia (G-A-T-C) o la secuencia de los genes. El genoma permitió saber que los humanos tenemos 23 mil genes, compuestos por 3000 millones de letras químicas de la herencia. El proyecto, al que apostaron los países desarrollados, costó cerca de 3000 millones de dólares y utilizó tecnología sofisticada y costosa.

En 1994 aparece el proyecto ProteOMA dedicado a descubrir la totalidad de proteínas comandadas por los genes y encontrar la relación funcional entre genes y sus productos (las proteínas). Se confirmó que existen más proteínas que genes, al menos unas 50 mil, lo que significa que un gen puede producir más de una proteína. El valor del estudio es elevado (aproximadamente 5000 millones de dólares) e implicó también alta y costosa tecnología.

Más adelante han aparecido muchas investigaciones con nombres relacionados: TranscripOMA o estudio de las moléculas intermedias entre el ADN y las proteínas (ARN); VariOMA o estudio de todas las variantes genéticas de los humanos, también aplicable a todas las espe-

cies; MicrobiOMA o estudio genético de todas las bacterias que conviven con los humanos; MetagenOMA o estudio de los genes de todos los miles de miles de microorganismos identificados y por identificar. Los costos de estos proyectos son exorbitantes y la tecnología a utilizarse extremadamente cara. Una máquina pequeña genotificadora (lectora de secuencias genéticas) cuesta 300 mil dólares (no existen en el país) y los costos de los insumos ascienden a 5 mil dólares por muestra. Como ejemplo, una bacteria tiene 500 genes; el costo de secuenciarla, con tecnología de punta, es un millón de dólares, inversión difícil para países como el nuestro.

Los países industrializados apuntan a investigación, desarrollo tecnológico, innovación, patentes, compra de derechos, entre otros, conscientes de que el único camino al desarrollo es invertir en Investigación y Desarrollo (I+D). Las empresas privadas involucradas en el avance de nuevas tecnologías, con su visión financista, percibieron que la competencia por la producción de fármacos es costosa y la ampliación de genéricos abarata mucho la codicia empresarial, por lo que apuntan al desarrollo de tecnologías de diagnóstico y destinan a esto sumas millonarias. Los países industrializados han incrementado su inversión en un 30 a 40 % para investigación que les proporcione ganancias posteriores.

La debilidad financiera de los países en desarrollo es aprovechada por quienes quieren apropiarse de los '...OMAS'. Este sistema de

desequilibrio e inequidad en la producción de conocimientos y en su usufructo, comercialización, venta y reparto nos está dejando fuera de lo que se podrían llamar los 'EconOMA', las nuevas transnacionales de los genes: es decir dinero para producir más dinero y uso de la biociencia para generar ganancias. Los países de economías limitadas solo contemplamos este panorama. La clave para el desarrollo en función social es liberarnos de los Economas e invertir más en Investigación y Desarrollo autónomos.

El negocio de los genes

La empresa Monsanto, productora de agroquímicos y transgénicos, celebró recientemente un convenio con Cellectics, empresa francesa de cirugías o ingeniería del genoma, que recibirá 3 millones de euros para desarrollar una tecnología que modifique características de plantas y, según Monsanto, apoye al sector agrícola con una nueva generación de vegetales. Este planteamiento, a la postre, defiende la difusión de transgénicos mejor estudiados y preparados. Las dos transnacionales han acumulado ganancias millonarias. Pero esta fusión empresarial nos alerta, ante todo, sobre el gran negocio de los genes.

Las farmacéuticas invierten millones de dólares en investigación de nuevos productos que bloqueen señales genéticas o de intermediarios como proteínas alteradas. De las ganancias mundiales, las farmacéuticas se llevan el 53 %, justificadas en una supuesta gran inversión, mientras los estudios muestran que el 97 % de sus productos son copias rediseñadas y apenas el 3 % es nuevo. Los productos que curan son menos que los que se venden para gente saludable. Ahora, el foco del negocio está en lo sano, sustentado en la idea de 'mejorar todo'.

Un buen camino para 'mejorar' es la inversión en genes y las tecnologías afines. La empresa Human Genome Science presentó en

1999 la propuesta de patentar 10 mil genes; sus acciones se cuadruplicaron ese año. Lo que el proyecto genoma reveló poco después es que solo habían 25 mil genes y no 100 mil como se creía, lo que significa que casi el 50 % de genes estaría patentado. El propósito último es convencer a la humanidad de que se deben desarrollar fármacos personalizados para mejorar las capacidades. Curiosamente, es mucho más complicado desarrollar fármacos curativos para las enfermedades infecciosas, tropicales o genéticas, pero se venden 'preventivos' contra el alzhéimer, la distrofia muscular, diabetes, narcolepsia, avitaminosis, entre otros.

Para elaborar sus fármacos, las variaciones genéticas de las poblaciones están en la mira de las trasnacionales de los genes. En 1999 Islandia vendió su variabilidad genética a DeCODE Genetics. Estonia planteó venderla por 200 millones de dólares y Tonga hizo lo mismo. Las propuestas vinieron de los gobernantes sin consultar a los pueblos. Esas empresas están ahora empeñadas en estudiar poblaciones indígenas aisladas, porque parece que en ellas se encontrarían genes útiles para la producción de fármacos y, claro, para sus ganancias. Muchas compañías se han unido a la búsqueda de secuencias genéticas útiles en el denominado SNP Consortium. La empresa Celera Genomic recolecta muestras de los mares del mundo y hasta de aguas circundantes a las islas Galápagos para patentar genes nuevos.

Sin embargo, el interés en estudiar los genes no es la secuencia en sí, sino la tecnolo-

gía que sobre ella se aplique para obtener réditos económicos.

Los países en 'vías de desarrollo' tendremos que enfrentar este nuevo negocio. Sin preparación, lo haremos en desventaja; seguirán los saqueos de muestras, se incrementarán patentes y cuando se produzcan 'medicinas' solo tendremos que consumirlas a los costos impuestos. Trágicamente, seguiremos dependientes.

El árbol de la vida

Existe una serie de proyectos mundiales que pretenden entender y aglomerar la mayor información posible sobre cuestiones claves para la humanidad. Como proyecto mundial, está el entender el cerebro humano y, claro, el entender la vida misma.

El proyecto Árbol de la vida pretende encontrar todas los organismos vivientes y establecer sus relaciones de parentesco, fundamentando sus estudios en que todo ser vivo tiene el mismo componente vital: el ADN, que es más o menos complejo de acuerdo con la especie. Aunque proporcionalmente una ameba tiene más ADN que un humano, los genes humanos son de tan complejo funcionamiento y coordinación que nos hacen seres especiales en la escala zoológica.

Si se toma una porción de tierra y se extrae ADN y luego se compara con las especies conocidas, el resultado es desconcertante: existe más ADN no identificado que el conocido. Se estima que existen 1,8 millones de especies y lo que realmente conocemos de ellas es muy poco. Uno de los bancos de datos más extenso que existe en la actualidad, GenBank, tiene registros de 411 mil especies que representan tan solo el 22 % de las que existirían, lo que significa que no se han registrado la mayoría, porque no existen datos, ni descripciones anatómicas o moleculares.

El proyecto Árbol de la vida busca integrar todas las bases de datos existentes de árboles o clasificaciones biológicas existentes y conformar un solo árbol. El punto de partida es el análisis de 2,3 millones de datos taxonómicos existentes, sobre especies que se tiene evidencia existieron desde hace 3500 millones de años. En la literatura científica existen unos 6810 árboles construidos en 3062 estudios y para la primera versión del proyecto se seleccionaron solo 484 estudios, que corresponden al 16 %. Este intento de aglomerar la información de las especies es un excelente punto de partida para entender nuestras relaciones biológicas.

Falta mucho por hacer: hay deficiencias en la recopilación de datos, o no se tienen registrados muchos datos de bacterias, hongos, parásitos, aunque se tiene más información sobre y las especies grandes, como los mamíferos, por ejemplo.

Los datos son abiertos al público y se los puede consultar en <http://opentreeoflife.org/>. Al ser el primer borrador es una buena guía para los estudiosos de la vida, sus orígenes y relaciones evolutivas.

Metagenómica

La tecnología actual sobre genes posibilita conocer la totalidad de los genes de especies pequeñas en apenas 24 horas. Una de las empresas científicas más grandes del mundo, Craig Venter Institute, liderada por C. Venter, científico clave en el conocimiento del Genoma Humano, cuenta con un financiamiento anual de 20 millones de dólares y su tecnología puede descifrar 240 mil secuencias de genes por día. Con todo este potencial, el Instituto se ha volcado a trabajar con microorganismos marinos, en lo que se denomina el Muestreo Marino Global (MMG), que abarca a todos los organismos en todos los mares del planeta; esto se conoce como metagenoma.

Para el MMG, la expedición de Venter toma de 200 a 400 litros de agua cada 200 millas, los filtra y analiza genéticamente para encontrar nuevas especies. Se calcula que 1 litro de agua puede tener entre 25 mil y 100 mil microorganismos. Se sospecha que hay millones de estos organismos que son responsables del 80 % del ciclo del CO₂. Como logros iniciales con la participación de 79 investigadores, se encontraron ya 291 microorganismos nuevos con sus genomas nuevos. Aparte del interés científico y los beneficios del estudio de nuevos genomas y la capacidad de descifrarlos, paralelamente se abre una puerta para el negocio de

los genes, las patentes y, como meta final, la construcción de vida artificial por manipulación genética.

El conflicto alrededor del tema surge al confrontar la legislación internacional sobre biodiversidad y mares. Aparentemente los descubrimientos en aguas internacionales no serían cuestionables, pero sí aquellos que se produzcan en aguas territoriales de los países. Por ejemplo, se tomaron muestras en aguas circundantes de nuestras Islas Galápagos, ¿qué pasa si se encuentran microorganismos nuevos? ¿A quién pertenecen los genes secuenciados o sus beneficios?

Los tratados sobre biodiversidad prohíben las patentes de organismos vivos, pero las aceptan sobre los modificados genéticamente. Para construirlos se requiere tecnología; los países que no la tenemos enfrentamos los problemas recurrentes: dependencia científico tecnológica y biopiratería. Esto ya pasó con la ayahuasca ecuatoriana patentada por extranjeros. En los últimos 6 años, las patentes de organismos modificados marinos representan más del 50 % de todas las patentes.

Aunque los resultados del proyecto MMG están en la web y son públicos, las oportunidades tecnológicas no son equiparables para todos los países. Es evidente que aunque la expedición es de carácter científico, guarda también un interés comercial.

Ya que no tenemos la tecnología, debemos exigir, como lo han hecho los países con megadiversidad marina, 'reglas claras' de colabora-

ción y beneficios para ambas partes. Australia demanda que se compartan "todos los derechos de propiedad intelectual en relación con los materiales o cualquier derivado, incluyendo la propiedad intelectual resultante (directa o indirectamente) del uso de estos materiales o cualquier derivado, inversiones u otros usos" (El País, 2009); yo agregaría la obligatoria participación de investigadores locales.

Microbioma y metagenómica

Las nuevas tecnologías desarrolladas con posterioridad al conocimiento del genoma humano han permitido enfrentar la investigación de los genes desde una nueva dimensión. Los 20 mil genes humanos tienen 3000 millones de letras químicas y el mapeo de su secuencia constituye el logro más importante de la ciencia moderna. El siguiente paso en el conocimiento de los genes de los organismos es lo que se conoce como metagenómica.

La metagenómica investiga los genomas de organismos diferentes al humano, en un hábitat específico y cumpliendo una función determinada; esa es la meta del proyecto internacional Encode. Parte importante de la metagenómica es la secuenciación de todos los microorganismos que no pueden ser cultivados en laboratorio (el 99 %). Entre los microorganismos están aquellos que conviven con los humanos o dentro de ellos, localizados en intestino, vagina, mucosas y piel, y que en número son unas 10 veces más que los 50 mil millones de células humanas.

El conocer todos los genes de los microorganismos se denomina microbioma. Los microbios establecen relaciones simbióticas y beneficiosas, pero también pueden producir enfermedades. En la vagina, los lactobacilos prote-

gen de las infecciones. En cambio, en la enfermedad de Crohn (colitis ulcerosa), dolencia del colon que produce mala absorción de alimentos, existen diferencias entre el microbioma de personas sanas y de personas afectadas; podría aseverarse que la enfermedad es causada y complicada por microbiomas diferentes. Posiblemente la obesidad tenga que ver con los microbiomas diversos.

Sin las simbiosis que tenemos con los microorganismos no podríamos vivir; están implicados en el metabolismo de los alimentos y en la maduración del sistema inmune. En el ambiente, los microorganismos coadyuvan para mantener el equilibrio y la dinámica ambiental. Por lo tanto, es trascendente conocerlos.

La primera fase de la investigación Encode arrojará datos sobre mil individuos, de allí su denominación de Genoma 1000. Se realizarán comparaciones para descubrir cómo microbiomas diferentes producen diversos comportamientos de las enfermedades en individuos distintos. Entender el metagenoma y microbioma proporcionará datos para trazar el camino evolutivo de los microorganismos y sus correlaciones, y desentrañar su papel en las enfermedades.

Empresas transnacionales, laboratorios farmacéuticos, compañías productoras de enzimas, detergentes, degradantes y descontaminantes se han lanzado tras el estudio del metagenoma porque saben que descubrir microorganismos nuevos y sus aplicaciones es una mina de oro. Patentes y propiedad intelectual

están tras su desciframiento. Europa ha destinado 11,4 millones de euros para el metagenoma (MetaHIT). Mares, lagos, ríos, riberas, poseen metagenomas específicos y posiblemente únicos, que los convierten en recursos biológicos incomparables, estratégicos y protegibles.

El Ecuador, por megadiverso y multiétnico, tendrá un metagenoma y microbioma extraordinariamente rico y útil, lo que torna prioritario que el país investigue su variedad microorgánica; caso contrario, seremos presa fácil del biopiratero e incrementaremos la dependencia científica.

La nueva meta: las proteínas

Luego de haber descifrado el genoma completo de los individuos, enfrentamos nuevos desafíos. Uno de los más interesantes es el conocimiento de las proteínas humanas, el llamado Proteoma. Lo curioso de este gran proyecto mundial es que las explicaciones moleculares vuelven a sus raíces: la bioquímica.

Antes de conocer que el ADN era el material genético de los seres vivos se pensaba que eran las proteínas las que llevaban y transmitían la información hereditaria. Ahora tenemos otra visión. Los genes, sectores del ADN, son los que producen las proteínas; para explicarlo de una manera muy simple: si tenemos 20 mil genes, deberíamos tener al menos 20 mil proteínas. Así, el cromosoma 16 (de los 46 existentes en humanos) comanda la producción de 836 proteínas. Entonces, si sabemos que existen por lo menos 50 mil proteínas, ¿por qué hay más proteínas que genes?

A fin de responder esta pregunta científicos de todo el mundo se han unido para descubrir todas las proteínas posibles. Se proponen analizar todo el fluido y tejido humano: orina, sangre, saliva, líquido céfalo raquídeo, entre otros, con la esperanza de encontrar el proteoma humano. Las proteínas que se pierden por fluidos representan el 18 % del total conocido. Hoy sa-

bemos que un gen puede producir dos o más proteínas por mecanismos de reestructuración molecular.

Hay otra manera muy ingeniosa de estudiar el proteoma. Si conocemos todo el genoma y sabemos que cada tres letras químicas se conforma uno de los 20 aminoácidos que son precursores básicos de las proteínas, podemos diseñar proteínas artificiales y compararlas con las que existirían en un individuo vivo, en la suposición de que existen aunque no se han evidenciado. Ahorraríamos así años de trabajo buscándolas individualmente.

En el Instituto de Investigaciones Biomédicas trabajamos en el diseño de fármacos teóricos partiendo de enormes bases de datos en que se almacena información de genes, proteínas y posibles blancos terapéuticos; esto constituye la quimioinformática.

La utilidad de encontrar todas las proteínas humanas va en dos sentidos; primero, asociar una proteína con funciones normales o con alteraciones y enfermedades; y, segundo, encontrar fármacos que promuevan o bloqueen proteínas faltantes o alteradas. Aunque se viene ya trabajando en esto, aún falta mucho por desarrollar. La industria farmacéutica está muy interesada en encontrar estas proteínas que son personales y que servirán para diagnóstico, pronóstico, tratamiento y evolución de enfermedades.

Nutrigenética y nutrigenómica

Las variaciones de los genes que afectan o determinan la acción o reacción de un alimento en las personas son estudiadas por la nutrigenética, mientras que la nutrigenómica estudia las modulaciones moleculares individuales que cada persona manifiesta en presencia de un alimento y trata de entender cómo un producto tiene efecto en la promoción o represión de una función de un gen o grupo de genes. Es, en definitiva, cómo el ambiente modifica las funciones genéticas.

La nutrigenómica podría considerarse una rama más especializada de la medicina personalizada; es decir, al igual que ocurriría con un fármaco que en un individuo puede producir un efecto y en otro el adverso, los alimentos producen reacciones o efectos diversos sobre la expresión de los genes. Este fenómeno, por el cual el ambiente determina cambios en la expresión y función de los genes, es parte del proceso molecular denominado epigenética (epi = 'sobre').

Los cambios metabólicos impulsados por un alimento pueden usarse como base para entender el origen de enfermedades crónicas o degenerativas (cáncer o diabetes) o, por el contrario, el entender los genes y genomas completos de un individuo servirá para planifi-

car dietas personalizadas e incluso tratamientos alimenticios, según la carga o riesgo genético que tenga la persona. La hipercolesterolemia familiar está asociada a un gen del metabolismo de grasas, la diabetes se encuentra relacionado con 30 genes de degradación de azúcares y otros carbohidratos, el cáncer con 100 genes de degradación de sustancias y se tiene evidencia que mucho del funcionamiento hormonal está influido por prácticas alimentarias. La nutrigenómica invade otros campos más profundos como el de las proteínas en acción molecular (proteómica), los elementos del cuerpo metabolizados (metaboloma) o cómo los genes se transcriben a proteínas (transcriptoma).

La problemática genética de la interacción genes y ambiente es compleja; lo que somos físicamente es el resultado de la acción directa de genes modulados por el ambiente. Lo que interesa en la actualidad es detectar cuáles y cuántos genes son los responsables de esta interacción, y para ello se está trabajando con técnicas de análisis moleculares complejas, como la secuenciación masiva de genes y los biochips.

Encontrar los genes que cada individuo manifiesta o modula según la ingesta de alimentos proporcionará caminos terapéuticos científicamente guiados; se podrá influenciar en el origen y comportamiento de enfermedades de un solo gen, de enfermedades crónicas o del cáncer e incluso en el envejecimiento y la muerte.

Genes y evolución humana: la herencia de nuestros ancestros

El reciente Premio Nobel de Medicina fue otorgado a Svante Pääbo por sus descubrimientos sobre los genomas de homínidos extintos y la nueva visión de la evolución humana. Este premio sin duda ilustra el papel clave de la genética en el entendimiento de la evolución de las especies y de los humanos en particular.

Como ejemplo, el padre del evolucionismo, Charles Darwin, apoyó sus trascendentales hallazgos y descripciones en datos de varias ciencias: paleontología, anatomía comparada, embriología, arqueología, lingüística, entre otras, pero fue la genética la que definitivamente sustentó la Teoría de la Evolución, conformando así la llamada Teoría Sintética de la Evolución; es decir, la congregación de todas las ciencias para demostrar definitivamente sus intrincadas vías.

Los genes, sus maneras de heredarse, sus interacciones, sus mutaciones, migraciones y selección natural, explican la evolución. El estudio del material genético de las especies demuestra que la vida en la Tierra se debe a la misma molécula: el ADN. La molécula de la vida es similar en todos los seres, pero cada organismo vivo contiene un ADN más o menos complejo y en esa complejidad está la propia evolu-

ción. Los datos confirman que especies menos evolucionadas tienen genes y funciones más simples y, viceversa, el ADN es más complejo en las más evolucionadas.

Desde el origen de la vida, hace unos 4 mil millones de años, las especies han ido variando y adaptándose al medio, y para eso han seleccionado y complicado su ADN: desde un material genético muy pequeño con pocos genes (de 500 de las bacterias a 2 mil de las arqueas) hasta el ser humano con un material genético grande y complejo que aparece hace unos 2,5 millones de años. Los humanos modernos, u *Homo sapiens*, tenemos 20 mil genes y 3000 millones de letras químicas de la vida. Las combinaciones de estas letras dan la variedad de especies y personas.

También existe material genético en las mitocondrias, con 37 genes, cuya función principal es el metabolismo de sustancias externas y, de alguna manera, un respaldo de genes clave. Las mitocondrias solo se heredan de madres a hijos e hijas. La primera mujer humana heredó el mismo ADN mitocondrial a toda la raza.

En la genética y genómica humana se observa las huellas de la evolución. Los humanos tenemos incrustado en nuestro ADN restos de otras especies, como los priones, virus, microorganismos, peces, reptiles, aves y mamíferos. Nuestro antepasado más cercano, el chimpancé, coincide con nosotros en el 98 % del material genético, pero nos diferenciamos de ellos por una organización genética más complicada

determinada por miles de porciones de genes repetidos, invertidos, transpuestos o duplicados. Justamente en estos detalles de organización, y de nuevos y más evolucionados genes, está la esencia humana.

