

Fusion Proteins
 Size of DNA fragments

PCR #	Size of DNA	Primer #	Comme
# 1	$843 - 376 = 467$	47, 48	HR N-to
# 2	$644 - 105 = 539$	49, 50	HR N-to
# 3	$2421 - 980 = 1441$	51, 52	HR CN-
# 4	$732 - 340 = 392$	53, 54	HR N-to
# 5	$2068 - 1477 = 591$	55, 56	HR P-bing
# 6	$1972 - 1576 = 396$	57, 58	HR CN-
# 7	$2433 - 1546 = 887$	59, 60	HR C-
# 8	$2831 - 1710 = 1121$	61, 62	HC 12
# 9	$2331 - 1477 = 854$	63, 64	OCNO

CSF = 27 kDa
 # 4 = 30 kDa + 27

LA REVOLUCIÓN INMINENTE

A 10 AÑOS DE ANUNCIADO EL BORRADOR DEL GENOMA HUMANO, EL BENEFICIO EN LA MEDICINA AÚN NO ES EL QUE SE PRONOSTICÓ. SE AUGURA QUE EN CINCO AÑOS EL GENOMA SERÁ UN TEST DE RUTINA Y QUE ESO GENERE CAMBIOS EN LA CLÍNICA. PERO PARA QUE EL CONOCIMIENTO SE TRANSFORME EN CURAS Y TRATAMIENTOS, LOS MÉDICOS DEBERÁN SER CAPACES DE INTERPRETAR LOS DATOS Y DARLES VALOR PREVENTIVO. EN TANTO, URUGUAY ACABA DE INICIAR UN MOVIMIENTO INTERSECTORIAL PARA TRANSFORMAR LA GENÓMICA EN UN ÁREA CIENTÍFICA PRIORITARIA

V

NUEVAS DROGAS ANTICANCERÍGENAS que bloquean el desarrollo de tumores, el primer fármaco contra el lupus, una medicación para casos severos de osteoporosis, pruebas genéticas capaces de determinar si el tumor reaparecerá en mujeres tratadas por cáncer de mama, y tests genéticos que prevén la respuesta de pacientes a más de una decena de medicamentos son algunos de los beneficios directos sobre la salud humana que fueron posibles gracias a la secuenciación del genoma humano.

El hallazgo, anunciado hace 10 años, fue presentado como un hito que marcaría una "revolución" que en la siguiente década conduciría al surgimiento de la medicina hecha a medida de cada persona. Pero, cumplido ese plazo, los resultados han sido más modestos de lo esperado.

Así lo reconocen incluso los mismos científicos que en junio de 2000 presentaron sus resultados para el mundo desde la Casa Blanca, pese a que ellos aún no descartan que esas previsiones finalmente se cumplan. "La promesa de la revolución en la salud humana aún es real (...), pero aquellos que esperaban resultados drásticos de la noche a la mañana quizás están desilusionados", escribió este año en la revista "Nature" el científico estadounidense Francis Collins, quien era el director del Proyecto Genoma Humano (PGH) hace 10 años.

Sus augurios ahora tienen un fundamento más sólido pues aquella revolución prevista en la medicina sí se plasmó en la investigación biomédica. Mientras en 2000 secuenciar un genoma costó miles de millones de dólares y llevó 13 años, ahora se puede hacer en unos días y con unos 50.000 dólares (y prevén que llegue a 1.000 dólares en tres años).

"La medicina personalizada va a hacer un click cuando todos tengamos nuestro genoma secuenciado. Hoy buscamos deducir asociaciones a partir de pocas personas pero con más genomas se pueden generar más asociaciones" de mutaciones con patologías y obtener resultados generalizables, opinó Hugo Naya, del Instituto Pasteur (IP) de Montevideo.

Todo eso sucedió en sólo 10 años, un tiempo mínimo para la ciencia que ahora, con expectativas más discretas, espera por la próxima década.

En Uruguay, de los aproximadamente 1.300 científicos que hay en el país, un centenar trabaja vinculado al genoma humano de alguna manera. Lo hacen desde el IP, el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), las facultades de Ciencias y Medicina, la Universidad ORT, el Hospital de Clínicas —en especial el Instituto Nacional de Donación y Trasplante—, el Hospital Italiano, la Asociación Española, el Laboratorio Tecnológico del Uruguay (Latu) y centros biomé-

dicos privados. Consultados por galería, una decena de ellos opinó que el país cuenta con recursos humanos pero son pocos para acompañar la evolución de la genómica y no quedar a la zaga. Precisamente, la última semana el gobierno organizó la primera reunión con representantes de la academia y la industria para dar impulso a la genómica y posicionarla como área prioritaria.

