

CONSECUENCIAS DE LA REVOLUCIÓN BIOLÓGICA **Conocimiento genómico, manipulación del ADN y transgénesis***

Rodolfo Wettstein

División Biología Molecular
Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

En el presente texto daré una visión de cómo el desarrollo de la ciencia y, en particular, de la biología, obliga a replantear una serie de consideraciones respecto a lo que es la información que ha aportado esta ciencia en sí misma a lo largo del desarrollo progresivo y exponencial del conocimiento. Este conocimiento biológico ha sido aportado por la curiosidad del hombre desde hace quizá 25 o 30 siglos atrás, hasta los grandes impulsos que tuvieron en el siglo XVIII y especialmente en el siglo XIX, y la curva enorme que ha tenido en el siglo XX, que culmina con una acumulación y un desarrollo distinto, que ha cambiado sus características en los últimos 20 a 25 años. La biología ha aportado no solamente la comprensión progresiva de una serie de fenómenos vinculados con la vida en sí misma, con sus bases estructurales y moleculares, sino también la posibilidad progresiva de aplicar ese conocimiento biológico a elementos de interés social y económico, a través de las biotecnologías.

Lo que voy a tratar puede dividirse en dos etapas. Por un lado, y en consideración a lo heterogéneo del conocimiento biológico, ofreceremos una visión global y rápida de cómo ha evolucionado la biología a lo largo del tiempo. En una segunda etapa, trataremos los problemas y consideraciones que implica el estado actual del conocimiento de la vida a través de la investigación biológica y las consecuencias que tiene la aplicación de ese conocimiento a través de las biotecnologías (consideraciones materiales, éticas, etc.).

(I) Un poco de historia

La investigación biológica pasó por distintas etapas a lo largo de su historia. En los últimos siglos sufrió grandes cambios, sobre todo en el siglo XX. La ciencia avanza generalmente en forma saltatoria, es decir, en unidades que generan –por alguna razón, ya sea a través de un avance metodológico o a través del avance desde el punto de vista de la proyección intelectual– una idea nueva o un enfoque nuevo y abren una nueva puerta, elaborando una corriente de resultados que van completando un aspecto del conocimiento que no era manejado anteriormente y que usualmente abre nuevas interrogantes. Cada vez que uno plantea la solución a un problema biológico lo que hace es responder algunas preguntas y generar otras.

Observación y experimentación.

Obviamente la etapa primaria de la investigación biológica fue la observación (no en vano las ciencias biológicas se llamaban ciencias naturales). Esta era una etapa descriptiva, que empezó a tener grandes cambios en el siglo XVIII con la experimentación. Más allá de las previsiones que pueden haber hecho personas en forma individual en la etapa griega, en la etapa

* Versión corregida por el autor.

romana, en el pensamiento y en la filosofía sobre todo, acerca de como debía ser la vida, en realidad la sistematización empezó a mediados del siglo XVII, siguió en el siglo XVIII y se profundizó especialmente en el XIX, con la proyección y la presentación de grandes ideas, de grandes teorías. Entonces, fueron tomando cuerpo y aclarándose algunos de los grandes errores que había con respecto a cómo se entendía la vida. Algunos ejemplos son el ordenamiento y la clasificación de las especies de Linneo o la teoría de la evolución presentada a mediados del siglo XIX por Darwin y Wallace.

Luego se observa una etapa de experimentación, donde, por ejemplo, se plantearon discusiones respecto a la existencia o no de la generación espontánea, con los experimentos de Spallanzani, o lo que tiene que ver con la fermentación, en los experimentos de Pasteur, todo ello junto al desarrollo progresivo de la tecnología, de métodos y de equipos. En el siglo XIX empezaron a desarrollarse los microscopios. Por ejemplo, en el análisis celular, durante este siglo se planteó la hipótesis de que toda célula proviene de otra célula, la teoría celular, o sea el basamento celular de la estructura de los seres vivos como algo general.

La concepción de Mendel –de que había elementos que tenían algún tipo de unidad hereditaria, que él llamó caracteres– progresivamente condujo al desarrollo de la teoría de los genes, en las primeras décadas del siglo XX. Empieza entonces a estructurarse una concepción de la organización de la vida y a resolverse algunas de las grandes cuestiones planteadas desde mucho tiempo atrás. En las primeras décadas del siglo XX, con el redescubrimiento de las leyes de Mendel, los caracteres hereditarios se ubicaron en los cromosomas.