El ADN del núcleo y de las mitocondrias analizados por la genética y la genómica en humanos presentan a la ciencia un escenario particular; sabemos con certeza que convivimos 200 mil años con una especie que evolucionó con nosotros en Eurasia, hasta su extinción por falta de adaptación biológica: los neandertales. Durante esos años hubo un intercambio de genes: los humanos actuales tenemos entre el 1 al 4 % de genes similares con el *Homo neanderthalensis*, quien nos proveyó de genes de resistencia al frío, a la diabetes, lupus, cirrosis, además de una mejor inmunidad.

Las evidencias genéticas y genómicas también nos aproximan a otros homínidos antes no conocidos: los denisova del sur de Siberia y de Melanesia, con quienes coexistimos unos 40 mil años antes de desaparecer y con quienes, de igual manera, intercambiamos genes. Nos heredaron entre 1 al 6 % de sus genes y nos transmitieron habilidad funcional para degradar grasas, distinguir olores y la adaptación a la altura, genes frecuentes en Eurasia, pero no en América.

Estos análisis del genoma de los ancestros humanos han conformado una nueva ciencia: la paleogenómica.

La evolución de los genes nos proporcionó la habilidad de caminar en dos extremidades, el

aumento del tamaño y función del cerebro, la visión frontal, el habla, oposición del dedo pulgar y la inteligencia. Los humanos hemos cambiado a la naturaleza, construido herramientas y generado tecnología y ciencia. Somos una especie dominante sobre la naturaleza, pero al mismo tiempo autodestructiva.

Los genes humanos nos han permitido establecer cercanías y lejanías entre poblaciones, calcular con certeza los períodos evolutivos, caracterizar mutaciones, entender parentescos, descifrar enfermedades, editar genes y corregirlos. La genética y genómica podrían ser las herramientas de la curación de las enfermedades, de la juventud eterna, de la salud prolongada; pero mal utilizada podría también traer nefastas consecuencias como la discriminación genéticas, armas biológicas o modificaciones peligrosas. Quizá la sociedad imponga usarlas para beneficio igualitario de todos.

Los genes de la adaptación

Lo que hoy somos como seres humanos (*Homo sapiens sapiens* - 'hombre que sabe que sabe') es producto de un largo proceso evolutivo que inició hace unos 4000 millones de años, cuando se originó la vida en la Tierra en una asociación de sucesos bioquímicos y ambientales. Desde ese preciso momento los seres vivos tuvimos que adaptarnos a las nuevas circunstancias.

El surgimiento de organismos con una membrana que separaba lo externo de lo interno, que producían su propia energía y que se reproducían gracias a una nueva, fantástica y única molécula, el ADN, determinó que estos seres cada vez más complejos busquen la manera de sobrevivir a los constantes cambios del ambiente.

Esto se logró gracias a la versatilidad del ADN, que se fue especializando, diseñando genes aptos para nuevos y complejos desafíos. Hace un millón de años la vida pasó de los organismos unicelulares a los pluricelulares hasta llegar a las especies superiores y al humano, que atravesó por muchos cambios: bipedestatismo, visión estereoscópica, oposición del pulgar, cerebro grande, corteza cerebral compleja, pérdida de pelaje, comunicación y lenguaje, instrumentos y transformación de la naturaleza.

Los genes se fueron seleccionando a favor de las características que proporcionaban más utilidad y mejores posibilidades de supervivencia.

Desde que se originó el humano moderno en África, los cambios genéticos que podemos evaluar, producidos en los últimos 250 mil años, son muy pocos; conocemos cambios en las mitocondrias y unos pocos en el ADN del núcleo celular. Lo que estudiamos ahora como genoma, es la forma más estable de material genético que nos permite ser humanos. Los cambios drásticos del ADN, o mutaciones, son, por lo general, dañinos.

En el proceso evolutivo los primeros humanos debían, por ejemplo, adaptarse a la exposición al sol y a los rayos ultra violeta, lo cual acarrearba un precio evolutivo. Al perder el pelaje, los rayos UV afectaban directamente a la piel, dañándola y desencadenando cáncer, por lo que el individuo debía encontrar mecanismos de adaptación; de esta manera se seleccionaron genes de pigmento de la piel: los de la melanina. Estos genes se fueron priorizando, pero esto traía un nuevo problema; si la piel era muy oscura y no recibía la cantidad mínima necesaria de UV se desarrollaba raquitismo por falta de vitamina D y descalcificación de los huesos. Por tanto, evolutivamente hablando, debía existir un equilibrio justo entre la expresión de los genes de melanina, los UV y la vitamina D, esto a través de 230 tonos de piel.

Con el sedentarismo apareció la agricultura y la domesticación. Los primeros humanos debieron adaptarse a los crudos inviernos, para

lo cual debían guardar y preservar alimentos. Los granos y los lácteos resultaron de fácil almacenamiento. Quienes tenían genes de tolerancia al gluten contaban con mayores posibilidades de sobrevivir a la escasez; quienes contraían lo que hoy se conoce como enfermedad celíaca, morían por la intolerancia al gluten. Se seleccionaron entonces genes de tolerancia al gluten y hoy la mayoría de la población lo tolera.

Con los lácteos ocurre algo similar. Ningún mamífero, excepto el humano, tiene la leche como alimento luego de la etapa de lactancia. Los humanos aprendieron a consumir leche de los animales domesticados, aunque la mayoría de humanos fueron intolerantes a ella después del destete. Al almacenar lácteos procesados (quesos) y consumirlos en la época de escasez, se instauró una presión selectiva de genes a favor de quienes degradaban la leche (lactosa). Se conoce que esto ocurrió entre 7 a 10 mil años atrás, cuando nos hicimos tolerantes al consumo de lactosa. Sobrevivían los individuos que tenían estos genes mientras morían los intolerantes. Estudios en el Ecuador muestran que la tolerancia a la lactosa es de alrededor del 60 %. Mientras mayor porcentaje de genes europeos tienen los ecuatorianos, son más tolerantes; en cambio, a más genes indoamericanos, menor tolerancia.

Las poblaciones que viven a más de 1800 metros sobre el nivel del mar deben adaptarse a la altura. Una de las maneras es la adaptación funcional, según la cual la falta de oxígeno en alturas promueve la producción de mayor can-

tividad de sangre para optimizar la respiración en los tejidos; así mismo, aumenta la capacidad pulmonar, pero esto entraña riesgos de causar enfisema o trombosis. La adaptación funcional debería conducir, evolutivamente hablando, a la adaptación genética milenaria. Esto no lo observamos en la población andina, pero sí se ve en poblaciones asiáticas más viejas, como las del Tíbet, en las que sus miembros tienen una variante de la hemoglobina que es más eficiente en la captura del oxígeno sin aumento de la cantidad de sangre. Hoy sabemos que hay al menos 28 genes de adaptación a la altura.

Darwin decía: "No es la más fuerte de las especies la que sobrevive, tampoco la más inteligente; es aquella que es más adaptable al cambio". La lista de adaptaciones es innumerable: la talla, la disposición de la grasa, el tamaño de los órganos, la respuesta a fármacos, la defensa mayor o menor a enfermedades; los genes nos proporcionan mayores o menores herramientas adaptativas. Los humanos estamos tan bien adaptados que ocupamos casi todos los nichos ecológicos y, con nuestra inteligencia, ciencia y tecnología, abrimos caminos a nuevas adaptaciones y desafíos. Debemos seguir dilucidando los cambios genéticos de las nuevas adaptaciones, tal vez evaluables en milenios.

De los genes al origen étnico

En el mercado de las pruebas genéticas se ofrecen actualmente varias opciones de evaluación de genes en general, así como de los orígenes de los individuos y de su composición étnica en particular. Al respecto surgen algunas interrogantes sobre la validez y la función de estas pruebas: ¿si me realizo el estudio sabré si soy europeo, indígena o afrodescendiente? Qué implicaciones sociales o culturales tiene conocer mi composición étnica? Qué beneficios me proporcionan y de qué me sirve conocer los resultados de los análisis?

Hoy existen complejas y sofisticadas pruebas que evalúan el material genético de los individuos de manera completa, parcial o específica para ciertos rasgos. Se ofertan en el mercado como pruebas genómicas, de ancestralidad, de rendimiento, de riesgo de enfermedades o riesgo de cáncer.

Desde el punto de vista médico, las pruebas de ADN deberían estar encaminadas a diagnosticar una enfermedad, asociarse a tratamientos y sus resultados, prevenir enfermedades, dilucidar los riesgos de que un hijo venga con alguna dolencia genética, conocer sobre el estado de un embrión o del embarazo. Pero las pruebas genéticas se han extendido con la fina-

lidad de detectar riesgos de padecer un cáncer o conocer el origen étnico.

Existen pruebas comerciales que evidencian riesgos de padecer unos 100 tipos de cánceres. Se puede analizar 4700 genes al mismo tiempo para diagnóstico de enfermedades raras y comunes, y es posible conocer los genes del metabolismo de azúcares, proteínas y grasas, así como la respuesta a fármacos, que son los más difundidos en el mercado del ADN.

Entre los beneficios de las pruebas están la disminución de las preocupaciones por una enfermedad determinada o cáncer, tener una evidencia que exija cambiar el estilo de vida, planificar la vida reproductiva, prevenir una enfermedad, elegir el fármaco más adecuado o tomar en cuenta seguimientos médicos; sin embargo, podría ocurrir lo contrario: más preocupaciones y angustias por el diagnóstico. Incluso, en los resultados de las pruebas genéticas pueden encontrarse 'hallazgos inesperados', que deben ser evaluados e interpretados por un especialista en genética y comunicados a los individuos solo en caso de que existan tratamientos o medidas médicas que alivianen el problema. Por ejemplo, se estudia el gen de predisposición a un problema cardíaco e incidentalmente se encuentra mutado el gen de una enfermedad degenerativa del cerebro.

Por otro lado, los resultados de las pruebas también podrían llevar a deprimir a los individuos, inducir sentimientos de culpa, traer problemas de actitud en el entorno familiar, laboral o social. De ahí la necesidad de buscar expertos

que prescriban una prueba y que la interpreten correctamente.

Las más conocidas pruebas genéticas son para cáncer de mama (genes BRAC1 y 2), que son efectivas en la mayoría de cánceres hereditarios, aunque solo un 10 a 15 % de todos los cánceres de mama son de transmisión hereditaria y puede estar acompañado o no de cáncer de ovario. Cuando estas pruebas se realizan en cualquier mujer, solo un 35 % pueden ser positivas, sin que esto signifique que existirá efectivamente un cáncer de mama. Lo que indica la prueba es que hay un riesgo y que se necesita más controles periódicos. Hay pruebas genéticas de riesgo de cáncer para unos 20 tipos (ovario, pólipos, tiroides, hígado, ojo, melanomas, etcétera).

Las pruebas populares para estudio de ancestría son insulsas. En un caso real los estudios pueden proporcionar por ejemplo la siguiente información: 50 % centroamericano, 15 % sardo, 13 % irlandés-escoces-gales, 12 % norafricano y 5 % otras etnias. Al hacer la misma prueba con otro paquete de pruebas se desmenuza algo más y aparecen otros datos: 1,6 % ibérico, 1,2 % indígena de Amazonía, nigeriano 3,8 %, árabe 2,8 % y japonés 0,7 %. ¿Con estos resultados qué se hace?

Lo único que se logra con estos resultados es llevar a un individuo a sentirse identificado con uno u otro grupo étnico, más o menos satisfecho según sus prejuicios étnicos, o identificarse totalmente con la humanidad entera. Esta última opción es la mejor y la más real:

todos tenemos los mismos genes en más o menos proporciones y por eso somos más o menos próximos a un grupo poblacional, pero, al final de cuentas, solo somos de la misma raza: la humana.

Los estudios de etnicidad cobran fuerza cuando se los relaciona con riesgo de padecer enfermedades, mejores o peores respuestas a tratamientos, sobrevividas largas o cortas dentro de una patología. Así, se conoce que la población ecuatoriana tiene hasta 7 veces más riesgo de tener problemas de los oídos con o sin sorderas, 4 veces más riesgo de tener dislocación congénita de cadera con posibilidad de discapacidad funcional y hasta 96 % más de riesgo de infectarse con el virus HIV si entra en contacto con él frente a los nórdicos, que tienen solo 70 %, o los africanos del sur, con 99,8 %. Nos pasa igual con el cáncer de estómago y piel. La misma vacuna contra el Papiloma virus sirve menos en Ecuador que en los países que la fabrican, debido precisamente a la composición étnica. Tenemos mejores sobrevividas en leucemias y linfomas. Solo para esto sirven los estudios genéticos de ancestría.

Aún nos falta mucho por aprender de los genes, de los riesgos, de las etnias, de las predisposiciones, y por conocer de las poblaciones latinas y de las minorías étnicas, que a pocos científicos les interesa. Es más rentable encontrar algo exótico en caucasoides que en etíopes. Por eso hay una queja internacional reclamando más estudios de grupos poblacionales no considerados.

En el Centro de Genética y Genómica de la Universidad UTE estamos estudiando genes de predisposición a enfermedades, a cáncer y de ancestría, con la visión de riesgos de patología y su asociación con el grupo étnico. En poco tiempo podremos compartir estos hallazgos.

Varioma Ecuador: nuestros genes a la luz de la genómica

Las poblaciones del mundo tienen variantes en su ADN y, por ende, en los genes. Estas variantes, que con anterioridad se evaluaba una a una por secuenciación tradicional de exones Sanger, hoy pasan por el análisis a gran escala del gen completo dentro de grupos de genes de enfermedades específicas o miles de genes de constitución de los individuos o poblaciones. Esto se logra con la tecnología de secuenciación masiva o genómica, ahora a disposición en el CIGG-UTE.

Identificar variantes genómicas poblacionales es clave para entender a las poblaciones en general o a una población en particular. La meta de identificar variantes genómicas es conocer si estas variantes tiene o no implicaciones clínicas. Aunque las personas compartimos el 99,9 % del ADN, el 0,1 % que no compartimos, es decir unas 3 millones de bases nitrogenadas, nos proporciona las diferencias en tono de piel y ojos, tamaño, sobrevida, respuesta a fármacos, susceptibilidad a enfermedades y cáncer, entre otras.

Existen 20 mil genes humanos que pueden ser evaluados casi en su totalidad con la tecnología vigente de secuenciación masiva. Hoy contamos con plataformas comerciales de análisis

de genomas centradas en un número menor de genes; por ejemplo, para 4836 genes patológicos y probablemente patológicos en un solo ensayo, o para 500 genes de enfermedades genéticas específicas, sean de herencia dominante, recesiva o ligada al X, e incluso para enfermedades de las mitocondrias y cáncer.

Variación genómica

La estructura esencial del genoma humana es similar, pero en regiones codificantes y no codificantes existen variaciones que identifican individuos, poblaciones, enfermedades, susceptibilidad, fármaco-respuesta, evolución patológica, origen y diferencias, entre otras particularidades. La técnica de secuenciación masiva de genes permite evaluar estas diferencias, que pueden provenir de inserciones-delecciones de porciones de genes o bases nitrogenadas (INDELS), duplicaciones de secuencias, expansiones, translocaciones e inversiones, que repercuten directamente en la función de los genes, unas sin patología relacionada, otras generando mutaciones que se traducen en productos génicos truncados, alteración de tamaño de proteínas con disfunciones o lecturas sin sentido o pérdida de sentido de la información del gen.

La secuenciación masiva analiza desde cambios puntuales de bases nitrogenadas hasta codones o secuencias cortas, medianas o largas del genoma. Las pruebas que disponemos arrojan datos de 125 mil secuencias gené-

ticas que deben ser analizadas y correlacionadas a través de medios bioinformáticos (softwares especializados) que categoricen a los hallazgos en cinco grupos: 1) patogénico; 2) probablemente patogénico; 3) significado incierto; 4) probablemente benigno; y 5) benigno.

Para llegar a este punto debemos pasar por el flujo de análisis confiable filtrado por calidad, tipo de variante, frecuencia, efecto, función y confirmación de la variante por secuenciación Sanger. Esto se debe comparar con bases de datos mundiales como 1000 Genomas o el Exome Variante Serve.

En la población ecuatoriana no tenemos información de la composición genómica y los estudios que existen son limitados a pocas decenas de genes aislados y de enfermedades precisas, por lo que es indispensable trazar una línea base de la genómica ecuatoriana con el mismo principio de las bases mundiales: utilizar las secuencias genómicas ecuatorianas para sustentar otros trabajos de investigación en genes o genomas de pobladores del país. Con una característica especial: al no existir datos del Ecuador en las bases de genomas mundiales, los datos que estamos obteniendo se convierten en un referente internacional de genomas.

La secuenciación masiva se enfrenta en la actualidad a demostrar y entender que las variantes de genes que se hallan en los genomas realmente son la causa de las enfermedades comunes o raras, con o sin origen hereditario, o son simples solapamientos de unos genes

sobre otros que confunden la características humanas o enfermedades, o reflejan variaciones de genes en bajas frecuencias, o están influyendo o modificando el físico de los individuos. Tenemos, por tanto, que investigar el varioma ecuatoriano.

Origen genético de los ecuatorianos: ni racismo, ni determinismo³

En un artículo publicado sobre el origen genético de los ecuatorianos, hice referencia a los porcentajes de información genética 'no esencial' que tenemos y con la cuales podemos compararnos, así como trazar un mapa genético del origen de nuestra población y de nuestros ancestros. Resumiendo los hallazgos de la información genética y cotejándolos con los tres grupos más representativos étnico-genéticos: nativos americanos, europeos (caucasoides) y afrodescendientes, los ecuatorianos somos una población cruzada de origen triple (trihíbrida).

El artículo generó una curiosa discusión. Durante siglos hemos manejado e incluso aceptado que los humanos tenemos razas. Esto es, en realidad, falso. Existe una sola raza: la humana, y todos pertenecemos a ella. No existen individuos mejores o peores genéticamente hablando, lo que sí existe son variantes del ADN de porciones no esenciales que se acumulan en grupos poblacionales diversos y que al rastrearlas y compararlas entre sí, aso-

3 Texto de la entrevista en radio española *En Libertad FM*, programa "Investigadores por el mundo", con Antonio Armas.

ciándolas a un origen, se puede elaborar mapas genéticos de la población.

Es clave entender que las variantes genéticas que nos permiten caracterizar poblaciones no proporcionan mejores características a las personas o poblaciones; son variantes no esenciales, porciones de ADN, aunque dentro de los genes humanos existen también variantes más o menos frecuentes.

Clasificar a las personas en razas sería un 'sacrilegio' científico, ya que las características que se utilizan son artificiales y, al mismo tiempo, muy variables. Por ejemplo, el tono de la piel, que es el más utilizado en el argumento de las razas, trae un conflicto pues existen al menos 230 tonos de piel; por lo tanto, no es útil. Aunque, por supuesto, existe diferencia al comparar los extremos blanco y negro, eso no significa nada en términos de eficiencia biológica. Algo igual pasa con la talla, el peso, la forma de la cabeza, la forma de la nariz, orejas o cualquier otra característica atribuida a la raza. A lo sumo, las variantes podrían determinar aptitudes en ciertos desempeños individuales o podrían tener que ver con riesgos de adquirir ciertas enfermedades.

Profundizando un poco más, el color de la piel tiene que ver con la cantidad de melanina que producen las células. La melanina es producida por al menos dos genes, que son los mismos genes en todos los humanos, pero en unos hay mayor secreción de melanina y en otros menos. La piel más negra protege mejor de los rayos ultravioleta, pero no se puede

tener 100 % de melanina, porque no se tendría vitamina D y se padecería de raquitismo; por tanto, hay un juego entre el color de la piel, la melanina y la vitamina D. Por otra parte, si las personas más blancas, con poca melanina, reciben mucho sol, generan cáncer. Pero, curiosamente, donde no hay sol la piel se aclara para obtener mayor disponibilidad de vitamina D y para evitar raquitismo. Esta dualidad se originó en el proceso evolutivo.

La diversidad genética es una realidad; es medible, es comparable, pero solo tiene sentido si la correlacionamos con algún factor específico; así: predisposición a enfermarse, resistencia a enfermedades, mayor o menor período de vida, mejor o peor respuesta a tratamientos, toxicidad mayor o menor a fármacos o químicos, respuesta a vacunas, resistencia a infecciones, entre otras. Las poblaciones, según su composición genética no esencial, presentan diferencias.

Al observar poblaciones del mundo encontramos variantes muy interesantes. Hay poblaciones que resisten mejor al frío porque tienen genes de resistencia, es decir, genes de metabolismo más alto y, por tanto, mayor temperatura corporal. Hay poblaciones que se alimentan solo de proteínas y no tienen los problemas patológicos presentes en otras poblaciones que ingieren escasas cantidades de proteínas. Otras poblaciones se adaptan mejor a la altura (tibetanos) por tener un gen que hace que su hemoglobina sea más apta para captar oxígeno y generar más vasos sanguíneos; mientras, los

andinos no tienen esta característica y se adaptan a la altura produciendo más glóbulos rojos, lo cual les proporciona mayor riesgo cardiopulmonar. La población afro tiene más anemia de células en forma de media luna, pero eso no impide que en otras partes del mundo también se tenga esta enfermedad; lo que varía es la frecuencia. Los ecuatorianos tenemos avidez por los sabores umami (salado y dulce) lo que determina riesgos de diabetes. Así, muchas características se presentan en diferentes grupos poblacionales y con similares orígenes; sin embargo, esto jamás significa superioridad o inferioridad.

Los datos históricos y económicos dan cuenta de la organización social de la humanidad y esta no está relacionada con los genes, sino con herencia cultural e histórica del poder.