LA HISTORIA ANTES DE LA HISTORIA. Ya en los '80 se conocía la secuencia de genes aislados de algunos organismos. Pero a mediados de esa década se iba a comenzar a gestar una revolución en la biología moderna. Fue curiosamente el Departamento de Energía de EEUU —entonces responsable del diseño y producción de armas nucleares, y de la seguridad de los reactores— el que en 1986 creó el PGH. Hacía unos años que ese departamento estudiaba el efecto de las radiaciones generadas por sus programas nucleares sobre el ADN humano.

Un año después, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EEUU —un grupo de más de 27 centros públicos que se dedican a la investigación científica en ese país— se sumó al proyecto. Con ambas agencias públicas trabajando juntas, en 1990 comenzó formalmente el PGH que fue concebido para decodificar el genoma humano completo en 15 años. La iniciativa nacional se había transformado en un proyecto internacio-

DECODING THE BOOK OF LIFE

A Milestone for Humanity



Reunidos en la Casa Blanca el 26 de junio de 2000, el entonces presidente de EEUU Bill Clinton, junto a los científicos estadounidenses Craig Venter, de Celera Genomics, y Francis Collins, del consorcio público internacional, presentaron al mundo el primer borrador del genoma humano.

nal que involucraba también a más de mil científicos del Reino Unido, Japón, Francia, Alemania, China e India.

Pero en 1994, el científico estadounidense Craig Venter, desde su propio instituto privado, secuenció el primer genoma completo de un organismo, la bacteria *H. influenzae*, con un método más rápido del usado hasta entonces. En 1998 estuvo listo para anunciar que decodificaría el genoma humano en tres años y para ello creó la empresa Celera Genomics.

La pugna iniciada entre esta empresa y el grupo público por ser el pionero fue beneficiosa para la ciencia y aceleró el desarrollo de tecnología. El 26 de junio de 2000, en la Casa Blanca, el entonces presidente Bill Clinton, junto a Collins y Venter, y acompañado por el primer ministro británico Tony Blair, anunció que ambos grupos habían secuenciado 97% del genoma, lo que llamó un primer borrador. "La humanidad está a punto de obtener un poder nuevo e inmenso para curar", dijo Clinton. "Esto revolucionará el diagnóstico, la prevención y el tratamiento para la mayoría, sino todas, las enfermedades humanas".

Siete meses después, en febrero de 2001, la revista científica británica "Nature" y la estadounidense "Science" publicaron los resultados del consorcio público y de la empresa privada, respectivamente. Se anunciaba el comienzo de una etapa llena de grandes descubrimientos para la biología y la medicina.

Tal vez los hallazgos más significativos entonces fueron que el genoma humano tenía unos 26.000 genes y no los 100.000 pronosticados, y que era más complejo de lo previsto, haciendo difícil la correlación de una única mutación como la causa de determinada enfermedad. Con el tiempo, se supo que hay más de 95% de similitud en-

tre los genes humanos y los primates, y cerca de 70% con el ratón, por ejemplo.

En abril de 2003 —en coincidencia con el 50º aniversario del descubrimiento del ADN— "Science" y "Nature" publicaron los resultados del genoma completo. Esto fue dos años antes de lo previsto en 1990. Hoy, además del genoma humano, también están secuenciados los de otros 3.800 organismos, que incluyen plantas, mamíferos, vertebrados, invertebrados, hongos, bacterias y virus.

LA VERDADERA REVOLUCIÓN. Mientras muchos coinciden en que esta década dio pocos beneficios para la medicina, la historia para la ciencia básica fue diferente. El avance más importante fue la mejora de las herramientas de secuenciación que redujo el tiempo y el costo de este procedimiento. "Es quizá la innovación tecnológica más importante en la Biomedicina del último siglo, sólo comparable con la introducción del microscopio", aseguró a galería Fernando Álvarez, de la Facultad de Ciencias.

Ya este año, el científico Stephen Quake de la Universidad de Stanford, en California, secuenció su propio genoma por 50.000 dólares y con ayuda de dos personas. "Una tarea que solía costar como un Boeing 747 y requería un equipo que podía llenar la mitad del avión, ahora cuesta como un auto, y el personal necesario podría viajar en ese vehículo", detalló Quake. Los expertos buscan incluso que en tres años secuenciar un genoma cueste sólo 1.000 dólares, y para ello han organizado premios que impulsan a la industria a desarrollar tecnologías.