Aceptar las razas como principio biológico infalible sería un determinismo genético absurdo y el determinismo genético fue superado hace mucho. Hay rezagos de la influencia de Darwin y sus postulados de superioridad y adaptación del más fuerte, lo que se llama 'darwinismo social', pero está cuestionado por diversos hallazgos. Justamente la variabilidad genética tan diversa, que muestra que unas poblaciones se adaptan más a ciertas cuestiones en detrimento de otras, o viceversa, es lo que destruye los conceptos biólogos puros, el determinismo y el darwinismo social. Al final de cuentas solo somos homínidos con los mismos genes, con variantes genéticas no esenciales y pertenecemos a la única raza: la humana.

Genética del origen y poblamiento de los ecuatorianos

Existen muchas maneras de estudiar el origen de las poblaciones en el mundo y, en particular, en América y en el Ecuador. Los datos históricos son trascendentes, apoyados por las evidencias arqueológicas, lingüísticas, antropológicas y confirmados en la actualidad por firmas genéticas particulares de cada población. El incluir a la genética en los análisis de las poblaciones ha consolidado no solo la teoría evolutiva del origen del hombre moderno en el centro de África hace 1 millón de años, sino su expansión en el mundo. Además, ha permitido fortalecer con bases científicas los parentescos poblacionales, la distribución mundial de las etnias y su origen común.

Los inicios del estudio del origen del hombre y las poblaciones se centraron en analizar marcadores antropológicos y de restos óseos, para continuar con marcadores biológicos como proteínas, grupos sanguíneos, etcétera, y llegar a los marcadores genéticos. Rasgos aparentemente simples, como el color de la piel, del pelo o de los ojos, o rasgos genéticos complejos, como polimorfismos de los cromosomas, variantes del ADN y los genes funcionado en conjunto, es decir, rasgos genómicos, sustentan los estudios poblacionales.

La falta de restos paleontológicos humanos y la compleja tecnología de análisis del ADN de los restos encontrados son un límite en los estudios poblacionales, pero han sido poco a poco superados por los datos genéticos y genómicos numerosos. Contamos ya con precisos datos de variantes cromosómicas, variantes del ADN nuclear y del ADN mitocondrial y de secuencias propias de genes del cromosoma, y disponemos de datos de las Secuencias Cortas Repetidas en Tandem (STRs - Short Tandem Repeats), de las variantes de un solo nucleótido (SNPs – Single Nucleotid Polimorphymys) y de las secuencias de inserción y deleción en regiones precisas del ADN (INDELS). Con todo estos datos podemos, en estos momentos, definir con mucha precisión el origen, evolución, migración y distribución de las poblaciones en el mundo.

El poblamiento del planeta se inició en África central hace unos 200 a 150 mil años, desde donde migraron los primeros humanos, hace unos 30 mil años, hacia lo que hoy es Europa y Asia, así como a Oceanía, hasta llegar al estrecho de Bering hace unos 35 a 40 mil años y cruzar a América, donde existen evidencias de su poblamiento hace 12 a 20 mil años en el norte, y una expansión progresiva hacia el sur con restos de hace 9 a 11 mil años. También se tiene evidencia de flujo poblacional por el océano Pacífico hacia América del Sur hace unos 1500 años.

América es especial porque luego del descongelamiento del Beringia quedó aislada y los pobladores de América, a través del llamado

efecto 'cuello de botella', sometieron a la población al denominado 'efecto fundador'. Es decir, un grupo relativamente pequeño de pobladores que pasó por el estrecho callejón de Bering, llevando consigo un conjunto de genes específicos y relativamente pequeño, y que al reproducirse de manera cerrada y endogámica homogenizan la información genética; al tener poco flujo y deriva genética, son una población con curiosidades genéticas.

América es un espacio propicio para que se irradien y favorezcan ciertas características genéticas de una población con un tronco común y más bien pequeña. El ejemplo clásico es el grupo sanguíneo 'O', que es el más habitual en la población amerindia.

La homogeneidad genética de América convierte a la población en un 'aislado genético', que, al parecer, tuvo algunas esporádicas influencias de navegantes vikingos al norte y de Oceanía en el sur, hasta la llegada de los españoles en 1492 y posteriores flujos poblacionales caucásicos, mongoloides y árabes más recientes.

Redescubierta América también recibió influjo de población negra o afrodescendiente por la implantación de la esclavitud, lo que se observa por huellas genéticas características de esas poblaciones. Podría decirse que América es producto de un cruce genético con tendencia a la endogamia y genes comunes, compuesta de al menos tres grandes e importantes aportes genéticos: amerindio, europeo y afrodescendiente.

En la actualidad, y con el alto nivel de cruzamiento genético, es muy difícil hablar de poblaciones puras. Los datos genéticos apuntan a favor de una sola especie muy mezclada, con acumulación de características y rasgos genéticos más o menos abundantes en unas poblaciones o en otras. Sin embargo, vale apuntar que el término 'raza' está muy desprestigiado políticamente y en genética se prefiere hablar de grupos poblacionales con características propias o muy concentradas, por lo que más acertado sería hablar de etnias.

Pero los aislados genéticos, tal como lo expliqué para América, en un momento largo de su historia produjeron también poblaciones aisladas y poco contactadas de amerindios dentro de la propia América, como es el caso de los quichuas de la Amazonía, que mantienen características genéticas muy propias de ellos; u otras poblaciones latinoamericanas, que concentran ciertas enfermedades, como la microtia, dislocación congénita de cadera, alzhéimer, enanismo o Corea de Huntington, todas al parecer producto del efecto fundador.

El censo poblacional reveló que los ecuatorianos se autodefinen como mestizos 71,9 %, montubios 7,4 %, afroecuatorianos 7,2 %, indígenas 7 % y blancos 6,1 %; que en términos prácticos es similar a la clasificación antropológicogenética.

En la población ecuatoriana hemos analizado muchas firmas genéticas; desde las fenotípicas, como la forma de la nariz, del labio superior, la implantación del cabello, el lóbulo de la

oreja, tamaño de los dedos, etcétera, además de grupos sanguíneos, hemoglobinas y polimorfismos cromosómicos, encontrando que somos una población muy cruzada con prevalencia de características heterocigotas y un cromosoma, y con la región heterocromática más bien corta, típica de población de Asia y Oceanía.

Estudiando SRTs, SNPs, INDELS, ADN mitocondrial matrilineal y ADN del cromosomas y patrilineal de la población ecuatoriana, y comparando estos datos con la población mundial, podemos concluir que la población con mayor presencia actual es la llamada mestiza, que está constituida genéticamente de rasgos trihíbridos con los siguientes porcentajes: amerindio 60 %, europeo 30 % y afrodescendiente 10 %.

Cuando se realiza la tipificación de los marcadores genéticos de las otras dos poblaciones con mayor representación en el Ecuador (amerindio y afroecuatorianos), los porcentajes de los marcadores genéticos cambian. La población de la Costa tiene más componente europeo y más afro; la de los Andes y Amazonía más componente amerindio, que coincide de alguna manera con la llegada de los españoles por vía del océano Pacífico, que primero se asientan en la Costa y luego ascienden a los Andes. Los pueblos indígenas del Ecuador tienen 90 % rasgos genéticos amerindios, 7 % europeo y 3 % afro, mientras que la población afrodescendiente tiene 75 % de afro, 20 % amerindio y 5 % europeo.

La población ecuatoriana muestra más ADN mitocondrial característico amerindio (B,

A, C, D, según su frecuencia), reflejando el origen matrilineal, producto del cruce de varones españoles con mujeres amerindias. Y, al contrario, en la región andina portamos más genes europeos del cromosoma Y de origen patrilíneo (Q y su variante M3).

Encontramos que la variante C3 está presente en la población andina y amazónica, exclusivamente en nuestro territorio y no en los países vecinos (Colombia o Perú). Esta variante proviene de la parte sur de Oceanía, apuntando a flujos poblacionales desde esta región.

La variante Q-M346 del cromosoma Y es característica de ascendientes incas. El estudio de Qapac Ñan (Camino del Inca) determinó esta especial variante genética, asociada a esta ruta de comercio y comunicación.

Existen otras etnias en el país: asiáticas, caucasoides, árabes y más, y cada una de ellas tiene sus características propias de mestizaje. Las evidencias de esto son resultado de estudios de STRs comparados con datos de Medio Oriente y de la Península Ibérica.

Para poder comparar los datos de las firmas genéticas de la población latinoamericana y ecuatoriana con el resto del mundo se diseñó pruebas específicas para población amerindia. Así, las pruebas de STR fueron diseñadas por un grupo brasileño y colombiano. Estos datos se compararán con bases de datos mundiales para cotejar y detectar orígenes.

Entre las más amplias, que recogen información de cientos de grupos poblacionales y etnias, están Genoma mil, National Human Ge-

nome, GenBank, Proyecto Genoma Humano Europeo, también llamado 1+ Million Genomes, donde están registradas unas 30 millones de secuencias genéticas de personas de todo el mundo. Pese a esto, hay un sesgo a favor de la población caucasoide y falta de datos de otras poblaciones.

En el Ecuador no existe un proyecto oficial sobre genoma ecuatoriano, pero hay datos de algunas investigaciones que dan cuenta de nuestro origen y ancestros. Hay que anotar que los estudios de la genética poblacional no tienen un valor real, excepto para los estudios de origen y evolución aplicados a los riesgos o asociaciones con enfermedades.

Al estudiar variaciones de genes concretos, e incluso de variantes o alteraciones genéticas, observamos que existen diferencias en el porcentaje de presentación de unas variantes comparadas con otras poblaciones. Así, en el Síndrome de Down, que afecta en una media de 1 nacido vivo por 2000 embarazos, en el Ecuador tenemos 1 por cada 527. Lo que llama la atención es que poseemos 10 % de trisomías 21 en mosaico en madres jóvenes, sin una explicación real, mientras que en el mundo solo es del 2 %. Podríamos considerar las causas en genes de predisposición a no disyunciones mitóticas postcigóticas e incluso la hipoxia de altura con placentas pequeñas.

Cuando estudiamos grupos poblacionales concretos vemos que la población de los Andes ecuatorianos presenta 6 veces más alta incidencia de microtia y 4 veces más alta la dislo-

cación congénita de cadera en comparación con toda Latinoamérica; existe, además, poli-dactilia frecuente en población waorani de la amazonía, un aislado genético de enanismo de Laron (insensibilidad a la hormona de crecimiento) en el sur del país, extrema longevidad en Vilcabamba, que llama la atención en el mundo, y poliglobulia en pobladores andinos.

Sobre la poliglobulia andina (más de 2000 metros s.n.m.) vale indicar que es una cualidad adaptativa fisiológica para la altura. Es curioso que la población del Tibet, con alturas similares, tiene una variante genética de su hemoglobina que la hace más aceptora de oxígeno con hematocritos normales (40-45 %), que los andinos compensan con poliglobulia (50-55 % de hematocrito).

Hemos estudiado también la intolerancia a la lactosa y encontramos que mientras más genes amerindios tiene una persona, más intolerante es a la lactosa. Los amerindios tuvieron un contacto tardío con el consumo de leche y no hubo el tiempo suficiente de seleccionar genes de tolerancia; solo han pasado 500 años de la llegada española, mientras los genes de África y Eurasia surgieron con el origen del sedentarismo humano hace unos 7 a 10 mil años atrás.

Se han analizado genes de leucemia, linfomas, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer de mama, encontrando variantes genéticas más frecuentes en Ecuador al comparar con otras poblaciones. Son estudios pequeños, pero con resultados llamativos: los linfomas difusos son

más frecuentes que los foliculares; las reestructuraciones de los genes BCR/ABL en la Leucemia Mieloblástica Crónica y Linfoblástica Aguda tienen frecuencias diferentes en Ecuador; el cromosoma Filadelfia se presenta en el 90 a 96 % de pacientes en la literatura mundial, con las variantes exónica b2/a2 más alta, que las b3/a2 solo 5 % en ecuatorianos, versus 55 % en el mundo; en la Leucemia Mieloide Aguda las variantes cromosómicas que hallamos en Ecuador muestran 28 % de la translocación 4;11 en Ecuador y 60 % en el mundo; 53 % de la inversión del cromosoma 16 y 12 % en el mundo; la translocación 15 y 17 con 33 % en Ecuador y 6 % en el mundo, entre algunos ejemplos.

En resumen, encontramos muchas variantes y variaciones genéticas que nos hacen particulares, pero en esencia somos la misma raza humana. Tristemente, especie de depredadores, contaminadores, destructores, guerreros, con una inteligencia superior que no ha logrado alcanzar la equidad, ni resolver la pobreza y el hambre.

Feliz día ADN

En 1953, J. Watson y F. Crick describieron la estructura del ADN. 50 años después, en 2003, culminó el proyecto Genoma Humano que descifró la totalidad de letras químicas del ADN, o alfabeto de la vida. Debido a estos dos acontecimientos, el 25 de abril se ha denominado el Día del ADN y alrededor del mundo se han organizado actividades científicas con la finalidad de difundir las bondades de estos descubrimientos.

Watson y Crick recibieron el premio Nobel por sus trabajos con el ADN y desde esa época el salto de la genética ha sido gigante. Hoy sabemos que existen 20 mil genes, compuestos por 3 billones de letras químicas (A-G-C-T); que el ADN, fuera del núcleo y estirado, mide 1,70m; que solo un 5 % del ADN codifica para proteínas y el resto es 'ADN basura', sin que aún se entienda su función; que las mutaciones del ADN producen unas 10 mil enfermedades genéticas y unos mil síndromes cromosómicos; y recientemente se han ubicado los genes de 2 mil enfermedades, aunque solo mil tienen diagnóstico por laboratorio.

Lo cierto es que, ya sea por la propiedad de los genes y patentes, o la posibilidad de cambiar genes malos por buenos, el ADN genera mucha polémica ética. Las transnacionales farmacéu-

ticas se han lanzado a descifrar el ADN con la esperanza de encontrar el secreto de las enfermedades e implantar el negocio de los genes y continuar con sus cuantiosas ganancias. Las aseguradoras quieren hacerse con la información genética de las personas para poner precios diferenciales según los riesgos de enfermedad. Investigadores inescrupulosos han saqueado ADN de poblaciones nativas para adueñarse de genes de resistencia a enfermedades y que sirvan para terapias.

El diseño del ADN artificial está replanteando la idea del origen y formación de la vida y el camino evolutivo, por lo que genera cuestionamientos en las religiones. Los ingenieros genéticos son temidos debido a que sus metodologías podrían desarrollar armas biológicas. Su manejo ha permitido la clonación y hasta el desarrollo de la ciencia ficción.

En definitiva, el ADN nos invade; nos aproxima a todos los humanos a la misma raíz, o nos aleja cuando se lo utiliza como herramienta de discriminación. Es el sustento molecular de la biología y hoy se afirma que la medicina es una rama de la genética. Y, sobre todo, está en todos los seres: nos parecemos en 98 % a los chimpancés, 53 % con los caballos, y las diferencias entre personas son del 1 %. Al final pareciera que solo somos un capricho del ADN.

Islas genéticas

Vilcabamba en el sur del Ecuador, Hunza en Pakistán y Abkhazia en Rusia son probablemente las regiones en el mundo con más población longeva. Esta característica se debe a un aislamiento genético, es decir, constituyen una población cerrada, con poco entrecruzamiento foráneo y con un ambiente particular para vivir largos años.

Una isla genética se produce porque un grupo poblacional queda aislado geográficamente y con barreras de acceso, por costumbres reproductivas o por identidad étnica, cultural o, incluso, religiosa. Es resultado de una serie de generaciones que no han intercambiado genes, no han tenido migraciones o el flujo genético ha sido pequeño. Los aislados poblacionales y, por ende genéticos, se pueden conocer por la historia de las civilizaciones y por datos antropológicos, paleontológicos y, por supuesto, genéticos.

Tal vez la isla genética más importante de la humanidad es la población del continente americano en el periodo comprendido entre el paso de los primeros humanos a América, hace unos 40 mil años, desde el noreste asiático por el corredor congelado de Beringia, y posterior descongelamiento y aislamiento poblacional, hasta su redescubrimiento en 1492.

Los primeros pobladores de América fueron un número reducido, así como las variantes ge-

néticas que portaban. Este fenómeno se llama 'efecto fundador'. A los humanos les tomó al menos mil años expandirse hacia Suramérica. En Ecuador, los vestigios poblacionales más antiguos son de hace 12 mil años. Esta isla genética de todo un continente provocó la generalización, por ejemplo, del grupo sanguíneo 'O', el más frecuente en los amerindios actuales.

También se produjeron reductos poblacionales y genéticos en algunas partes del mundo, pero el intercambio de poblaciones por las migraciones, las ocupaciones de una población sobre otras y los viajes han determinado la pérdida de la homogenización de los genes y las microdiferenciaciones poblacionales. De poblaciones iniciales endogámicas se ha pasado a un rico intercambio genético con alta heterocigocidad.

Aunque cada vez existen menos pueblos en aislamiento voluntario, al estudiar poblaciones se encuentran islas genéticas con características propias, casi exclusivas. Los pigmeos en África son un ejemplo claro: portan un gen que determina su baja estatura. La población de Cerdeña tiene una variación del gen de la hemoglobina llamada anemia del Mediterráneo. En los Amish, un conglomerado etnoreligioso y genético especial, se ha observado una mutación genética (gen *Serpine 1*) que les permite ser más longevos, así como resistentes a la diabetes. Los judíos asquenazi tienen un grupo de enfermedades genéticas comunes entre ellos, como la Disautonomía Familiar y una afectación del sistema nervioso, entre otras.

En Latinoamérica existen también algunas islas genéticas. En Maracaibo, Venezuela, existe una isla genética de una enfermedad degenerativa del sistema nervioso, llamada Corea de Huntington o baile de San Vito, que produce bruscos movimientos involuntarios. En Colombia se encuentra la población de Yarumal, con un número elevado de personas con demencia senil de Alzheimer, donde se encontró una mutación muy frecuente del gen Presenilina 1, que determina esta enfermedad en edades tempranas.

Existen otras islas genéticas, como los individuos con insensibilidad al dolor en los países nórdicos, la espina bífida en irlandeses o la anemia de células falciformes en afrodescendientes, entre otras comunidades aisladas. Encontrar y estudiar estas islas genéticas es trascendental para la ciencia ya que podrían explicar el origen o tratamiento de muchas enfermedades comunes. Además, hallar un gen defectuoso podría significar poder manipularlo para curar a los afectados.

Ecuador culinario

¿Por qué a la genética le interesa el arte culinario? La alimentación va más allá del simple acto de comer; es una manifestación cultural de los pueblos y se ha convertido en una ciencia. El cuidado, tratamiento y preparación de los alimentos está ligado a las sensaciones de placer que estos desencadenan en las personas y que tienen que ver, indudablemente, con las características biológicas y genéticas de las poblaciones; es aquí donde la genética y la gastronomía se encuentran.

Durante la milenaria evolución humana, los individuos aprendieron a diferenciar los sabores y a combinarlos para obtener una perfeccionada manera de alimentarse. Genéticamente estamos hechos para percibir 5 sabores básicos: dulce, salado, ácido/agrio, amargo y umami (glutamato). Existen al menos 5 genes relacionados con la percepción de sabores, cuyos receptores están en la lengua.

Cada individuo o población percibe los sabores de acuerdo con la concentración de moléculas de cada sabor primario. Según los estudios que hemos realizado, los ecuatorianos no presentamos diferencias con otras poblaciones del mundo en la percepción de dulce, salado y umami. En cambio, necesitamos hasta 10 veces más concentración de sustancias agrias

y amargas para sentirlas. Hemos evaluado los genes que determinan estas percepciones *sui generis* y encontrado que pocos ecuatorianos tienen la forma silvestre del gen y la mayoría poseen las formas mutadas del gen.

Las diferentes percepciones de sabores tienen que ver también con el estado de salud de las personas. Mayor cantidad de ingesta de sal está relacionada con la hipertensión y altas cantidades de azúcar con diabetes y obesidad. Posiblemente las grasas por sí solas son un sabor diferente que explicaría la alta presencia de genes de obesidad en las poblaciones modernas. Catadores de vinos o probadores de perfumes son individuos más perceptivos de sabores y olores, lo que sabemos está determinado genéticamente.

No es extraño, entonces, que genetistas y gastrónomos nos unamos para la siguiente fase del estudio: detectar el alimento principal que comanda el gusto de las personas y entender las cantidades y concentraciones adecuadas que expliquen la sazón ecuatoriana, su variedad y su exquisitez.

El ADN inspirando formas en la arquitectura

Una de las discusiones en la filosofía de las ciencias, y de la genética en particular, es la relación entre la información genética, llamada genotipo, con la estructuración tridimensional de los organismos, conocido como fenotipo. Entre la molécula del ADN y el físico final existen varias funciones implicadas: regulación de proteínas, producción con ciclo circadiano y necesidades; mutaciones y causa de enfermedades; o proporcionar características especiales o geniales a personas.

En la arquitectura, la técnica de proyectar, diseñar y construir edificios modificando el hábitat humano de manera estética y práctica ha generado, al igual que en la genética, una similar discusión sobre la relación forma, estructura, espacio y funcionalidad.

Para Leonardo Da Vinci el ser humano contaba con un cuerpo ideal, organizado con mucha proporción. En sus escritos Leonardo hace referencia a Marco Vitruvio Polión, arquitecto, ingeniero y escritor del siglo I, quien afirmaba que la proporción humana es análoga a la proporción arquitectónica.

La armonía del cuerpo refleja la armonía de la naturaleza; diríamos que si, evolutivamente hablando, la materia se organizó de la manera asombrosa en que la conocemos hasta llegar al

surgimiento de la vida y a los humanos actuales, capaces de transformar la naturaleza para su beneficio, que se ha inspirado en los conocimientos científicos de la biología y la genética para construir edificaciones, la naturaleza es una fuente de inspiración constante: tuberías como el sistema circulatorio o linfático, columnas como los huesos, redes eléctricas con sistema nervioso, entre otros.

La naturaleza es tan eficiente que influye constantemente en nuestra manera de construir. Más aún en la actualidad, que hay un acercamiento cada vez más evidente a lo que se podría llamar el 'volver a la naturaleza'. Esta nueva corriente, que implica diseñar construcciones considerando el entorno originario, se denomina 'arquitectura natural' y es una manera de fundir el espacio de hábitat humano con la naturaleza, ya sea recurriendo a materiales sin procesamiento o con muy poca transformación o armonizando y respetando el equilibrio del entorno natural.

Aplicar las formas genética a la arquitectura es sumergirse en las estructuras más profundas de la naturaleza: el ADN y sus productos (células, cromosomas, canales, puentes, proteínas). ¿Por qué llaman la atención las formas del ADN y sus productos? La respuesta radica en la plasticidad y funcionalidad de los seres vivos y sus estructuras. El ADN es perfecto en su disposición para las funciones que mantiene.

La descripción del ADN podría resumirse así: una doble cadena, a modo de una escalera retorcida hacia la derecha, cuyos pilares latera-

les son los azúcares y el fósforo, mientras que los peldaños al centro serían las bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina y timina), las letras de la vida. Esta forma es extraordinariamente funcional, resistente, resguardada y flexible.

Aplicando las enseñanzas de la naturaleza y de la genética, algunos arquitectos se han inclinado por aprovechar las formas y estructuras biológicas para diseñar y construir grandes edificios. Hoy existen en el mundo entero muchas edificaciones con formas de ADN, células, proteínas o cromosomas: DNA Tower en Abu Dhabi; DNA Tower en New York; DNA Tower Kings Park, Perth, Australia; Dynamic Architecture Tower en Dubai; Mode Gakuen Spiral Towers en Nagoya, Japón; Evolution Tower en Moscú; F&F Tower en Panamá; The Point en Guayaquil; el Churo de la Alameda en Quito y el aún en proyecto edificio Maxximus de Guayaquil. De acuerdo con sus arquitectos, la forma de ADN de estos edificios verticales soluciona el problema de espacio y el comportamiento estructural es muy dinámico, eficiente y seguro. El viento fluye de mejor manera y la elasticidad es increíble.

También han sido levantados con forma de ADN los puentes Helix Bridge en Singapur o el Undulating Red Bridge en Changsha, China, comprobando que la funcionalidad y la eficiencia estructural inspirada en ADN se aplica también a construcciones horizontales.

Otros ejemplos de la influencia de la genética en la arquitectura son los edificios con

formas de cromosomas: Vital en Vitoria, España; Research Library en Hradec Králové, República Checa; o el edificio de Laboratorio de la Universidad Tecnológica y Pedagógica de Colombia en Tunja.

Una corriente de la arquitectura enfatiza en la forma como expresión artística, otra apunta a la optimización y trascendencia del espacio como prioridad. Al igual que en la genética, el problema del físico o lo genético se ha resuelto al entender que uno se expresa porque existe el otro y son una dualidad. Posiblemente en la arquitectura el acuerdo armonioso entre forma y espacio se resuelva en la práctica al elegir qué edificaciones serán más atractivas, más útiles y mejor valoradas objetiva o subjetivamente.

La genética en la pintura

En el Museo El Prado, en Madrid, se puede apreciar el fascinante cuadro de la *Mujer Barbuda* (Magdalena Ventura con su marido), óleo pintado por José de Ribera en 1631. Llama la atención de los genetistas una obra como esta, que representa una enfermedad en particular: el hirsutismo o crecimiento excesivo de vello en mujeres en zonas del cuerpo en las que no suelen tenerlo; la enfermedad se produce por el fallo en un gen específico que determina un aumento de la hormona masculina. Hay otros cuadros famosos que muestran hipertrichosis, como el Retrato de Pedro González y su familia, en el que se ve a dos de sus hijas con la misma característica.

En este museo se pueden apreciar varias pinturas que representan enfermedades, convirtiéndose en documentos históricos para la genética, pues, además, evidencian el interés de las sociedades por dejar constancia de los problemas y enfermedades que aquejaban a su población. De hecho, sin registros fotográficos, internet o intercambio global de la información, estos cuadros de pintores clásicos fascinan.

El Prado exhibe también a la *Monstrua Vestida* y a la *Monstrua Desnuda*, óleos del pintor Juan Carreño de Miranda (1680) que retratan a la niña Eugenia Martínez Vallejo, quien hoy

sabemos padecía el Síndrome de Prader Willi, una obesidad mórbida con retardo mental producto de un fallo en el cromosoma 15.

Entre las más famosas obras que alberga el museo está *Las Meninas*, la familia de Felipe IV, de Diego Velázquez (1656). Resalta en esta obra Mari Bárbola, que tenía un enanismo acondroplásico, enfermedad genética de los cartílagos; también se observa a Nicolasito Pertusato, quien padece el llamado enanismo hipofisiario, que hace lucir al hombre como un niño normal. Del mismo pintor, el *Niño de Vallecas* muestra hipotiroidismo congénito y el *Bufón el Primo* retrata una acondroplasia.

En todas las culturas y épocas se han representado los problemas genéticos. El propio Salvador Dalí pintó una espléndida obra en honor al ADN, la *Escalera de Jacob*, concebida en 1953. Siendo este un tema de persistente preocupación del artista, se puede remitir a su *Galacidalacidesoxiribunucleicacid* o al *Gran Masturbador* para comprobarlo.

La pintura anónima de *Mary Sabina*, de 1793, que reposa en el museo de Londres, muestra una rara enfermedad por la que la piel es negra con moteados blancos, llamada piebaldismo, producida por mutación del gen KIT del cromosoma 4 y que asemeja la piel mezclada de una vaca blanco-negro o de un perro de raza dálmata.

Sobre el histórico personaje Juana de Arco, se presume que padecía una rara enfermedad llamada Síndrome de Feminización Testicular, es decir, que nació con definición cromosómica como varón XY pero, por una mutación de los

genes de los receptores celulares a la hormona masculina, y pese a tener testículos, aunque dentro de su abdomen, la hormona no hizo efecto en el cuerpo y su físico se desarrolló hacia una mujer. Se la describe como una 'mujer' muy grande y fortachona, y así la muestra la ilustración de *Juana a caballo* en *Les vies des femmes célèbres* de Antoine Dufour, de 1504, en el museo de Thomas Dobrée, en la ciudad de Nantes, Francia.

Otra evidencia genética famosa es el Síndrome de Proteus, asignado a Joseph Carey Merrick, conocido como el hombre elefante, quien padecía una enfermedad congénita con crecimiento excesivo de la piel, daños óseos y tumores, producto de la falla de un gen del cromosoma 14. Su fotografía apareció en 1889 en el *British Medical Journal*.

La lista es grande y cada museo es un buen desafío para descubrir estas obras maravillosas: Goya con *La Madre infante deforme*, Lam Qua con sus cuadros sobre cáncer, el albinismo en *Chica desnuda sobre pieles* de Otto Dix, la picnodisostosis en el autorretrato de Toulouse Lautrec, *La transfiguración* de Rafael, el *Auto-retrato de seis dedos* de Marc Chagall o las obras de Oswaldo Guayasamín sobre los efectos de la bomba atómica. Otros ilustres, como Cezanne, Durer, Ribera, Dufor, recogen como personajes principales en sus cuadros a enanos y ciegos, o personas con estrabismo, hipertricosis, piernas de sirena, sin dedos, enfermedades de la piel, labio fisurado, retardos mentales, entre otros.

El arte rupestre y de la cerámica también trae representaciones fabulosas de los problemas genéticos: Síndrome de Down en la cultura Mochica hace 2700 años, Polidactilias en la cultura Manteña hace 2600 años, dos cabezas en la cultura Valdivia de hace 6500 años, enanos acondroplásicos en Egipto antiguo y el mismo Tutankamón hace 3 mil años, que se piensa tenía el Síndrome de Klinefelter, por su apariencia más femenina (caderas anchas, pectorales desarrollados) posiblemente por presencia de un cromosoma X extra (47,XXY).

El arte y las obras plásticas son una manera impresionante de evidencia histórica o de denuncia, como el *Autorretrato de Premonición con el ojo arrancado*, del rumano Victor Brauner, pintado en 1930 y colgado en el Centro parisino Georges Pompidou.

Sinfonía de los genes: el ADN crea su propio pentagrama

La secuencia del material genético, el ADN, ha sido relacionada con variadas expresiones de toda naturaleza: con matemáticas, calendario maya, distancias astronómicas y más. La secuencia de las 3 mil millones de letras químicas de la vida también ha sido relacionada con la música. No solo se ha trasladado el lenguaje químico del ADN a una partitura pentafónica, sino se han hecho varias clasificaciones de enfermedades con base en criterios musicales y sus movimientos.

El genetista Susumo Ohno y su esposa Midori Aoyama, cantante lírica, publicaron en 1986 un artículo en el que trasladaron al pentagrama la secuencia química de algunos genes, con la finalidad de musicalizarlos y utilizar esos conocimientos para fines científico-médicos.

En los 20 mil genes humanos hay zonas del ADN que se repiten, cambian, se trasladan, evolucionan, se pausan o se acrecientan sus productos. Entendido así, el genoma humano se puede transferir a la música, que también tiene repeticiones y cambios, y hacer un símil con las notas musicales. Asignando una nota musical a cada letra química de la vida (adenina, timina, guanina y citosina), con tonos altos o bajos, se armó una pieza musical, encontrando combina-

ciones increíbles. Ejecutada esa música, adquirieron sonido moléculas importantes en las personas: la enzima glicerol fosfato deshidrogenasa implicada en la degradación del glicerol, la lisozima, el colesterol, entre otras.

Cuando se escuchan las partituras originadas en secuencias genéticas, generan todo tipo de sensaciones. Algunas suenan melodiosas, otras estridentes, unas cual marchas fúnebres y están las muy alegres. Pero los intentos de trasladar los genes a la música no se han quedado solo en las letras químicas de la vida; los nucleótidos (secuencias de 3 letras químicas), o series completas de aminoácidos, han sido también interpretadas. Se ha utilizado la escala musical ampliada hasta 12 notas, con bemoles o sostenidos, o asignando a cada secuencia genética acordes específicos. Un ejemplo de música producida con base en las inmunoglobulinas, tan populares con la pandemia y las defensas biológicas, se puede escuchar en: <https://www.youtube.com/watch?v=9Q1EKWtff2I>.

Esta asociación musical entre genes y notas se aplica también a enfermedades y se la descubre al comparar lecturas alteradas versus normales. Una mutación de un gen produce una secuencia musical diferente, lo que significa que conociendo la partitura o la secuencia de los genes se logra descubrir enfermedades. Esto es real en el cáncer de próstata o enfermedades que presentan muchas repeticiones de un sector de un gen, como la Corea de Huntington (enfermedad degenerativa del sistema ner-

vioso motor), el Síndrome de X frágil (un tipo de retardo mental) o las secuencias del virus VIH.

El uso investigativo y hedónico de musicalizar los genes se ha probado para diferenciar gemelos idénticos (monocigotos) en medicina forense, biología evolutiva y de parentescos de especies, y en la interpretación de cambios genéticos por variaciones ambientales (epigenética).

La idea de musicalizar los genes se ha profundizado al punto de que algunos investigadores han 'sonificado' los genes, aplicando algoritmos computacionales en los que cada aminoácido tiene un sonido; por tanto, la secuencia de aminoácidos que conforman una proteína tiene su propia partitura. Los sonidos pueden identificar el inicio de un gen, su secuencia o su final. En realidad, el genoma completo sería como diferentes orquestas sinfónicas con varios directores tocando coordinadamente una misma obra. Ejemplos de música en los genes y proteínas se encuentra en: <http://algoart.com/music.htm>.

Las graduaciones de intensidad del sonido: piano (débil), mezzo (medio), crescendo (creciendo), forte (fuerte), entre las básicas, han sido utilizadas para la clasificación del cáncer de pulmón de no fumadores (10 a 20 % de casos de 2 millones de casos nuevos mundiales), que tienen un abrupto inicio de la enfermedad y que son casos complejos en medicina; la clasificación reconoce grados desde el inicio del cáncer pulmonar. Estudiado el genoma completo de 300 individuos, analizado sus

hábitos, exposición a agentes tóxicos, variantes genéticas comunes y raras, etcétera, se delinearon firmas genéticas propias de cada estadio del cáncer y de sus células genéticamente alteradas, observándose al menos tres tipos: 'Piano', con menor cantidad de mutaciones genéticas, que involucran a muchos grupos celulares, generación de nuevas células con crecimiento lento por años y de difícil tratamiento; 'Mezzo-Forte', con cambios cromosómicos específicos y mutaciones del gen Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), que determina crecimiento acelerado del cáncer; 'Forte', con presencia de toda la gama de cambios genéticos que acompañan a un cáncer agresivo. Los nombres musicales de los cambios genéticos son explicativos por sí mismos. Muchos tipos de cánceres evidencian grados con cambios celulares particulares y progresivos, producto de mutaciones genéticas. Cada cáncer tiene sus propias firmas genéticas y melodías.

Finalmente, en esta asociación de genes con la música se podrían recorrer los pasos en sentido contrario; es decir, poner a una obra musical el código genético que le corresponde, o cambiar al ritmo que nos guste más. Lo cierto es que el genoma es tan pulcro y apasionante que tiene hasta su propia música.

GATTACA, un experimento genético

Desde sus inicios en 1895 el cine ha hecho varias incursiones en la temas relacionados con la genética. Películas como *La mujer barbuda*, *Noche y Niebla* (sobre experimentos genéticos de los nazis), *Atlántida*, *Los Niños del Brasil*, *La Mosca*, *Parque Jurásico*, entre otras que de una u otra forma tocan el tema genético, la clonación, la modificación genética de especies y la mezcla genética.

Tal vez la película más representativa del accionar de la genética sobre los seres humanos es *Un Mundo Feliz*, basada en la novela del mismo nombre de A. Huxley, que trata sobre la organización de la sociedad enfocada en la manipulación genética y las necesidades sociales.

Sin embargo, me quiero referir aquí a *GATTACA* (Guanina, Adenina, Timina, Timina, Adenina, Citosina, Adenina). Esta película de Columbia Pictures (1998) fue producida por Danny DeVito y dirigida por Andrew Niccol, con la actuación de Ethan Hawke, quien hace el doble papel de Vincet y Gerome; Uma Thurman, que tiene el papel de Irene Cassini; Jude Law como Eugene Marrow; y Loren Dean como Anton Freeman, investigador de la policía.

La trama del film está relacionada con la genética y sus logros actuales y potenciales. Se desarrolla en un futuro distópico, pero está

ambientada en la década de los 60. Cabe indicar que se esperaría encontrar escenarios complicados y sofisticados para un tema tan futurista y complejo como la experimentación genética, pero los escenarios son más bien pobres, tal vez intentando resaltar que las pruebas genéticas, hoy complicadas, pueden convertirse en cosa de rutina aplicable en los trabajos.

No obstante, *GATTACA* nos presenta un interesante planteamiento del perfeccionamiento de las técnicas genéticas y su uso para detección rápida de individuos con problemas hereditarios o genéticos. A través del análisis diario y obsesivo de cualquier muestra biológica (sangre, orina, pelo, sudor, descamaciones de piel, mucosas, córnea, etcétera) de los trabajadores de la superempresa *GATTACA*, y de toda la sociedad en general, los sistemas de poder, a través de un estricto control de los individuos, conocen sus códigos genéticos, su ADN, sus particularidades físicas, sus enfermedades, malformaciones, sus riesgos de enfermar y aún su posible causa de muerte genéticamente determinada.

Los individuos son seleccionados o clasificados de acuerdo con su patrón de ADN, su huella genética. En una sociedad genéticamente organizada, los individuos son 'válidos' o 'inválidos', y las supercomputadoras pueden identificarlos a través de una minúscula muestra de sus tejidos o fluidos. Ya no nacerán en forma natural, sino que preferirán el nacimiento controlado, escogido y perfecto de una fertilización *in vitro*; así serán individuos GENERados y

casi perfectos, mientras otros serán 'no-GENE-rados'; y si las pruebas del ADN lo determinan, se los ubicará en el grupo de los 'de-GENE-rados'.

La genética, entonces, se convierte en la depuradora social, que tiene el poder de la discriminación. Los 'válidos' tendrán acceso a trabajo privilegiado, a los deportes, a lo mejor de la sociedad, al derecho a sobrevivir; mientras que los 'in-válidos' serán perseguidos.

Pero en esta sociedad perfecta y genéticamente organizada aún existen soñadores y las pasiones humanas aparecen por igual en 'válidos' e 'in-válidos', al punto que uno de los 'válidos' rompe la ley y uno de los 'in-válidos' burla el sistema de control genético.

La policía, con todas su tecnología de ADN, investiga las pruebas de sangre, de orina, de mucosa bucal; todas apuntan hacia uno de los individuos. Su código genético rápidamente es ubicado, pero pese a esto, el sueño humano, el amor y la esperanza parecen ser más fuertes y prevalecerán como muestra de una rebeldía en que tanto 'válidos' como 'in-válidos', 'generados o de-generados' lucharán por una vida gratificante y plena.

En la actualidad los genetistas están tratando de descifrar la totalidad del código de la herencia; alrededor de cien mil genes humanos serán conocidos y se determinarán los genes de enfermedades, de las características biológicas, del envejecimiento y la muerte, y tal vez muchas cosas más que aún no conocemos. Técnicas como la clonación de células e indivi-

duos, la secuenciación del ADN, de copia de genes, la construcción de seres mezclados genéticamente, posiblemente serán desarrolladas con una eficiencia casi perfecta. El ADN desvelará sus secretos en un futuro muy próximo.

Pero una de las cuestiones más controversiales en la genética actual es la discusión sobre el uso del material genético, de la privacidad o no de la información genética de las personas o las poblaciones, la privacidad en la información biomédica de los individuos y, más aún, de su información genética.

Las pruebas que realizamos en los laboratorios son de uso exclusivo de los individuos y deben estar protegidas por leyes y por un código de bioética estricto, porque, efectivamente, puede llegar un momento en que se discrimine genéticamente a los individuos, como se hace ya con los enfermos de SIDA, paciente terminales, entre otros. De hecho, muchas empresas aseguradoras ya no contemplan pagar seguros o vender seguros a individuos que tengan problemas de origen genético.

A nivel internacional se ha denunciado que existe la tendencia de aseguradoras, contratistas o empresas, de pedir estudios genéticos a sus empleados o afiliados para asegurar su inversión. Así, si un individuo tiene la predisposición genética a un cáncer, no se le vendería un seguro; o si tiene un riesgo genético de un infarto, no se le daría un trabajo determinado.

La genética ha logrado descifrar muchas características humanas, pero no se le puede acusar de ser la responsable de la discrimina-

ción; es el mal uso de ella lo que podría desembocar en la discriminación de individuos

El síndrome de Frankenstein

- La sociedad entera deberá estar alerta a que no se produzca una sociedad al estilo de *GATTACA*. Los individuos tienen derecho a una vida digna.
- Las sociedades tienen el deber de desarrollarse científicamente para solucionar los problemas de salud genética e investigar para producir diagnósticos más precisos.
- Los grupos humanos enfrentan al reto de encontrar una solución a los problemas, plantear alternativas para una vida libremente escogida y digna, y contar con la cura genética.
- Es preciso proteger la biodiversidad y oponerse a cualquier tipo de discriminación, más aún la genética, ya que los individuos no son solo información genética: su vida intelectual, sentimental, emocional, pensamientos y su propia personalidad son algo más que genes.

Los genes en la literatura

Una de las maneras de acceder a los conocimientos de la genética es a través de la literatura. Más que una reseña literaria sobre obras que involucran a la genética, recorreremos algunos autores y textos que manejan en su temática la genética y la herencia. Es una manera de provocar a los lectores a encontrar en la literatura la belleza de esta ciencia apasionante que explica la esencia misma de la vida y de los seres humanos.

Podríamos partir del libro *El ADN Dictador*, de Miguel Pita (2017), que explica cómo los genes comandan las vidas de las personas desde el momento mismo del inicio de la vida; o en un día común, con los ciclos circadianos que están marcados por genes. La depresión, la felicidad, el amor, la inteligencia, el físico y más, son producto del capricho de los genes.

Sobre la esencia de la vida, el universo y el *Homo sapiens*, Yuval Noah Harari nos ofrece dos extraordinarios libros: *Homo Deus: Breve historia del mañana* (2015) y *Sapiens. De animales a dioses: Una breve historia de la humanidad* (2014). Los dos libros se complementan al tratar la historia de la humanidad desde su evolución, sedentarismo, cultura, historia y tecnología; de cómo la propia humanidad desarrolla tecnologías que le permiten sobrevivir y abo-

gar por los principios humanistas más que los religiosos.