Esta mejora —y el hecho de que toda la información del genoma está disponible gratuitamente en Internet— también inspiró el surgimiento

de otros ambiciosos proyectos. Uno de ellos es el HapMap Internacional, formado en 2002 para secuenciar los genomas de cientos de personas de diferentes partes del mundo, compararlos y detectar las partes que más varían de un individuo a otro con el fin de identificar los que están involucrados en enfermedades. Otro proyecto es la Enciclopedia de elementos de ADN (Encode, en su sigla en inglés), que desde 2003 busca identificar las funciones de todos los elementos que componen el genoma humano.

La esperanza de los científicos es que estos proyectos llenen el vacío que aún hay en torno al vínculo entre las variaciones genéticas y las enfermedades, y así poder generalizar terapias. "Uno de los principales hallazgos de la era posgenómica fue darnos cuenta de cuán ingenuas eran algunas de nuestras suposiciones sobre el genoma humano. Pertenece a la 'prehistoria' de la genética la concepción simplista de que se puede hallar un gen como causa de la esquizofrenia. Hoy se conocen decenas de genes que influyen en la aparición de esta afección", destacó Víctor Raggio, del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina.

Luego, habrá que superar otro escollo. "No existen aún muchos médicos capacitados para interpretar los datos surgidos de la secuencia del genoma" y darles valor terapéutico, subrayó Carlos Rovira, especialista uruguayo en genética humana que reside en Suecia y que trabajó en institutos como el Max Planck y otros de prestigio internacional.

LA PARTE DE LA REVOLUCIÓN QUE YA LLEGÓ. Pese a todo, tímidamente la genómica comienza a beneficiar a la medicina.

Según Collins, en 10 años todas las personas tendrán la secuencia de su genoma incluido en los registros médicos y eso traerá grandes beneficios, algunos de los cuales incluso ya se ven. "Ya estamos inmersos (en la medicina personalizada). Si en tu historial familiar hay antecedentes de cáncer de colon, ya puedes analizar tus genes para saber si estás en riesgo", dijo en una entrevista al diario español "El Mundo".

"Ya hay muchas mujeres que evitan la quimioterapia después de un cáncer de mama porque, analizando la mutación que lo causó, sabemos que no reaparecerá. Y ya encuentras más de un centenar de fármacos que avisan en sus etiquetas que debes conocer tu información genética antes de usarlos. El Plavix, contra las enfermedades coronarias, es el segundo medicamento más recetado de EEUU, pero a un tercio no nos sirve porque debido a una alteración genética nos falta una enzima imprescindible para metabolizarlo", explicó Collins.

"La secuenciación del gen k-ras permite discriminar qué pacientes con cáncer de colon metastásico se beneficiarán" de un determinado



Genómica en Uruguay

tratamiento, dijo Carlos Azambuja, del Laboratorio Genia de Montevideo, especializado en biología molecular.

Ahora "se tiene un mapa detallado de las mutaciones que afectan al gen BRACA1, responsable de una porción importante de los cánceres de mama, y esto permite hacer predicciones sobre la evolución del tumor y la respuesta a medicamentos", dijo Álvarez, de la Facultad de Ciencias.

También "se identificaron variantes en genes asociados a la causa de la degeneración macular vinculada a la edad, condición que causa la pérdida de visión en 8,7% de la población mundial. Al identificar estos cambios se está más cerca de diseñar tratamientos", agregó José Sotelo, del Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE).

"El conocimiento exacto del mecanismo de acción de una proteína vinculada a la leucemia mieloide crónica ya permitió desarrollar un fármaco revolucionario en el tratamiento de esta enfermedad", destacaron Roberto Quadrelli y Alicia Vaglio, directivos del Instituto de Genética Médica del Hospital Italiano.

Por supuesto, estos logros no se parecen a la cornucopia de nuevas drogas que habían pronosticado los expertos en 2000, pero, ¿podrán hacerse realidad las previsiones?