Lo interesante de las obras literarias es que dan cuenta de las disquisiciones filosóficas, éticas, evolutivas, astronómicas, geológicas, numéricas y epistemológicas, entre otras. Por ejemplo, la apasionante obra de Francisco Herrera Luque, *La huella perenne* (1991), describe la patología mental y hereditaria de los reyes y de la nobleza europea, fruto de sus cruces endogámicos. Esta obra es una ofrenda rebelde a la discriminación que el autor, médico y psiquiatra tuvo que soportar durante su posgrado en Europa por ser 'sudaca'.

Otro libro espectacular que cuenta la historia del descubrimiento de los genes humanos desde el primer gen aislado y descifrado, el gen de la Corea de Huntington, hasta toda la gran empresa de secuenciación de los 23 mil genes humanos es *Genoma*, de J. Bishop y M. Waldholz (1994), recopilación histórica y amena del que se convertiría en uno de los proyectos más grandes de la humanidad: el Proyecto Genoma Humano, que inició en 1990 y terminó en 2004, con una inversión de 3 mil millones de dólares, cifra similar al número de letras químicas de la vida.

En el libro *Los niños del Brasil*, de Ira Levin (1976), plantea el conflicto de la clonación de Adolf Hitler y las aristas éticas de reproducir vidas similares a Hitler en 95 niños repartidos en el mundo, con la finalidad de que prevalezca la superioridad de una raza.

Una excelente revisión sobre los genes de la población humana es el reciente libro *El Gen una*

Historia Personal (2017), de Siddhartha Mukherjee, que trata sobre los avances de la genética en la historia, desde sus inicios con Aristóteles, pasando por Mendel, Darwin, Watson, hasta la tecnología molecular y la edición genética (CRISPR/Cas9).

Escribir una obra literaria sobre temas genéticos involucra un contacto inmediato y profundo con el lenguaje, la ortografía, la sintaxis, el uso de sinónimos, antónimos y muchos más. Escribir un libro de ciencia con lenguaje literario es complejo. Desmenuzar el conocimiento para hacerlo popular y amplio exige un trabajo interesante y un entrenamiento en la escritura. Pero se necesita otro aditamento que no se puede evitar y es la cultura del lector. Los temas científicos, aunque sean tratados en lenguaje fácil, necesitan de un nivel de cultura e instrucción que permita disfrutar y compenetrarse en la narrativa y la historia misma de la obra.

De genes y colores

El color en la naturaleza es algo impresionante y proporciona sensaciones, aunque no siempre de calma, armonía y belleza. Hay dos actores importantes en el desciframiento y producción del color: la luz como onda electromagnética y el sujeto receptor. En esta dinámica, ¿cuál es la función del color?

En términos más reales, los objetos reflejan las diferentes ondas de luz y el cerebro las diferencia por el tamaño de onda y asigna un color; podría decirse que el color no existe por sí mismo, sino que es una creación del cerebro, casi exclusivo de los primates.

La evolución del apareamiento de órganos especializados para percibir las ondas electromagnéticas y un cerebro que pueda discriminarlas fue hace unos 500 a 600 millones de años. El órgano mejor adaptado para la visión es el ojo. El color, como lo percibe el ojo humano, está dentro del espectro de ondas entre 400 a 700 nanómetros; así, las células especializadas del ojo pueden diferenciarlos en los siete colores básicos del arcoíris y sus variantes. El ojo humano no ve las luces ultravioleta ni infrarroja.

Muchas especies no perciben colores; ven en claro-oscuro. Pero las aves, renos, abejas y mariposas pueden ver lo ultravioleta; y algunas serpientes, peces y mosquitos el infrarrojo. Esto

significa que el ojo tiene receptores específicos para una onda electromagnética que le permite al cerebro diferenciarlas.

Ver colores es evolutivamente un logro y ayuda a identificar mejor objetos, peligros, presas, alimentos, fertilizadores y mucho más.

Los objetos de la naturaleza tienen colores por sustancias y proteínas con reflejos diversos de luz, llamados pigmentos, que en los organismos vivos están determinados por genes. Percibimos contrarios, es decir, negro-blanco, rojo-verde, azul-amarillo. El blanco es la suma de 7 colores y el negro es la ausencia de reflejo de luz, por lo que, en términos prácticos, no es un color.

Si ver los colores depende del correcto funcionamiento del órgano de la visión y de los genes, cuando estos se alteran se producen trastornos. En el lado más extremo ceguera y falta de pigmento en el otro.

Los genes pueden determinar la alteración de la percepción de los colores. La más conocida es la discromatopsia o daltonismo, que tiene algunos tipos: no ver rojo-verde, ver solo verde, no ver azul-verde o cegueras combinadas. Tener ceguera a los colores pone a la persona en desventaja evolutiva o, medicamente hablando, en una enfermedad.

Para percibir y diferenciar colores es claro que en la evolución de las especies la capacidad de combinar las aptitudes biológicas (genes y órganos) con las ambientales (fuente de luz), determinaba ventajas o desventajas. Una menor aptitud de la visión se traduce en mayores

riesgos, pero una mayor o menor producción de pigmentos también.

En lo que se refiere a la producción de pigmentos, el color azul en las flores es escaso en la naturaleza y se lo asocia a venenos. Hay una enfermedad en la que no existe pigmento de la piel, el llamado albinismo, que no afecta solo a los humanos, sino a animales, plantas, parásitos, etcétera. Las alteraciones de pigmento originadas en mutaciones de genes, al menos en los animales y humanos, ponen en riesgo la vida. El equilibrio entre luz, pigmento y salud es muy preciso: mucha luz ultravioleta y poco pigmento en personas blancas o albinas determina quemaduras e incluso cáncer de piel.

Pero no solo los genes intervienen en cómo vemos los colores; esto depende también de la edad, la memoria, la fuente de la luz, intensidad de salud e, incluso, el ánimo. Hasta donde conocemos, la percepción de color en los humanos produce creaciones extraordinarias. La pintura artística y la combinación de colores, aunque tiene un componente cultural profundo, determinan sensaciones diversas. El color para los humanos es clave para la armonía de sus vidas. El verde se relaciona con descanso visual y el rojo con pasión y peligro.

El ojo humano tiene una estructura perfecta. En la evolución de una vista lateral, se pasó a una vista frontal; esto produjo reorganizaciones cerebrales que condujeron a que podamos ver el mundo de manera tridimensional y colorida. Lo que somos ahora como especie, sin duda, es producto de la evolución de los órganos de la

visión junto con el cerebro, que fueron cambiando por selección natural y mutaciones acumulativas, hasta lograr un humano con la posibilidad de crear e imaginar combinaciones alegóricas impresionantes palpables en la historia.

Mejores diagnósticos genéticos

El desarrollo de la genética médica es vertiginoso y las demandas de atención de los pacientes son cada vez mayores, pues ahora están más informados y solicitan mejores opciones. De la misma manera, los médicos disponen de conocimientos para apoyarse más sólidamente en sus diagnósticos y la genética pone a disposición extraordinarias herramientas.

Las enfermedades genéticas afectan al 1 % de nacimientos. El 20 % de la mortalidad infantil y el 10 % de hospitalizaciones pediátricas se explican en los genes, aunque el cáncer y muchas patologías crónico-degenerativas se producen por daños del ADN. Existen unas 7700 enfermedades genéticas catalogadas; en el 70 % de ellas se sabe con certeza su causa y existe diagnóstico.

En la actualidad, lo difícil es decidir la técnica diagnóstica aplicable a cada individuo y, sobre todo, evaluar el beneficio y los costos que representa el solicitar una prueba. La más simple de estas pruebas, el estudio de los cromosomas, es relativamente barata aunque su resolución es baja: de 3 mil millones de letras químicas, el cariotipo solo analiza cambios en grupos de 10 mil y no menores a eso.

Si se requieren análisis más centralizados y de más alta resolución se puede acceder a téc-

nicas más complejas, como los análisis bio-computacionales (biochips o arrays); los de número pueden evaluar si un individuo ha ganado o perdido material genético. En muchos casos se necesita hacer arrays de expresión, que implica analizar la porción del gen que se expresa o que está bloqueada químicamente. Estas técnicas tienen una resolución tan alta como de 50 señales químicas.

Finalmente, la genética actual brinda la opción de analizar un gen aislado, de los 20 mil que existen; se puede determinar sus cambios o mutaciones que dan origen a enfermedades.

Considerar las técnicas genéticas útiles es trascendental para pacientes y médicos. En la toma de decisiones están implicados aspectos éticos, como los hallazgos inesperados de una prueba, su verdadera dimensión y los efectos; también están involucrados, lastimosamente, aspectos financieros: una prueba de cariotipo cuesta unos 80 dólares, un array puede llegar a costar 2 mil y la secuencia de un gen de 3 a 5 mil dólares. Por tanto, elegir bien la prueba irá directamente en beneficio del paciente y del sistema de salud.

También se corre el riesgo de solicitar pruebas entrecruzadas, con similar información o innecesaria. Hacer una prueba repetitiva o sin clara información para quien la interpretará causa un efecto negativo social y sanitariamente.

Medicina genética personalizada

El proyecto Genoma Humano descifró y caracterizó la totalidad de los genes humanos, así como muchas regiones del genoma de las que no se conocía bien su función. El estudio más profundo reveló que poblaciones enteras tenían variantes genéticas concentradas en estos grupos y que ciertas variantes genéticas proveían cualidades especiales como, por ejemplo, resistencia a una enfermedad o sensibilidad a otra. Se observó también que individuos del grupo étnico afro que tenían una variación en su sangre presentaban resistencia a la malaria.

Los investigadores pronto descubrieron que otras enfermedades como el cáncer, la lepra, el SIDA, las cardiopatías, la diabetes y más se presentaban con más frecuencia en unos individuos y no en otros, y que esta diferencia de presentación se debía a variantes de ciertos genes.

Con esta nueva visión, la medicina cambió su orientación: de ser una medicina comunitaria, pasó a ser una medicina personalizada, donde el determinante genético es clave para el origen, instauración y progresión de una enfermedad, así como para la respuesta a los tratamientos. La medicina personalizada está orientando los tratamientos hacia lo individual. Los medicamentos de uso común y los nuevos

presentan comportamientos diversos sobre un terreno genético distinto e individual: la dosis que una persona necesita es diferente a la de otra. Según la OMS, existen solo un cuarto de enfermedades con tratamientos específicos y un tercio de fracasos podrían ser atribuidos a las variantes genéticas.

Hoy la genética es capaz de detectar por análisis bio-computacionales 200 000 características genéticas en una sola prueba e informar sobre las diferentes variantes genéticas y las respuestas a fármacos. Con esta tecnología las personas podrán realizar sus perfiles genéticos individuales y acceder de mejor manera a tratamientos. Se ha observado que mientras más temprano se instaure un tratamiento basado en la individualidad genética, la respuesta a la terapia es mejor.

Entre las críticas que existen a la medicina genética personalizada están que promueve el mayor negocio de las farmacéuticas (700 millones de dólares anuales), que se propenderá a la violación de la privacidad de la información genética, que las aseguradoras pondrán su normativa más discriminatoria para la atención en salud o que los países en vías de desarrollo tendrán poco acceso a este tipo de medicina porque sus costos serán privativos.

En Ecuador deberíamos planificar el desarrollo de esta nueva medicina, por la cual serán posibles mejores diagnósticos, terapias, preventiones y acceso a nuevas tecnologías. El ingresar a esta nueva medicina deberá ir acompañado de reformas legales, enfrentamientos éticos,

difusión y discusión social. Queramos o no, las fronteras de la medicina personalizada se extienden y tarde o temprano deberemos entrar en ella y debemos estar preparados para hacerlo. En este nuevo contexto los ciudadanos pasarán a formar parte activa de los cuidados de salud: aumentará su participación en la toma de decisiones y reclamarán más información. En definitiva el enfermo, y no la enfermedad, será quien se destaque como eje del sistema de salud.

Lo nano nos rodea

Lo nano irrumpes en nuestras vidas. En la actualidad hablamos cotidianamente de nanopartículas, nanotecnología, nanomoléculas o nanorobots, lo que refleja que la nanociencia es una disciplina que nos rodea y que abarca muchas áreas, posibilitando el desarrollo de productos en la química, ingeniería genética, física atómica, electrónica, la biología, entre otras.

Lo nano, según las nuevas definiciones, involucra toda actividad de manipulación de la materia que se haga entre 1 a 100 nanómetros (nm); 1 nm es igual a 0,000000001 de centímetro, lo que significa una porción miles de veces más pequeña que, por ejemplo, un virus, que mide entre 20 a 100 nm, un chip que tiene un ancho de 50 nm, un componente de un nanotubo de carbono de 2 nm o el propio átomo que mide 0,32 nm. Comparativamente, el grosor de un cabello es de 500 mil átomos. En estos tamaños la materia se comporta de manera especial e invade el área de la cuántica.

Aunque el mundo nano se observa desde 1959, recién en 1986 aparece el término nanotecnología. De ahí en adelante el desciframiento de materiales basados en microscopía electrónica que llega a ver átomos, comprende el ADN y su estructura, visualiza nanoseres, avanza en la síntesis y descubrimiento de nue-

vos materiales y nos coloca en un momento interesante de diseño programado de la materia.

Una cuestión llamativa de la materia a nivel nano es el cambio de sus propiedades; por ejemplo, el cobre, que es opaco, a nivel nano puede ser transparente; o el aluminio, que es estable, puede convertirse en combustible. Hoy se ha logrado descifrar las nanomoléculas de la vida; se conoce el número exacto de genes del ser más pequeño y, copiándolo de forma artificial, se pretende obtener vida.

Esta, como toda tecnología, plantea discusiones éticas. Se habla de nanorobots para la guerra o la producción de materiales resistentes para soldados o armas con nanoespecies modificadas. Por de otro lado, la nanotecnología ha logrado tejidos resistentes al fuego o a las balas y se anuncian tejidos inteligentes que se adapten a las exigencias de calor o frío del usuario, o la creación de nanorobots para diagnóstico médico y para transportar fármacos, también aplicables en espionaje.

Con nanotecnología podría atacarse la contaminación de agua o de suelos y, de hecho, la nonociencia ha puesto a disposición de la medicina los biochips que conjugan la electrónica con el ADN o los biosensores para la detección de sustancias peligrosas.

Banco mundial de ADN

Dada la enorme cantidad de especies que se encuentran en peligro de extinción y el mejor conocimiento que tenemos sobre la función de los genes en este fenómeno, es indispensable centralizar los datos de las especies en el mundo.

Se calcula que existen unos 30 millones de especies en el planeta y al menos un millón se encuentra en peligro de desaparecer, pudiendo reducirse en un 33 % en el futuro próximo.

Un importante estudio que analiza 187 países, en los cuales la actividad humana y comercial está poniendo en peligro de extinción a unas 6803 especies de animales, muestra como los cambios del hábitat coadyuvan a la extinción. Los países con mayor consumo, industria, carreteras, viviendas, construcciones y pesca son los que ponen en mayor riesgo a las especies. A este ritmo se calcula que desaparecerán 24 % de especies mamíferos y 12 % de aves; es decir, estaríamos perdiendo su material genético de manera permanente. Un 85 % de los rinocerontes ha desaparecido y algo igual ocurre con el linco, los elefantes de colmillos de marfil, las galápagos gigantes, el cóndor andino, entre otros.

La propuesta del banco mundial de ADN es recolectar material genético de todas las espe-

cies amenazadas, estén libres o en zoológicos, y almacenarlas en congelación (-80 a -270 grados Celsius). Aunque los centros científicos que comandan este banco de genes y de células de las especies está en Estados Unidos, Australia e Inglaterra, otros 22 países del mundo se han integrado, en el proyecto llamado Arca de Noé Genética, que ha reunido ya 48 mil muestras de 5500 especies.

Jamás en la historia de la humanidad se ha dado un aceleramiento en la desaparición de las especies y posiblemente las próximas generaciones no las conozcan. Por eso se justifica un banco que permita un registro histórico de células y ADN, que podrán ser manipuladas para regenerar especies extintas.

Esto trae una discusión ética trascendente, ya que al desaparecer una especie, por los problemas que lo hubieren determinado, esta especie perdió su nicho ecológico y posiblemente fue reemplazada por otra; el reubicarla en la naturaleza traerá problemas aun no conocidos de competitividad, adaptación, eficiencia y desplazamiento, cuestiones que deberán ser manejadas por las nuevas generaciones.

El Ecuador, al ser un país megadiverso, alberga miles de especies propias y únicas. En esencia somos un banco natural de recursos y deberíamos contar con un esfuerzo nacional para almacenar sus células y ADN con el fin de preservar, de manera soberana, su rica fauna y flora. Esta debería ser una política de Estado.

Genoteca terrestre

El descubrimiento del genoma humano y la creación del primer genoma artificial bacteriano revelan el potencial biotecnológico con que cuentan los genetistas: amplificadores de ADN, clonación de genes, secuenciamiento de genomas totales, ingeniería genética, biochips y bibliotecas genómicas, entre otros.

La metodología que más información genética ha permitido guardar e intercambiar entre los laboratorios de investigación es el uso de bacterias a modo de 'bodegas biológicas'. Las bacterias que recombinan ADN propio con extraño y son susceptible de ser almacenadas permiten disponer de genotecas, es decir, se puede contar con ADN de variadas especies y de muchos genes, guardados y disponibles para investigación. Pequeños frascos pueden contener miles de muestras de ADN. El desarrollo tecnológico actual ha permitido descubrir nuevos genomas de forma directa y almacenarlos incluso en computadoras.

El Instituto Craig Venter organizó varias expediciones por los mares del mundo y ha secuenciado directamente el ADN de organismos vivos, viejos y nuevos. El 95 % de los nuevos se debe a estos viajes exploratorios. Se han descubierto unos 40 millones de genes nuevos y la siguiente expedición, que en el ve-

rano europeo recorrerá el mar Mediterráneo, promete encontrar el doble.

Cada centímetro cúbico de agua de mar posee un millón de bacterias. Ahora existen las condiciones para estudiar su genoma y entender su incidencia en la vida terrestre y en la propia vida humana. Las bacterias son importantes para los humanos; baste decir que dentro de nuestro organismo tenemos más bacterias que células y vivimos en simbiosis constante con ellas. Los desequilibrios de esta relación provocan las enfermedades.

Descubrir nuevos genes y organismos, así como fabricar bacterias, nos conducirá a resolver problemas complejos con nuevas maneras de obtener energía, degradar basura de todo tipo, fabricar fármacos, combatir plagas biológicamente y producir anticuerpos u hormonas.

Venter ha puntualizado que su investigación en los mares tiene componentes políticos y científicos. Ubica los políticos en los trámites y papeleos de permisos que debe obtener para sus recorridos. Para países como el nuestro, el tema va más lejos. Los estudios en nuestros mares no han representado beneficio alguno para el desarrollo nacional y es claro que atrás de las exploraciones del Sorcerer II hay intereses eminentemente comerciales: patentar, producir y vender los descubrimientos.

La creación en Ecuador de un Instituto de Biología Genómica, tendrá que considerar la consolidación de las investigaciones del genoma de muchos organismos de la megadiversidad biológica ecuatoriana. Deberá, por tanto,

plantearse altos retos tecnológicos, contar con equipamiento de punta, recursos fluidos y constantes y con investigadores con ideas y mentalidad de hacer ciencia global de impacto.

Tal vez la solución a muchos problemas humanos y energéticos esté en los microorganismos amazónicos o de los páramos. El nuevo Instituto abrirá la posibilidad de tener nuestra propia genoteca terrestre.

¿Qué prima: la genética o el ambiente?

La discusión más interesante en genética gira en torno a cuál determinante tiene mayor importancia en el físico de un individuo: los genes o el ambiente. Tal discusión abarca desde temas simples (¿qué es primero, el huevo o la gallina?) hasta lo complejo de la evolución (como producto de fuerzas ambientales y selección de genes) o la primacía entre el ser y el pensar, el cerebro o la idea e, incluso, en el plano filosófico, si es primero la materia o el espíritu.

Hoy sabemos que la variabilidad de nuestro físico es el resultado de la variabilidad genética más la variabilidad ambiental y más la variabilidad de las dos en conjunto. Parece complejo, pero se puede aclarar con la siguiente explicación: para que se genere un ser humano se requiere la formación y maduración adecuada del sistema nervioso, alimentación apropiada, práctica de desempeños, aprendizaje, reforzamiento de conductas, estimulación sociocultural, estímulo psíquico. En resumen, lo que somos físicamente es resultado de las determinantes genéticas que configuran a un individuo en un ambiente determinado.

En este enunciado se puede ubicar tres posiciones: todo es genético, todo es ambiental y todo es la suma de los dos en proporciones mayores o menores.

Una cortadura accidental se relaciona estrictamente con lo ambiental, pero un envenenamiento ya tiene un componente biológico que indica cómo el organismo responde a una sustancia; igual sucede en casos de infecciones virales o bacterianas. Comprobamos componentes genéticos en mayor medida en una cardiopatía o en la úlcera estomacal, y mucho más en una malformación congénita, en la diabetes 2 o en la artritis. Podemos entender mejor, desde el punto de vista genético, la epilepsia, la anquilosis de columna, el asma, la diabetes 1 y, en el orden genético, las alteraciones de los cromosomas o una enfermedad por alteración de un gen como la hemofilia.

Lo curioso de inclinarse hacia una de las posiciones sobre la relación genes-ambiente es que si nos orientamos por una no podemos menospreciar la influencia de la otra, lo cual significa que no todo es genético ni todo es ambiental, sino que uno y otro se complementan. Se sabe que entre el gen, considerado como base de la información y, el cuerpo físico ocurren una serie de pasos intermedios. Así, transcriptoma (cómo se lee el ADN), proteoma (cómo funcionan las proteínas), metaboloma (cómo se metaboliza todo en el organismo). A esto hay que sumar el microbioma (masa de bacterias del cuerpo), pero también el economa y socioma del ambiente (cómo la sociedad y la economía influyen en el individuo).

En el caso de que aseguremos que todo se debe a lo ambiental, nos enfrentamos a un problema, pues es evidente, por ejemplo, que el

virus HIV/VIH, la lepra, la tuberculosis, las bacterias de la garganta, los hongos de los pies, entre otros, invaden a un individuo solo si este tiene los genes que permiten esa invasión. Cuando el individuo no los tiene, no se infecta. En Ecuador los datos indican que solo el 1,2 % de ecuatorianos tiene el gen de resistencia al HIV, mientras varias poblaciones europeas llegan hasta el 26 % y ciertos sitios de África a menos del 0,01 %. Con esto se aprecia cómo un agente ambiental (virus) infecta a una persona que no tiene el gen de resistencia. Genes y ambiente son importantes.

Desde otro punto de vista, tomaremos como modelo a la enfermedad llamada Fibrosis quística, que se produce por la afectación a un solo gen, el cual transporta cloro y sodio a las células. Si se daña ese gen, todas las células del cuerpo quedan afectadas, pierden sodio, producen problemas pulmonares e intestinales. No todos los afectados tienen los mismos síntomas; ello depende del sector dañado del gen y de la interacción con otros genes. Asimismo, se conoce que existen variantes genéticas que afectan sobre todo a los pulmones de individuos que viven en ambientes contaminados por carbón o plomo. Con esto se evidencia una relación desfavorable entre la base genética y el ambiente.

El cáncer es un excelente ejemplo de la interacción genes-ambiente. Nacemos con genes de predisposición al cáncer y 90 % de cánceres no son hereditarios, pero al vivir en un ambiente contaminado por químicos, radiaciones, polu-

ción, etcétera, los genes se desajustan, agregan mutaciones y cambios irreversibles, y se desarrolla un cáncer. Es decir, el cáncer está en los genes, pero necesita coadyuvantes: el ambiente.

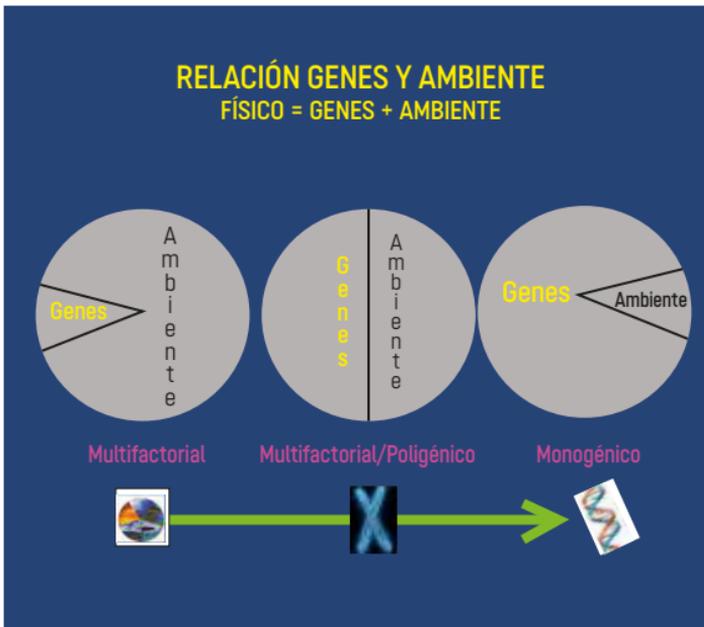
Otra propuesta es que tanto genes como ambiente actúan por igual. La fisura labial sirve para explicarlo. En esta enfermedad ya no existe un solo gen afectado sino un conjunto de genes; por eso se llama poligénica. Un número aún poco conocido de genes actúa en conjunto con un ambiente desfavorable y la suma de genes más ambiente desencadena la fisura labial. Algo similar ocurre con la inteligencia: varios genes la determinan, pero si se priva a alguien de un medio favorable, no se desarrolla. Se calcula que los genes determinan entre el 63 % al 83 % de influencia en enfermedades y rasgos físicos de la manera descrita (rasgos poligénicos), por tanto, el porcentaje restante es influencia ambiental.

En suma, y como se ve en la figura 1, genes y ambiente en interacción determinan quiénes somos, cómo somos, de qué nos enfermamos, cómo reaccionamos a fármacos, e incluso nuestras orientaciones y gustos. Por tanto, genes y ambiente se complementan. Algunas veces hay más genes implicados, otras veces menos; al igual que existen mejores o peores ambientes. El individuo es una suma de ambos.

Sobre qué es primero, ¿el huevo o la gallina?, diré que en la evolución fue la gallina la que adquirió la capacidad de poner huevos, como forma de reproducción de la especie. Por

lo demás, el ser humano piensa porque tiene cerebro. La materia es primero.

Figura 1
Relación genes y ambiente



Más viejo más sabio: genes e inteligencia

Una de las preocupaciones importantes de la psicología, las neurociencias y la biología humana, en general, es comprender las bases biológicas de la inteligencia humana. A su explicación han acudido muchas disciplinas, entre ellas la genética, la etología, la fisiología y la anatomía cerebral, entre otras. Se ha discutido por décadas qué importancia tienen las relaciones entre tres factores: genes, ambiente e inteligencia (medida por el cociente intelectual).

La cuestión clave en relación con la inteligencia es si sus bases determinantes tienen que ver con el entorno ambiental o con los genes. En diferentes momentos se han encontrado genes involucrados en su determinación. En primera instancia se encontraron seis, localizados en el cromosoma 6 humano y que tienen responsabilidad en la organización cerebral para la inteligencia; pero el contacto con la naturaleza, la vida social, cultural y la educación, entre otros, son factores que coadyuvan a la capacidad intelectual.

A modo de modelo biológico, estudios en gemelos que han crecido en ambientes diferentes han mostrado que los genes podrían determinar hasta un 50 % del cociente intelectual, el otro 50 % es aún complicado entender, pues las

investigaciones muestran que menos de un quinto de la inteligencia se debería al entorno.

Desde el punto de vista funcional, parece que las estructuras cerebrales responsables de la inteligencia son los largos cableados neuronales (axones) que determinan disparos rápidos o lentos de las señales cerebrales. Mientras más gruesos sean estos cables de neuronas, es decir, mientras más grasa (mielina) los recubra, más rápido se da la función cerebral. Otras partes involucradas del cerebro son el sistema límbico y el reticular. Tanto la trama de cables neuronales como su cubierta y demás porciones estarían determinados por los genes; al parecer unos mil.

Ni genes ni ambiente por sí mismos son los responsables de la inteligencia, sino ambos en conjunto. Lo que todavía no se sabe es por cuántos caminos desconocidos pueden seguir las actividades y los determinantes genéticos dentro del cerebro. Posiblemente hay miles que son la base del ingenio humano.

Lo que está cada vez más claro es que a medida que se alcanza la edad adulta se produce una expresión mayor de genes responsables de ser más inteligentes: mientras más viejo más sabio. Este se convierte en un buen argumento científico para que las sociedades protejan y cuiden a sus sabios.

Genes y aprendizaje

Una de las preocupaciones científicas actuales es la capacidad que tienen las personas para aprender. La educación va paralela al aprendizaje y este es producto del entrenamiento y la repetición. Hay personas que aprenden más rápido, así como hay preferencias diversas en las distintas áreas del conocimiento. Esto explica la genética. Si pudiéramos seleccionar a las personas de acuerdo con sus capacidades o preferencias el aprendizaje sería más rápido y los resultados mejores.

Para aprender tenemos como prerequisite la información genética que contenemos. Nuestros padres nos dan la mitad de su información y la mezcla genética conforma los diversos órganos idóneamente, entre estos, el cerebro. Cuando los genes comandan la formación del cerebro, aseguran que las interconexiones sean adecuadas para responder a los estímulos ambientales. Los individuos tienen dos componentes claves para aprender: los genes que forman los órganos y el ambiente con el que estos se relacionan. En genética hablamos de que el físico es la sumatoria de genes más ambiente ($F=G+A$). Sobre los genes no podemos tener dominio, simplemente están ahí; los heredamos y lo común es que sean normales. Desafortunadamente, un 2 % de parejas tienen

genes defectuosos y el resultado, en ocasiones, son enfermedades discapacitantes. En cambio, sí podemos influir en el ambiente en que se desenvolverá el individuo. Hasta donde es posible, las personas seleccionan el ambiente o al menos deberían propender a que este sea igualitario en oportunidades, alternativas de aprendizaje y variedad. Si lo dicho se aplica a la psicología educativa, los educandos, con sus cerebros genéticamente bien formados y bien nutridos, están en la capacidad de aprender todo, unos más rápido que otros, pero al final se espera que el resultado sea similar.

El sistema educativo debería proporcionar todos los elementos estimulantes para que las personas aprendan. En una pequeña fracción de individuos (menos del 1 %) los genes confluyen de tal manera que sus cerebros funcionan fuera de lo normal; son genios, pero solo se descubren si tienen la opción de mostrar esa capacidad. Justamente ahí interviene el proceso educativo, las oportunidades, el entrenamiento y la constancia. Mientras más opciones presentemos al estudiante mejor podremos diferenciar aptitudes innatas (genéticas).

Supongamos que en un individuo todos los genes son excepcionales y su cerebro tiene conexiones únicas para percibir sonidos y extraordinarias para movimientos manuales; podría ser un músico genial. Pero si esta persona vive en un ambiente sin instrumentos, carente de luz, agua y tecnología, jamás podrá desarrollar sus habilidades. ¿Cuántas personas con potenciales capacidades y hasta genialidades

estará perdiendo el Ecuador? El Estado tiene la responsabilidad de ofrecer un sistema educativo equitativo y de alto nivel para que genes y ambiente interactúen y se desarrollen ciudadanos que hagan del Ecuador un país de avance.

Cada vez menos genes

En un estudio reciente sobre el número de genes humanos se halló que el genoma humano, es decir el número total de letras químicas de la vida, tiene 3 mil millones de letras, pero su agrupación en genes o porciones de ADN, que determinan proteínas y que se evidencian en una función determinada, tienen un tamaño diferente al calculado.

Encontrar el número exacto de genes humanos es clave para entender nuestra especie, su origen, sus parentescos biológicos y genéticos. Esto proporcionará las bases para comprender sus correlaciones, función, estructura, alteraciones, interrelaciones y comandos.

Correlacionando la estructura de los genes con su producto funcional, que son las proteínas, un grupo de investigadores españoles, aplicando una lógica inversa a los análisis de otras investigaciones, propone que el número de genes humanos no son 23 000, ni 20 700, como se creía, sino muchos menos.

Partiendo de las proteínas y detectando el conjunto de estas en lo que se conoce como proteoma o mapa de las proteínas humanas, se integraron datos de varios y complejos trabajos de investigación sobre 50 tejidos humanos, logrando caracterizar 12 mil proteínas que corresponden realmente a genes. En genética se

dice que un gen produce una proteína, aunque esto no es totalmente cierto, ya que un gen puede producir dos o más proteínas; de hecho hay más proteínas que genes, por lo que, partiendo de este concepto se recalculó y secuenció el número de genes humanos hasta llegar a 19 mil.

Este nuevo número de genes humanos es más próximo al número de genes de los primates como el chimpancé (99 % similar) y unos 10 genes más que los que tendría el ratón. Se debe redefinir entonces el mapa del Genoma Humano.

Menos genes nos aproximan más a todas las especies y mucho más a las superiores, quedando por lo tanto mermado el homocentrismo y reducido el número de genes que realmente nos hacen poseer, como especie, las características humanas tan complejas y fascinantes. Nos queda entender la interrelación de estos genes (o el efecto quorum), cuántos realmente se necesitan para vivir, cuándo aparecen en la evolución los genes del habla, de la inteligencia, del comportamiento social y cómo hemos logrado interactuar con el ambiente para lograr tener una historia y ser conscientes de ella.

Genes arquitectos

¿Por qué y cómo los organismos pluricelulares conforman sus cuerpos de manera tan similar unos con otros y por qué los órganos ocupan un lugar y no otro en el cuerpo? ¿Por qué la raíz de una planta va hacia abajo y el tallo hacia arriba o por qué la cabeza de los humanos está en la parte superior y los pies en la inferior? ¿Entender estos fenómenos tendrá o no aplicación en biomedicina? Los genetistas buscan respuestas a estas preguntas.

Hace algunos años se encontraron en células de plantas unas micropartículas que por gravedad orientan a las células hacia abajo (raíz) y su ausencia las conduce hacia arriba (tallo). Ahora sabemos que hay genes que determinan o no la presencia de estos 'pesos'.

Los artrópodos y las lombrices presentan genes que producen la segmentación de su cuerpo, a modo de anillos sucesivos. La segmentación es muy difundida en la naturaleza y se presenta en plantas y animales; por ejemplo, el bambú o la mosca de la fruta tienen segmentos. El antepasado común de los procesos de segmentación vivió hace unos 600 millones de años. La segmentación es un proceso evolutivo clave para la arquitectura de los organismos.

Acaba de descubrirse que los genes llamados Hox son los responsables de que un seg-

mento sea primero, segundo y así concatenadamente. Aunque estos genes ya eran conocidos décadas atrás, ahora se descifró la cascada de eventos que activan uno y luego el siguiente.

Los genes Hox actúan en asociaciones o grupos y cada grupo se activa secuencialmente. En los embriones humanos se encontró que existen unos 34 segmentos, más o menos similares a las vértebras, que se activan en sucesión progresiva y cronométrica exacta. De cada segmento se forman las diferentes partes del cuerpo. Si los genes Hox se dañan, se producen malformaciones.

Estos genes se pueden manipular artificialmente y producir cambios guiados en la arquitectura corporal. Se puede, por ejemplo, obtener moscas de la fruta con tórax supernumerarios o 10 pares de alas o patas en la cabeza.

Entender los Hox llevará a la biomedicina a manipularlos para regenerar miembros amputados, así como lo hacen de forma natural las salamandras, conocer el mecanismo molecular de la producción de malformaciones y planificar su control, o activar y desactivar genes de desarrollo embrionario para terapias genéticas.

Los genes Hox están ayudando a descifrar los mecanismos de la evolución de las especies, las similitudes, las variabilidades y la selección natural actuando en el perfeccionamiento de la compleja arquitectura corporal.

Los genes y la vida artificial

Es clave para la biología definir y entender qué es la vida, pero es muy complejo conceptualarla. En principio, vida es la energía de los seres orgánicos, lo que supone que el ser vivo transforma energía y su base es bioquímica (carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno). Como propiedades de la vida están la complejidad de funciones y el reproducirse, y la molécula que lo permite es el ADN. La complejidad de funciones depende, en última instancia, del número de genes.

En 2010 el equipo de investigación de Craig Venter diseñó un ADN artificial copiado de la bacteria *M. genitalium*. Generó un ADN con similar secuencia genética que esta bacteria y lo inyectó en una bacteria vaciada de ADN, logrando que este ADN se divida y la bacteria viva; se llamó Sync 1.

Este mismo grupo de investigadores creó un ADN totalmente artificial, lo colocó en una bacteria vaciada de su ADN y logró que esta bacteria realice todas las funciones vitales. Se le llamó JCVI-Syn 3.0 (en honor al Instituto John Craig Venter y en referencia a su origen sintético) o Syntya.

Para llegar a esta síntesis se trabajó con programas bioinformáticos y con la secuencia genética de la bacteria *Mycoplasma mycoides*, para identificar los genes imprescindibles para

el crecimiento y funcionamiento de la célula. Luego se fabricó secuencias de ADN a partir de sustancias químicas y se construyó el genoma sintético completo, para finalmente trasplantarlo a la bacteria vaciada y comprobar su función normal. Se probó que 473 genes sintetizados son los mínimos imprescindibles para la vida.

Aunque se conoce la totalidad de estos genes, hay 149 que, pese a que están sintetizados, no pueden ser manipulados ni quitados de la secuencia total, porque la bacteria muere. Lo que significa, según sus diseñadores, que “aunque no sepamos para que sirven, deben estar ahí”. La vida es algo que aún no entendemos bien, pero los genes, al menos estos 149, funcionan como un quorum.

Estamos muy cerca de entender la vida y sintetizarla; si lo hacemos en el laboratorio, apoyaríamos la teoría del origen material de la vida, del paso de lo inorgánico a lo orgánico, lo veraz de la evolución; y, queramos o no, los postulados creacionistas serían puestos en duda.

La genómica y su impacto en la ciencia

Podemos ubicar el inicio de la Genética Molecular aplicada a Medicina en el Ecuador en 1995, en Quito, casi 25 años después de que en 1970 se desarrollaran las técnicas de ADN recombinante. En 1977 se emprende la secuenciación del ADN propuesta por Gilbert y Sanger, que analizaba 1000 pares de bases nitrogenadas (A, G, T, C) por día, mientras en la actualidad se logra secuenciar 1000 por segundo. Mucho debemos agradecer a las técnicas moleculares iniciales, sobre todo a la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), que aparece en 1983.

En los 90 lo más importante fue el Proyecto Genoma Humano, que dio a la luz los datos el 2001. Cinco años después se tuvo la información de 20 mil muestras de 33 tipos de cánceres que fueron secuenciados con las técnicas automatizadas. En el 2012 se describe la técnica de edición genética (CRISPR-Cas9) y se presentan los datos de los cánceres conocidos en el llamado Pan Atlas del Cáncer, obtenido de análisis completos de genomas; es decir, el set completo de genes en un solo ensayo y las interacciones de estos genes entre sí.

El 2020 se aplica por primera vez, con éxito, la técnica de edición genética de células falciformes (en media luna) en un paciente con anemia. Ese mismo año la aplicación de la genó-

mica fue trascendental para el entendimiento de la pandemia por SARS-COV-2, teniendo tal impacto que se ha aplicado, con buena lógica científica, el concepto de epidemiología genómica. Es decir los datos de genes, interacciones en genomas, mutaciones nuevas, linajes, migraciones de ARN y otros conceptos coordinados para entender la pandemia desde el punto de vista molecular.

Gracias al trabajo tecnológico de la genómica y sus herramientas, en la actualidad disponemos de, al menos, 5 vacunas contra el virus Covid-19, todas producto de variaciones moleculares: ARN sintético o ARN híbrido, determinantes de inmunidad.

Pero los aportes palpables están en cuestiones concretas, como el descubrimiento y caracterización de 5 mil genes de 10 mil enfermedades hereditarias; el hallazgo de 100 mil vías de correlaciones de genes en enfermedades del ADN; o los datos genómicos aplicados en pacientes que reflejan los riesgos de padecer dolencias comunes como diabetes, hipertensión, cardiopatías, demencias o trastornos musculares. La meta es entender todas las células del organismo humano y su genómica, en lo que se denomina el Atlas Genómico Celular.

El costo de la primera secuenciación fue de 3 mil millones de dólares; hoy el costo está en unos 600 dólares y el número de registros de personas secuenciadas es enorme; todos constan en bases de datos abiertas.

Falta trabajar sobre las variantes humanas y étnicas, su influencia en el desarrollo de enfermedades, tanto genes de vulnerabilidad como

de resistencia. Los trabajos genómicos son exitosos en genes únicos o en un conjunto reducido de grupos genéticos, pero aún se debe revelar el misterio de los trastornos poligénicos.

La secuenciación genómica ha desembocado en el entendimiento de los genes, sus proteínas, y sus puntos débiles, lo que ha determinado el diseño de fármacos específicos contra enfermedades frecuentes.

Se ha descrito un sesgo en los estudios genómicos. Hay una prevalencia de resultados de población caucasoide y asiática, mientras que poblaciones de origen africano, indígena o hispano tienen pocos análisis, por lo que los datos de unas poblaciones podrían no ser aplicables automáticamente a todas las poblaciones del mundo. Esta premisa trae cuestionamientos éticos y de equidad de los conocimientos genómicos, el acceso a los mismos y el beneficio consecuente.

Enseñanzas del genoma

En 2001 las dos revistas científicas más prestigiosas, *Nature* y *Science*, publicaban el primer borrador de la secuencia total de genes humanos o genoma. En la edición de febrero de 2011, una década después, *Nature* hizo una evaluación de lo que ha ocurrido con este conocimiento.

El conocimiento del genoma ha permitido encontrar las bases moleculares de cientos de enfermedades cuya esencia era insospechada. Pese a este gran adelanto, solo se conocen con exactitud los genes de unas 2850 enfermedades genéticas, de las 8 mil existentes. Sin embargo, el genoma permitió establecer patrones genéticos de poblaciones completas y encontrar las diferencias y similitudes que existen entre diversos grupos étnicos.

La velocidad de lectura en las máquinas descifradoras del código de la vida, el ADN, ha aumentado unas 50 mil veces y lo que tardó años en conocerse ahora se puede hacer en 3 días, es decir, leer las 3000 millones de letras químicas del ADN. En el genoma también se descubrieron pequeños fragmentos de ácido nucleico que interfieren con la lectura del ADN normal y tienen que ver con el desarrollo de enfermedades como el cáncer; estos se llaman micro ARNs.