"En los próximos cinco años, la secuenciación del genoma será una técnica clínica de rutina. ¿Querrá decir que será uno de los primeros exámenes que se le realicen al recién nacido? ¿Y que esta información será usada como hoja de ruta por los pediatras para prevenir o evitar afecciones con base genética? No lo sé, pero es probable que si no se realiza no sea por limitaciones tecnológicas o de costo", avizó Álvarez. "Creo que voy a ver gente sincronizando su información genómica con el uso de drogas o hasta con los alimentos que consume", dijo por su parte Carlos Sanguinetti, coordinador de la licenciatura de biotecnología de la ORT y asesor de la empresa biotecnológica ATGen.

Collins dijo al diario español "El Mundo" que la medicina personalizada será un goteo constante de conocimientos y aplicaciones clínicas, y no algo que sucederá de la noche a la mañana. Venter escribió en "Nature" con las esperanzas intactas: "La revolución genómica recién está empezando".

DANIELA HIRSCHFELD

EN URUGUAY YA SE APLICAN algunos de los conocimientos derivados del genoma humano, además de la investigación básica que se realiza en institutos y facultades.

Milka Bengoechea, subdirectora del Instituto Nacional de Donación y Trasplantes (INDT) del Hospital de Clínicas, contó que la secuenciación de una parte específica del genoma "permite compatibilizar donante y receptor a nivel molecular, condición necesaria para la mejor evolución del trasplante de médula ósea". En el INDT también se usa el genoma para el diagnóstico de la enfermedad celíaca y de la artritis reumatoidea, estudios de paternidad y casos forenses.

Por su parte, Rosario Uriarte, titular del Departamento de Biología Molecular de la Asociación Española, dijo que su laboratorio analiza "el gen ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica que puede presentar mutaciones, lo que confiere resistencia al tratamiento implementado" para esa enfermedad.

La Comisión Honoraria de Salud Cardiovascular (CHSCV) y la de Lucha contra el Cáncer crearon el Programa Nacional de Registro de la Hipercolesterolemia familiar, una afección que tiene la mayor mortalidad coronaria en el adulto joven. "Secuenciamos todo el gen del receptor del colesterol malo (LDL) que puede estar mutado y esas mutaciones son predictivas y permiten el tratamiento precoz para evitar la enfermedad arterial y el infarto", detalló Mario Stoll, coordinador de la CHSCV.

GENOMA EN EL ÁMBITO PRIVADO. En el país también hay empresas privadas que realizan estudios basados en la genómica.

El Laboratorio Genia realiza análisis para cáncer de colon y de predisposición a enfermedad celíaca, diagnóstico de fibrosis quística y de portadores de la enfermedad Tay Sachs (patología mortal del sistema nervioso), entre otros. El Laboratorio de Diagnósticos Biotecnológicos hace asesoramiento genético y análisis moleculares de ADN en cáncer, enfermedades infecciosas o hereditarias.

ATGen lleva a cabo estudios de predisposición de enfermedades, detección de desórdenes genéticos y análisis genómicos de enfermedades infecciosas, entre otros. En el Hospital Italiano, el Instituto de Genética Médica hace estudios

de diferentes enfermedades aplicando análisis citogenéticos, bioquímicos o moleculares.

DEBILIDADES Y FORTALEZAS DE URUGUAY. Si bien la calidad de los recursos humanos del país en genómica es buena, la debilidad que señalan los científicos es la falta de investigadores y de capacitación en el área.

Para hacer frente a esta debilidad, un grupo de investigadores creó en 2005 la Alianza Uruguay Genoma (AUG) que, con financiación pública, envió a unos 10 investigadores a cen-

"Creo que voy a ver gente sincronizando su información genómica con el uso de drogas o hasta con los alimentos que consume", dijo por su parte Carlos Sanguinetti, coordinador de la licenciatura de biotecnología de la ORT y asesor de la empresa biotecnológica ATGen.

tros en el exterior para hacer cursos y proyectos. Otro avance en ese sentido es el posgrado en Bioinformática que creó el Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas (Pediciba) en 2009 y que fortalecerá el área de análisis de datos genómicos.

Para la formación de médicos en genética, Raggio contó que "este año empezó el primer título de posgrado en Genética Médica de la Escuela de Graduados de la Facultad de Medicina".

Pero la situación actual tiene aspectos alentadores. "No estamos mal. Los que trabajamos en genómica publicamos en revistas de buen nivel internacional, en el primer mundo saben quiénes somos, nos citan en sus trabajos, algunos somos editores de revistas especializadas. Esa es una fortaleza", aseguró Héctor Musto, de la Facultad de Ciencias.