Entre los retos futuros está el caracterizar genéticamente cada población celular, ver el funcionamiento de sus genes y explicar las diferencias entre células (corazón, nerviosas, etcétera), así como las cooperaciones celulares. La meta es transformar las células enfermas en sanas a través de la manipulación genética, aunque poco se ha logrado en este campo. Se han dado, sin embargo, pasos importantes en el manejo de enfermedades comunes a través del entendimiento de la función de los genes en la respuesta a tratamientos y en la evolución de las patologías. Estos conocimientos son cada vez más utilizados en la práctica clínica.

Por la visión actual del proceso salud-enfermedad, centrada en costo-beneficio y ganancias, no se han logrado aún avances importantes en la prevención de las enfermedades. Se calcula que hasta 2015 las ganancias que producirá el genoma y sus aplicaciones llegarán a los 4500 millones de dólares. Sin embargo, lo útil, como técnicas de estudio de las enfermedades, diagnósticos y tratamientos, resulta aún muy caro o inexistente. Es imperativo invertir en investigaciones que solucionen este panorama. La genómica ha roto paradigmas y ha originado discusiones éticas. Ya se tienen las herramientas para crear organismos artificiales y programados genéticamente, pero el acceso a la tecnología actual para el estudio del genoma para los países del tercer mundo es muy limitado y, por ser mercados pequeños, los costos son más altos, lo cual ensancha la brecha tecnológico-científica.

En este camino se habla hoy de la medicina traslativa, es decir el trabajo conjunto de científicos, médicos y pacientes a favor de la medicina total, con la finalidad de salvar vidas, reducir costos y generalizar la medicina científica como parte de los derechos humanos mínimos. El horizonte es todos por la salud de todos.

Genes 'noqueados'

El organismo humano está compuesto por 20 mil segmentos y unas 3 mil millones de letras químicas de la vida (bases nitrogenadas) que constituyen el código genético. Hoy se sabe que el funcionamiento de todos los genes debe ser armónico e interrelacionado, es decir, se necesita un quorum genético para que el individuo se desempeñe de manera normal. El apareamiento de una enfermedad puede producirse por un cambio dramático en la lectura de un gen o porque el gen no está presente. Surge entonces la pregunta: ¿se puede vivir sin un gen?

La estructura del genoma es como un edificio de ladrillos del que se puede quitar uno o incluso varios ladrillos y el edificio sigue en pie. Así mismo, se ha visto que un individuo puede vivir si le falta uno (o hasta 20 genes) sin que esto cause un problema en su salud. Por ejemplo, el gen de resistencia al virus del sida o el de la insensibilidad al dolor, o el gen que determina que las grasas estén bajas y exista menor riesgo de cardiopatías.

Descubrir los genes innecesarios es una tarea compleja porque no se puede investigar en humanos, aunque se usan modelos animales, como el ratón, con el cual compartimos el 75 % de nuestros genes. Por procedimientos

químicos se 'noquea' (KO) a un gen y se evalúa su función.

Se ha visto que de manera natural se tienen genes 'noqueados': genes de desarrollo de cáncer que se 'despiertan' e instauran esta enfermedad. El alzhéimer y el párkinson, con seguridad, presentan genes KO, por lo que encontrarlos y 'despertarlos' podría ser la solución definitiva a estos males. De igual manera, muchas enfermedades infecciosas podrían ser tratadas si se logra 'noquear' los genes clave para la infección. Lo curioso es que muchos genes que están KO en el ratón producen su muerte, pero no en los humanos, lo que genera muchas incógnitas sobre el número mínimo de genes para la vida y las interacciones entre ellos.

Para evaluar estos genes innecesarios, o cuya ausencia es tolerable, actualmente se lleva adelante el proyecto conjunto 'Knock Out'. El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) ha destinado para esta investigación un presupuesto de 50 millones de dólares y la estrategia es encontrar poblaciones lo más aisladas en el mundo, o con alto número de cruces consanguíneos que compartan más genes, y ver en ellos la función de los genes perdidos. En Ecuador deberíamos tener un programa similar, por la riqueza de poblaciones consanguíneas y aisladas que existen en nuestro territorio; este podría ser nuestro aporte al mundo.

El genoma humano ecuatoriano a los 33 años del proyecto genoma mundial

El proyecto genoma humano inició en octubre de 1990 con una gran participación internacional. En estos 33 años el estudio del genoma humano ecuatoriano ha permitido descifrar el comportamiento genético de algunas enfermedades en Ecuador, la asociación de las alteraciones genéticas con la severidad de cada problema y la respuesta de los pacientes a los tratamientos.

Se han realizado estudios de los cromosomas genéticos en más de 50 genes con metodologías acordes a cada momento, como la detección indirecta de mutaciones con la técnica de PCR-SSCP (por sus siglas en inglés, polimorfismo en la conformación de la cadena sencilla basado en la reacción en cadena de la polimerasa), la digestión enzimática para RFLP (por sus siglas en inglés, polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción), y la secuenciación convencional del ADN tipo Sanger de forma manual, con geles teñidos con nitrato de plata y de forma automática desde el uso del equipo ABIPRISM™ 373 hasta el 3500 Genetic Analyzer que actualmente se realiza con estudios genómicos con arrays de mapeo genético desde CytoScan 750K con un millón de sondas hasta CytoScan HD con más de dos

millones de sondas y la NGS (por sus siglas en inglés, secuenciación masiva de genes).

En Ecuador hemos analizado genéticamente más de 20 tipos de cáncer; entre ellos (en orden cronológico): leucemias, síndromes mielodisplásicos, tumores de sistema nervioso central (como meningioma, neurinoma y ependimoma, retinoblastoma, linfomas, glioblastoma), cáncer de útero, gástrico, próstata, vejiga, pulmón, mama, colon, cabeza y cuello, mieloma múltiple y astrocitoma. También enfermedades genéticas, como fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, corea de Huntington, hemocromatosis, fisuras labio o palatinas, receptores celulares para HIV y *Helicobacter pylori*, enfermedad de Hirschsprung, alzhéimer, esquizofrenia, entre otras; además de problemas cromosómicos y enfermedades raras.

En todas las enfermedades se describieron las alteraciones genéticas causantes o asociadas, con incidencias específicas a la población ecuatoriana, siempre encontrando variantes interesantes, comunicadas en los medios científicos apropiados.

El estudio de mutaciones en individuos con alguna enfermedad y población sana permitió identificar 25 mutaciones o variantes genéticas nuevas para la ciencia que son propias de nuestra población, algunas con efecto en el fenotipo y otras sin consecuencias clínicas aparentes.

Evaluamos el gen NF y descubrimos 3 mutaciones nuevas el año 2000; 5 mutaciones nuevas en el gen RB y 5 mutaciones en el gen hRAD54 en el 2003; 3 mutaciones nuevas en el

gen AKT y 1 mutación nueva en cada uno de los genes EGFR, XPC y XRCC1 el 2016; así mismo, descubrimos con secuenciación masiva 6 mutaciones nuevas del gen CFTR responsable de la Fibrosis Quística el 2019. Ciertas variantes genéticas se encontraron en casos con una enfermedad determinada, lo que permitió establecer una asociación con el origen de la enfermedad u origen del cáncer. Algunas variantes se identificaron tanto en casos de cáncer como en grupos poblacionales específicos de nativo americanos sanos, lo cual podría indicar el riesgo de desarrollar un cáncer o la progresión a formas malignas de un cáncer.

Otras variantes se describieron en población sana que podría evidenciar el componente genético propio de la población ecuatoriana. Hemos trabajado con intensidad para encontrar el origen y ancestría de nuestra población; con datos genéticos de secuencias de inserción-delección en genes (INDELS) y con estudios del ADN de mitocondrias, al fin sabemos lo que la historia nos cuenta con sus análisis.

La descripción del genoma de los ecuatorianos permite entender las diferencias que hay con otras poblaciones en cuanto a la incidencia de cada enfermedad, la afectación por género, por edad, severidad, respuesta a tratamiento o elegibilidad para trasplante; por ejemplo, la respuesta al Imatinib en las leucemias, las mutaciones del gen RAS en cáncer de colon o el tipo de alteración cromosómica en mieloma múltiple para someterse a un trasplante de médula.

Actualmente aún nos enfrentamos al virus SARS-COV-2 y conocer nuestro genoma es importante para ver como reaccionaremos a las futuras vacunas. Estamos empeñados en detectar variantes genéticas que nos proporcionen predisposición o resistencia al virus de la pandemia.

En treinta y tres años hemos acumulado muchos datos del genoma ecuatoriano con limitaciones tecnológicas y falta de recursos investigativos. Falta mucho por hacer, pero con un trabajo perseverante lograremos construir el genoma nacional.

Demandamos más estudios de ADN

Una de las necesidades imperiosas para entender las poblaciones humanas es el estudio de su ADN. Para estudiar de manera profunda el material genético se requiere tecnología, talento humano y recursos. Con dinero los ecuatorianos lograríamos resolver muchas de las preguntas que aún quedan por resolver de la genética mundial: ¿cómo es nuestro ADN? ¿De dónde venimos los ecuatorianos? ¿A quién nos parecemos genéticamente? ¿De qué genes nos enfermamos? ¿A cuáles enfermedades somos más susceptibles o a que fármacos respondemos mejor? Incógnitas que deberían preocuparnos y a las que los sistemas de salud pública deberían poner atención en la nueva era de la medicina genómica.

El artículo *Genomics is failing in diversity* (*Nature*, 2016) analiza este tema. La conclusión general del estudio es que tras 7 años de recopilación de datos de genomas de personas en el mundo, y tras evaluar 2511 trabajos con 35 millones de muestras evaluadas, solo un 4 % de los estudios de ADN dan cuenta de la esencia genética de africanos, latinoamericanos e indígenas. La mayoría de trabajos sobre el tema son realizados en población europea, estadounidense y asiática.

La falta de datos no radica en una discriminación de aquellas poblaciones, sino que, por

dificultades económicas relacionadas a la pobreza de estos países, no aportan con investigaciones genómicas. Sin embargo, esta falta de datos, según se desprende de los estudios, sí genera un prejuicio sobre los países pobres: el que al ser pobres no necesitan datos genómicos porque sus problemas de salud más graves son por enfermedades infecciosas y de ambiente.

Esta visión colonial del conocimiento y la ciencia ha hecho que surjan grupos de investigadores con nuevos desafíos de investigación, como el H3Africa, que está estudiando el genoma de ese continente, o el Estudio de la Salud de la Comunidad Hispana/Estudio de Latinos, propuesta por el NIH de Estados Unidos. Adicionalmente, está el proyecto Genoma Latinoamericano, que quiere alcanzar el mismo objetivo, manejado por científicos latinos que viven en países de economías fuertes.

Sin embargo, aunque al mundo entero le interesa conocer la diversidad genética de África, Latinoamérica y la indígena, las restricciones de dinero para investigarla son fuertes. Los países ricos tienen financiamientos cuantiosos y entrada libre a las publicaciones de datos, pero los pobres no. Por eso, debe haber una decisión política para estudios de ADN ecuatoriano, con la visión de proteger nuestra biodiversidad, pero, al mismo tiempo, aportar al conocimiento mundial del genoma humano tan necesario para conocer nuestra esencia como especie.

Dogmatismos contra la genética

Los avances en genética humana y médica crean controversias éticas. Hace 20 años las necesidades genéticas y la tecnología disponible nos enfrentaban a discusiones puntuales sobre la aplicación de herramientas genéticas y sus peligros. Se podía estudiar los cromosomas, secuenciar un solo gen, hacer diagnóstico pre y neo natal, y la terapia genética era un sueño lejano.

En la actualidad, la genética cuenta con herramientas poderosas para diagnóstico y manipulación de genes. Tenemos la posibilidad de leer todos los genes humanos en menos de 8 días y descubrir en ellos cambios, enfermedades, e incluso obtener datos insólitos o 'hallazgos inesperados' y contamos con la capacidad de manipular el gen de manera directa con la técnica CRISPR.

Utilizando esta técnica, un grupo de investigadores chinos consiguió corregir la lectura genética alterada en embriones humanos, logrando por primera vez influir en el futuro en potencia de un individuo al corregir un tipo de anemia persistente. Aunque de 86 embriones utilizados solo 28 lograron captar el gen bueno en reemplazo del malo, el procedimiento despertó controversia ética por estar contrapuesto a visiones tradicionales.

Luego de las investigaciones chinas, los sectores más conservadores y religiosos en la Cámara de Representantes de Estados Unidos arremetieron contra este tipo de investigaciones e incluyeron en sus nuevas normativas, aparte de limitar los fondos públicos para tales estudios, una solapada prohibición a la técnica CRISPR.

La historia evidencia que las iglesias se ha opuesto a los avances científicos; por ejemplo, se han manifestado en contra del uso de condón como protección del SIDA, cuestionan sistemáticamente la investigación con embriones, la fertilización *in vitro*, la anticoncepción, el diagnóstico prenatal, la eugenesia e incluso se han opuesto a las vacunas, las transfusiones y los trasplantes de órganos.

Pese a los esfuerzos de científicos que han solicitado el uso de embriones no viables para investigar y entender qué ocurre con enfermedades humanas, la oposición ética es fuerte y pocos países en el mundo permiten investigar en embriones.

Las sociedades demandan mejores herramientas para curar, pero sus avances se ven obstaculizados por visiones dogmáticas que no aceptan razones ni discusión.

Carrera por patentar genes

El acelerado avance de la genética nos enfrenta a realidades complejas. Los países que cuentan con tecnología de punta y sofisticada para el análisis de genes siguen empeñados en patentar genes humanos y de cualquier ser viviente.

Presuponen que por el hecho de aislar genes pueden tener su absoluto control, así como su propiedad, uso y usufructo. Su interés es el negocio y no importa que el fin de la investigación genética sea mejorar la vida.

El juez John Nicholas, del Tribunal Federal de Australia, desestimó el reclamo de Yvonne D'Arcy y el grupo Cancer Voices Australia contra las empresas Myriad Genetics (dueña de la patente de un gen) y Genetic Technologies (poseedora de la licencia exclusiva de su uso en Australia).

Los demandantes argumentan que los genes están y son parte de la naturaleza y que no pueden ser patentados porque las patentes protegen invenciones y no descubrimientos, y consideran que si se patentan los genes aumentarían los costos de los tratamientos y se limitarían las opciones de los pacientes. Por su parte, las empresas demandadas aducen que ellos no han patentado el gen en sí mismo, sino su construcción artificial. El juez consideró, por primera vez en Australia, que se puede patentar un gen

humano aislado en un ambiente artificial. Esto sienta un mal precedente.

El gen en disputa es el llamado BRCA1 (Breast Related Cancer), que está asociado al desarrollo de cáncer familiar de mama y ovario. Los cambios de la lectura genética de este gen elevan el riesgo de padecerlo hasta un 70 % en las mujeres que portan las mutaciones. El gen es tan importante que, cuando se lo descubrió y se comercializaron pruebas de laboratorio para detectarlo, muchas mujeres llegaron a realizarse mastectomías radicales.

Existen muchos ejemplos de esta carrera por patentar genes: el sistema de electroporación celular, es decir abrir los poros de una célula mediante cargas eléctricas para introducir fármacos para terapia genética, la vacuna genética contra la enfermedad de Alzheimer o el gen que defiende del virus del herpes.

Sin embargo, es preciso considerar que la batalla sobre patentes nos involucra a todos. Con genes patentados se encarecerán las medicinas y tratamientos para la cura de enfermedades y hasta los procesos de diagnóstico. La globalización nos coloca en el lado más vulnerable de este negocio de patentes.

Como país con megabiodiversidad, incluida la humana, estamos en la mira de los patentadores. El Estado tiene la obligación de desarrollar la ciencia y tecnología capaces de enfrentar esta ola de patentes y evitar el dominio transnacional.

La investigación y la problemática de las patentes

En lo relacionado con el desarrollo de patentes en el Ecuador, merece detenida atención el análisis sobre las llamadas 'patentes de segunda aplicación'. El Pacto Andino, organismo regional del que Ecuador es parte, junto con otros países de Latinoamérica, prohíbe patentar segundas aplicaciones, lo que genera ciertos problemas para la investigación científica útil para países como el nuestro.

Cientos de patentes son registradas en el mundo, asociando nuevas moléculas con propiedades terapéuticas, pero una minúscula parte de ellas llega a ser considerada en fases posteriores del desarrollo de medicamentos. De hecho, muchos investigadores patentan moléculas que terminan no teniendo intensidad industrial. Si los investigadores ecuatorianos descubren que alguna de estas moléculas puede ser usada para un nuevo tratamiento de alguna enfermedad, no podrían patentar el descubrimiento aquí (a bajos costos) y necesariamente tendrían que patentarlo en el extranjero con costos muy superiores.

En suma, al estar las patentes de segunda aplicación impedidas, se desalienta el patentar. La única vía posible para los investigadores ecuatorianos de patentar un compuesto químico

co con una determinada actividad farmacológica es si los compuestos son químicamente nuevos, lo que conlleva a un problema más complejo: la síntesis química.

Es una dura realidad, pero Ecuador no tiene capacidades para las síntesis químicas a este nivel; por tanto, esta vía de desarrollo científico queda imposibilitada de forma inmediata, un camino que sí sigue la industria farmacéutica internacional, aunque estos métodos están cambiando. El costo implícito en las síntesis químicas y validaciones iniciales de nuevas moléculas es extremadamente alto, sin contar el costo para las etapas posteriores de desarrollo de medicamentos. Con esto en cuenta, la gran industria está dirigiendo sus investigaciones hacia el 'reposicionamiento de fármacos'. Esta vía reduce significativamente los costos del descubrimiento de medicamentos pero requiere necesariamente de patentes de segunda aplicación.

Patentar en Ecuador corre el riesgo de no tener impacto con lo nuevo, o peor aún, que una empresa multimillonaria compre la patente y la guarde de por vida o copie el producto y lo patente fuera del país. Patentar es, además, un proceso costoso, tedioso y, sobre todo, discriminatorio: el resultado es que 'los pobres no inventan nada'

Hay empresas que se dedican a la síntesis de compuestos químicos que son vendidos a cualquier entidad a precios competitivos. Este proceso elimina el costoso paso de la síntesis de nuevas moléculas, pero cualquier aplicación

que luego se descubra sería una segunda aplicación, probablemente no patentable en el Ecuador, forzando a los investigadores nacionales a patentar en el extranjero o recurrir a la síntesis química, no disponible aquí, para modificar estas moléculas y poder patentarlas como primera aplicación.

¿Por qué la industria farmacéutica encuentra las segundas aplicaciones de patentes existentes o caducadas como una estrategia ventajosa? La gran cantidad de dinero para ensayos preliminares, incluyendo pruebas toxicológicas y de biodisponibilidad, no es necesaria para segundas aplicaciones, lo que ahorra a la industria millones de dólares. El reposicionamiento de fármacos es, de hecho, una de las líneas de investigación de mayor perspectiva futura en el llamado proceso de 'descubrimiento de fármacos'.

Aunque en Ecuador y en otros países del Pacto Andino no está permitido patentar segundas aplicaciones, la industria farmacéutica transnacional podría patentar un mismo medicamento para varios usos y enriquecerse con cada una de estas aplicaciones; es con base en esta posibilidad que el Pacto Andino establece la prohibición de segundas aplicaciones. Este impedimento protege a países con economías en desarrollo de un monopolio farmacéutico, pero nos ata a ser descubridores sin tener recursos para serlo.

Para explicar esto, digamos que expiró la patente de aplicación como anticoagulante de un medicamento X; este medicamento puede,

entonces, ser producido por cualquier país como un genérico, disminuyendo el precio y aumentando su disponibilidad. Supongamos ahora que después de un proceso de investigación se descubre que este medicamento puede ser aplicado en el uso preventivo de enfermedades neurodegenerativas; si fuese patentada y comercializada por la industria esta segunda aplicación, los pacientes deberán pagar por el medicamento el precio definido por la industria, que sería mucho más alto que el que se estableció para su uso anterior.

Siendo realistas, si una nueva aplicación es descubierta, alguien la patentará y comercializará en los países donde sí son posibles segundas aplicaciones. Nuestros investigadores podrían ser capaces de descubrir segundas aplicaciones, pero la patente tendría que registrarse en el extranjero y con costos superiores a los 50 000 dólares. El Código Orgánico de la Economía Social de los conocimientos, creatividad e innovación (Código Ingenios) habla de estos aspectos.

Sin embargo, no todo el panorama es negativo en patentes. Ecuador, al no permitir patentes de segundas aplicaciones, impide que la industria farmacéutica lo haga y el país estaría en libertad de usar su propia industria genérica en una nueva aplicación, con costos inferiores. En este caso, la regulación del Pacto Andino es ventajosa.

Pero, por otro lado, estamos frente a una encrucijada: el Pacto Andino nos protege del monopolio farmacéutico, pero al mismo tiempo

frena las nuevas tendencias del desarrollo de medicamentos, lo que en países como el nuestro conduciría hacia estrategias de investigaciones costosas y poco viables en el espacio científico nacional.

La síntesis de una nueva molécula requiere investigación previa y flujo continuo de reactivos, uso de equipos especializados de forma rutinaria, y personal especializado en estas áreas. Estos renglones, en especial los dos primeros, son impedimentos para el descubrimiento de nuevos medicamentos, incluso los que se originen en investigaciones en biodiversidad y medicina ancestral.

Los mismos obstáculos que enfrentaría una industria farmacéutica con grandes recursos económicos también se aplican a la industria nacional, no quedando otra alternativa que recurrir de forma exclusiva a la producción de medicamentos genéricos, dejando al margen la investigación y desarrollo de nuevos fármacos. Si la industria farmacéutica internacional, aun con sus grandes monopolios y recursos, está cambiando sus estrategias, las estrategias políticas nacionales deberían ser revisadas para favorecer el desarrollo y crecimiento de la incipiente industria farmacéutica.

Dos investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas, están orientando sus esfuerzos con nueva visión. El primero, a través de la bioinformática y la segunda, a la quimioinformática. Con ambas herramientas se buscan químicos virtuales o diseñados por computadora y sustentados en bases de datos públicas

gigantes, para realizar asociaciones, postular nuevos enlaces químicos y, en suma, crear nuevos fármacos por computadora, que luego se prueban de manera virtual, realizando ensayos teóricos para que, finalmente, se los pueda patentar. Lastimosamente, no podemos librarnos de las exigencias internacionales ni de la síntesis química si queremos hacerlos funcionales.

Debemos, entonces, buscar un camino más digno para liberarnos de las ataduras de las patentes. El Código Ingenios contempla algunas opciones, pero reafirma lo que hemos discutido en el tema patentes. El Estado debería cubrir los gastos de este tipo de patentes.

Liberar las patentes genéticas

En la vehemente carrera por patentar genes, y habituados a pensar que todo lo que se investiga es susceptible de patentarse o apropiarse, sobre todo por parte de las grandes empresas que financian las investigaciones y descubrimientos, se nos muestra ahora como natural declarar propios, de uso exclusivo, no reproducible, secretos y estratégicos los genes en general.

Cuando salió a la luz la avidez por patentar genes de los recursos marinos, con la oposición de un grupo importante de investigadores, el premio Nobel y especialista en agricultura Norman Borlaugh se pronunció en contra de que las compañías privadas y las transnacionales controlen el material fitogenético y las semillas, y que se patente el plasma germinal. Otros investigadores piden crear un fondo común internacional de patentes de genes marinos para lograr un acceso equitativo y ético a los recursos del mar y evitar que solo 10 países acaparen el 90 % de esas patentes. Las naciones que solo tienen el 20 % de costas marinas (EE.UU., Alemania y Japón) poseen el 70 % de patentes y el resto se reparte entre Francia, Reino Unido, Dinamarca, Suiza, Bélgica, Países Bajos y Noruega.

El trámite de patentes no obliga a declarar, por ejemplo, de qué sitio se extrajo la muestra marina ni a qué organismo pertenece. De 194 países, solo 31 han solicitado patentes marinas, lo cual reafirma la conocida brecha científico-tecnológica a favor de los patentadores.

Existe un llamado de los científicos a regular las patentes, sobre todo de genes extraídos de aguas internacionales (el 65 % del total de los mares). Sin embargo, se debería ir aún más lejos y abogar por los beneficios para la humanidad y la liberación total del uso del conocimiento.

En el plano de los genes humanos, en EE.UU. se formó el movimiento ACLU (American Civile Liberties Union), bajo el lema "Do not patent my genes", que planteó un juicio para anular las patentes de los genes de diagnóstico del cáncer de mama BRCA1 y BRCA2. El abogado argumentó a favor de la demanda, que "la estructura química de los genes humanos nativos es un producto de la naturaleza, y no deja de serlo cuando esa estructura es aislada de su entorno natural, como no dejan de serlo las fibras de algodón separadas de su semilla o el carbón una vez extraído de la tierra".

Al final, el tema central de las patentes de genes gira sobre los millones de dólares que se manejan y manejarán casi exclusivamente por las grandes transnacionales de la ciencia y tecnología. Hoy existen 35 mil patentes de genes; irónicamente, estamos excluidos de su uso los propietarios naturales de los genes: toda la humanidad.

Bioinformática

Como parte de las actividades que organiza el Centro de Investigación Genética y Genómica de la UTE, este año se festejó, como en muchas partes del mundo, el Día del ADN, y se lo hizo con un tema muy actual en la Bio-Medicina moderna: Bioinformática y Quimioinformática en la Investigación. La temática coincide con las fortalezas tecnológicas que tenemos como centro de investigación.

En la actualidad existe una enorme, y casi inalcanzable, base de datos (*big data*) originada en las diversas investigaciones que se realizan y por la nueva manera de analizar los genes, conocida como secuenciación masiva de genes.

La bioinformática es una herramienta clave para realizar correlaciones de la información existente en el mundo, priorizar genes relacionados a enfermedades que aún no sabemos con certeza su causa, analizar funciones reales o probables de genes, y organizar la información. De igual manera, la quimioinformática, al ser parte de esta visión, pretende entender procesos químicos del organismo, encontrar nuevas sustancias aplicables en la terapia, analizar nuevos compuestos, crear fármacos o recrear funciones. Ambas disciplinas tienen como meta encontrar mejores opciones de tratamiento y entendimiento de las enfermedades.

En esta celebración, las conferencias versaron sobre el mieloma múltiple y el osteosarcoma (tipos específicos de cáncer); la clasificación por priorización de genes del cáncer de colon; el entendimiento de la secuenciación masiva de una sola célula y la posibilidad de uso en diagnóstico pre implantación de embriones o diagnóstico de cáncer, entre otros; y el análisis genómico de los ecuatorianos y la posibilidad de variación en la expresión de enfermedades y respuestas terapéuticas. Adicionalmente, se presentaron simulaciones moleculares para entender la estructura de cromosomas y su relación con el cáncer; se dio a conocer una herramienta molecular para análisis rápido de parásitos en humanos y diversas especies; se trató sobre técnicas de pronóstico y construcción de fármacos nuevos; y, para terminar, se analizó el uso de datos genómicos en la práctica médica y el asesoramiento genético.

Como país debemos involucrarnos en el uso y desarrollo de la bioinformática, ya que sus aplicaciones son innumerables y no solo en humanos, sino en cualquier organismo, siempre que se cuente con información de su genoma. Debemos apuntar a la bioinformática como herramienta de investigación y desarrollo.

Genoma, bioinformática y derecho

Partiendo de que la bioinformática es la aplicación de la tecnología computacional al manejo de datos biológicos, resulta particularmente relevante revisar los conceptos y aplicaciones de la misma en el estudio del genoma humano así como la utilidad de los datos para el manejo y entendimiento de las enfermedades, dentro de las discusiones legales y éticas de su uso, difusión y publicación.

El genoma es privado y, por lo tanto, su difusión debería estar normada y controlada por la propia sociedad, sin que sus datos sirvan para discriminación o selección alguna de individuos, poblaciones, etnias, enfermos u otros. Desde la perspectiva de equidad y justicia, se plantea que el acceso desigual a las bases de datos genómicos provoca dependencia económica y tecnológica, lo cual va en contra del propio principio de universalidad del genoma planteado por la UNESCO en 1997.

Aunque la bioinformática es la aplicación de la tecnología computacional al manejo de datos biológicos, su campo de acción va más lejos: es el uso de la informática, matemática aplicada, estadística, ciencias de la computación, inteligencia artificial, química y bioquímica para resolver problemas de la biología o crear simulaciones que permitan entender los sistemas bio-

lógicos y sus funciones. Entre las perspectivas de desarrollo están el unir componentes de las computadoras a elementos biológicos y lograr que tengan la capacidad de funcionar como organismos vivos.

En genética la bioinformática ha centrado sus esfuerzos de investigación en el alineamiento de secuencias de genes, la predicción de genes, montaje del genoma, alineamiento estructural de proteínas, predicción de estructura de proteínas y de la expresión génica, interacciones proteína-proteína y modelos de evolución.

El uso de herramientas moleculares dio fuerza a la bioinformática; se logró obtener material genético y alcanzar la secuencia genética completa de diversos organismos. La información genética que se ha producido desde entonces es enorme y se han generado bases de datos de igual magnitud, que son requeridas por los investigadores para su estudio y correlación.

Precisamente por esta demanda de uso de la información almacenada se requiere una regulación y legislación adecuada que asegure al menos los siguientes preceptos:

1. Los genomas de los organismos, incluidos los humanos, deberían ser propiedad de toda la humanidad, y convertirse en acervo científico y cultural para todo el mundo.
2. El acceso a los conocimientos de los genomas y a las bases de datos de los mismos debería ser equitativos, igualitario y sin restricciones.

3. No deberían existir patentes sobre genomas o genes que beneficien a la humanidad en la búsqueda del bienestar general: alimentación, salud, conocimientos.
4. El acceso a las tecnologías bioinformáticas debería ser igualitario, justo y oportuno.

Hasta completar el genoma humano muchos laboratorios aportaron datos a modo de un rompecabezas de secuencias genéticas. El trabajo se lo hizo letra a letra química del ADN y duró 5 años. Ahora se puede realizar la secuencia completa del genoma en 8 horas con técnicas modernas. Al modernizarse las técnicas, los procesos se hacen tan rápidos que las bases de datos de los genomas, ya no solo humanos, aumentan cada día y su manejo se complica.

Las principales áreas de investigación en bioinformática podrían resumirse en las siguientes, aunque no las únicas (Cristianini y Hahn, 2010):

1. Análisis de secuencias de genes
2. Anotación de genomas o sus características
3. Biología evolutiva computacional
4. Medición de la biodiversidad
5. Análisis de la expresión génica
6. Análisis de la regulación de la función de genes
7. Análisis de la expresión de proteínas
8. Análisis de mutaciones en el cáncer
9. Predicción de la estructura de las proteínas
10. Genómica comparativa intra e interespecies
11. Modelado de sistemas biológicos

12. Acoplamiento proteína-proteína para funciones

La bioinformática está ayudando a buscar genes de forma automática; los procesos los llevan adelante robots con una precisión asombrosa. Por otra parte, la genética computacional ha ayudado a diseñar fármacos y vacunas. Las comparaciones de genomas han proporcionado una mejor idea de los parentescos evolutivos de todas las especies; se ha realizado árboles evolutivos de especies y del propio ser humano y se ha encontrado las distancias genéticas de especies y entender mejor la biodiversidad. La construcción por computadoras de genes artificiales y modelos genéticos ha determinado nuevos postulados de actividad de genes y ha roto paradigmas biológicos. El descubrimiento y la construcción de secuencias genéticas mínimas para la vida ha cimentado biológicamente el origen de la vida: hoy sabemos que se necesita un mínimo de 260 genes para que un organismo viva; conociendo toda la secuencia de estos genes se ha logrado crear una bacteria artificial. La genética está a las puertas de crear vida, por lo que sobre ella caen cuestionamientos éticos, religiosos y morales, entre otros.

A nivel internacional se ha fabricado y puesto a disposición computadores que actúan como servidores abiertos para realizar algunas tareas de bioinformática que tienen como premisa el acceso libre a la información de genomas. Entre las labores que se puede realizar

desde cualquier punto del planeta con acceso a la web, están:

- Obtención de información en línea (por ejemplo, consultas en bases de datos).
- Herramientas de análisis (por ejemplo, servicios que den acceso a bases específicas)
- Búsquedas de similitudes entre secuencias (servicios de acceso a FASTA o BLAST).
- Alineamientos múltiples de secuencias (acceso a ClustalW o T-Coffee).
- Análisis estructural (acceso a servicios de alineamiento estructural de proteínas).
- Servicios de acceso a literatura especializada y ontológica.

Todas las herramientas y hallazgos del genoma han ido a enriquecer los bancos de datos genómicos y es aquí donde surgen los cuestionamientos éticos y legales. Mientras los datos genómicos eran escasos los investigadores se beneficiaban abiertamente, pero este panorama cambió a partir de 1998, cuando Islandia crea el primer banco de datos genéticos de todos sus habitantes y con ello se extendió la discusión sobre los derechos conculcados o no de las personas cuyos datos genéticos están registrados en este banco genómico (Consejo Nacional Alemán de Ética, 2004).

La polémica se centra en el derecho a la privacidad o discriminación de los individuos que podría ser violada si los datos genómicos se filtran o se los usa abiertamente sin consentimiento de los dueños de los genomas almacenados, es decir, los propios individuos.

Desde el punto de vista del derecho, se discuten los mecanismos que deberían existir para manejar la información de los bancos de datos genéticos. Reconociendo que los datos son de enorme importancia para la ciencia y la salud pública, el acceso indiscriminado a datos genómicos personales, comunales o poblacionales se presta a discusión legal y ética, sobre todo si son manejados por entidades que nada tengan que ver con el objetivo principal de la salud y la ciencia: el bienestar humano.

Niveles de precaución y acceso al genoma

En *Reflexiones sobre el Régimen Jurídico de los Bancos de Datos* (2001), Gabriel Cápoli ofrece un posible cuadro con niveles de precaución en cuanto a la información génica individualizada y almacenada, y su disponibilidad.

- a. Sensibilidad de primer grado: información elemental del individuo y su interacción social (estadísticas poblacionales).
- b. Sensibilidad de segundo grado: información más especializada, como estadísticas de salud o niveles de ingreso. Esta información está destinada a estudios colectivos (genética poblacional) con acceso restringido a ciertos sectores y con el único objeto de obtener las resultantes masivas, basadas en la ley de los grandes números, y sin revelar identidades.
- c. Sensibilidad de tercer grado: información de carácter individual, respecto a cuestiones

financieras o datos criminalísticos, de acceso reservado y confinado a únicos sujetos, como sería el caso de las autoridades. Exigencia de autorización gubernamental para estos requerimientos y con responsabilidad directa y personal por el uso. Asimismo, la tenencia de esta información por parte de determinados entes estatales genera en el titular de los datos el derecho a la presentación del recurso de *habeas data*, con la posibilidad de corrección de los mismos, si fueren defectuosos, y la garantía de poder disponer de ellos.

- d. Sensibilidad de cuarto grado: inaccesibilidad para el Estado mismo, por ser información íntima del individuo (religión, preferencia política, orientación sexual, información genética, como máxima expresión de la intimidad del ser humano). A estos datos solo se podrá acceder con la autorización expresa, escrita y con conocimiento informado del titular, con concreta reserva de identidad. Aquí la información genómica tendría, no un valor aprovechable en cuanto al interés general, sino de carácter individual, como podría ser la aplicación de la medicina genómica.

Bioseguridad y genoma

Pese a que los grados de seguridad que sugiere Címpoli son claros, hay cuestiones importantes que se desprenden y que merecen puntualizarse. La información genómica no debería ser

ni patentada ni apropiada por individuo o institución alguna, ya que es parte de su privacidad y su acervo intangible y, por lo tanto, sin valor comercial. Poblaciones indígenas, por ejemplo, han cuestionado los estudios de material genético extraído de forma ilegal, sin consulta previa, sin consentimiento informado y que no tienen una repercusión beneficiosa directa para las poblaciones involucradas. Este criterio de protección se ha extendido a todo cuanto sea material genético de seres vivos. En este sentido se sugiere que los estados deben preservar y proteger el patrimonio genético, y que este no puede tener propietarios. El libro de Pablo Morales Males (2008) presenta una interesante revisión de los temas genéticos que preocupan a las poblaciones indígenas.

Hay algunas denuncias sobre la venta de datos genéticos, incluso de venta de ADN de poblaciones indígenas, sobre todo de Latinoamérica, que han suscitado fuertes cuestionamientos al propio sistema socioeconómico basado en el comercio de todo. Bajo esta visión se han producido saqueos de muestras biológicas y biopiratero de la riqueza natural, con fines comerciales.

Adicionalmente, las bases de datos genéticos se utilizan en la actualidad en criminalística. Hay dos importantes bases: la CODIS (Combined DNA Identification Index System) del FBI en EE.UU., accesible desde 1994, y la base de datos COI (Convicted Offender Index). Estas bases de datos se enriquecen de datos de criminales en general o de crímenes sexuales.

Todo convicto nuevo tiene su perfil genético almacenado. El problema de derecho asociado a estas bases radica en la obligatoriedad de los convictos a someterse a las pruebas genéticas, lo cual atentaría contra derechos humanos mínimos. Muchos países han manifestado su deseo de tener bases de datos similares de convictos, pero sus detractores argumentan que sería el inicio de una persecución biológica discriminatoria.

Genoma bioseguridad y diagnóstico

La existencia de bancos genómicos que se dedican a realizar pruebas diagnósticas para enfermedades genéticas conlleva algunas cuestiones éticas y legales asociadas, y que Laura Albarellos (2004) resume así:

- a. Cuando la protección de los datos tiene relación con el propio sujeto y este, por decisión propia, manifiesta el deseo de no conocerlos. Este es el "Derecho a no saber" que contemplan las declaraciones y convenciones internacionales como la Declaración Universal de la UNESCO (en su art. 5c) y la Convención sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina (art. 10.2)
- b. Las personas genéticamente emparentadas pueden estar sanas pero ser, sin saberlo, portadoras en heterocigosis de la misma anomalía genética que el sujeto, teniendo, por lo tanto, un interés directo en dicha información.

- c. Las personas (cónyuge o futuro cónyuge o pareja) que pueden procrear con el sujeto descendencia susceptible de heredar determinadas anomalías genéticas del mismo.
- d. Las personas que tuvieran relación contractual actual o futura con el sujeto, tanto en el ámbito laboral como en el de seguros de vida o enfermedad.
- e. La sociedad, cuyos intereses colectivos pueden requerir el uso de datos genéticos, tanto en el ámbito sanitario como en el legal (por ej. en la identificación del autor de un delito).
- f. La investigación médica, cuyos avances dependen del conocimiento más amplio posible de los datos relativos a sujetos pertenecientes a familias en las que están presentes determinadas enfermedades genéticas.

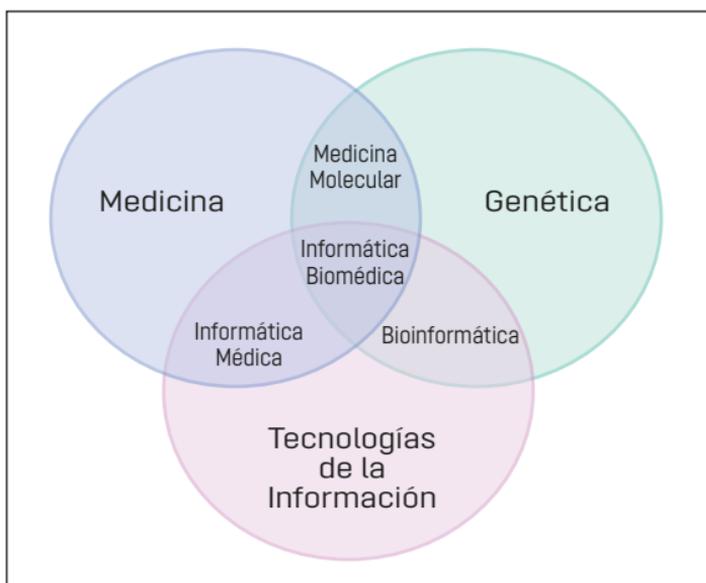
Genoma y enfermedad

Con bases de datos (*data warehouse*) gigantescas se quiere encontrar, a través del análisis por computadoras, la existencia de datos 'ocultos' o al menos no observables a simple vista y que pueden ser útiles para entender las enfermedades y sus tratamientos. Según Cañedo (2004) algunas aplicaciones de la genómica podrían ser:

- Descubrir distintos comportamientos de una misma patología
- Realizar pronósticos ajustados a cada paciente

- Predecir las patologías que pueden aparecer como complicación de una enfermedad determinada
- Encontrar la predisposición a padecer determinadas enfermedades
- Descubrir asociaciones entre patologías
- Determinar el mejor tratamiento individual para cada paciente
- Sistema de apoyo al diagnóstico
- Descubrir nuevas características de una patología
- Comparación entre parámetros clínicos

Finalmente, la bioinformática en salud se nutre de varias disciplinas afines, como se puede apreciar en el siguiente gráfico (Cañedo, 2004):



Referencias

Albarellos, L. (2004). Argentina: Bancos de Datos Genéticos y su posible utilización para conculcar Derechos Humanos. *Revista de Derecho Informático*, 66. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=765190>

Cámpoli, Gabriel A. (2001). Reflexiones sobre el Régimen Jurídico de los Bancos de Datos. (Tesis Posgrado). Universidad Nacional de Buenos Aires.

Cañedo Andalia, R. y Arencibia Ricardo, J. (2004) Bioinformática: en busca de los secretos moleculares de la vida. *Acimed*, 12 (6). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352004000600002#:~:text=Y%2C%20en%20esta%20b%3%BA%20queda%2C%20es, responder%20preguntas%20complejas%20en%20bio log%C3%ADa.

COI. (2012). Convicted Offenders Index. <https://www.rcmp-grc.gc.ca/en/the-national-dna-data-bank-canada-annual-report-20202021>

Consejo Nacional Alemán de Ética. (2004). Biobancos para la investigación. CNAE.

Cristianini, N. y Hahn, M. (2006). *Introduction to Computational Genomics*. Cambridge University Press.

FBI. (2012). Combined DNA Index System. (CODIS) <https://le.fbi.gov/science-and-lab-resources/biometrics-and-fingerprints/codis#Combined-DNA%20Index%20System%20CODIS>

Morales Males, P. (2008). *Patrimonio Genómico*. Abya-Yala.

Paz-y-Miño, C. y López, A. (2014). *Genética Molecular y Citogenética Humana*. Yachay-UDLA.

UNESCO. (11 de noviembre de 1997). Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=13177&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html



ISBN: 978-9942-843-23-4



9 789942 843234