Durante mucho tiempo, muchos importantes neurobiólogos planteaban que las neuronas formaban un gran sincitio; luego de grandes discusiones sobre la estructura del sistema nervioso central, la demostración anatómica llevó en base a la obra de Santiago Ramón y Cajal, a la concepción de red neuronal. Esta concepción después llevó a una especie de hipertrofia, mirando al sistema nervioso casi como una red eléctrica. A mediados del siglo XX, el conocimiento de la comunicación bioquímica a través de moléculas en el sistema nervioso complementó la concepción eléctrica del sistema nervioso y hoy nos encontramos en una etapa de análisis molecular de la expresión de genes específicos en el sistema nervioso central.

Los grandes avances en el conocimiento biológico estuvieron entonces basados en una etapa de mezcla de observación y experimentación. Estos grandes avances se basaron entonces en un progresivo aumento del volumen del conocimiento y la incorporación de la capacidad de experimentar. La experimentación llevó entonces a la posibilidad de desarrollar hipótesis, formular teorías y hacer comprobaciones experimentales.

Maduración y proyección

La tercera etapa empezó a mediados del siglo XX, donde se entró en una fase de maduración de la biología, en la cual había ya un conocimiento estructural. Esta fue la etapa en la que se incorporó la morfología, no ya la gran información a nivel de microscopía óptica que aportaron las primeras décadas del siglo XX, sino de la microscopía electrónica. Desde mediados de la década de los años '50 en adelante, se empezó a aportar información a nivel de la estructura de las células, de la microanatomía de las células y los diferentes tejidos. Fue un gran bagaje de información, incorporada en un período de 10 a 20 años y que permitió entender muchas cosas

que antes no se comprendían. Sobre esta comprensión se fue desarrollando toda la información bioquímica, toda la información proveniente de la microbiología, de la biología celular entonces en progresivo desarrollo, de una serie de disciplinas de la investigación biológica que tenían una razón funcional para ser consideradas disciplinas y que gradualmente se han ido integrando, a medida que la información que aportaban iba pasando desde el nivel del organismo al tisular, celular y molecular.

A partir de entonces, de la comprensión de la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) se llegó al código genético. Más allá de que se sabía desde un tiempo antes, por los experimentos de Avery, que el ADN era el responsable de portar la información genética, el descubrimiento de la estructura propia de la molécula de ADN permitió comprender cómo era ese código. Entre 1953, que fue descrita la estructura molecular del ADN, y los primeros años de la década de los '60, se desarrolló la etapa de comprensión del código genético, con su aplicación extendida prácticamente a todos los seres vivos (con algunas excepciones, en las cuales la información genética está en ácido ribonucleico, ARN, en lugar de desoxirribonucleico). Fue un gran avance desde el punto de vista de la comprensión de las bases del manejo de la información genética, que a su vez permitió un progreso muy grande en la concepción de cómo esa información almacenada en unidades génicas es, de alguna manera, usada en forma de grandes programas. Habría, por ejemplo, en el ADN de todas las células de un individuo de una especie, un gran programa que es el común a todas las células vivientes, y luego programas específicos para que cada tipo celular se diferenciara con las características morfológicas y funcionales propias del tejido y órgano que iba a integrar.

Los grandes descubrimientos que ayudaron a la maduración de la biología fueron: la comprensión de las cadenas metabólicas, del código genético y de los mecanismos de expresión de la información contenida en los genes, los avances muy grandes que se han ido produciendo en la biología del desarrollo, en la comprensión del funcionamiento del sistema nervioso central, en lo que tiene que ver con el uso de la metodología científica sistemática en el estudio de la relación de las especies con su entorno –lo que es la ecología– y en el estudio sistemático del comportamiento de los seres vivos –en lo que se desarrolló como etología– cuyas bases se sentaron en la segunda mitad del siglo XX.

En ese contexto, la información y la comprensión fueron incompletas en la gran mayoría de los casos. Le llamo etapa de maduración, porque fueron comprensiones parciales que sentaron las bases de un desarrollo distinto, que se ve a partir de los últimos 25 años del siglo XX.

Hoy estamos viviendo el principio de una etapa que se puede llamar de proyección, cuyo desarrollo y cuyo fin no podemos prever con exactitud. Hubo grandes desarrollos en la biología en áreas de integración de distintas disciplinas. La biología molecular es un conjunto de técnicas donde prácticamente confluye la investigación de problemas biológicos de lo que era antes la biología celular, la bioquímica, la genética, la embriología, la virología, la biofísica, la microbiología, etc. Hoy en día, la mayor parte de los investigadores en esas áreas estamos usando las mismas herramientas de investigación cuando trabajamos a nivel molecular. El desarrollo de las técnicas del ADN recombinante trajo las posibilidades de cortar, pegar, amplificar y secuenciar el ácido desoxirribonucleico, abriendo una perspectiva que era soñada por los biólogos pero que no estaba resuelta desde el punto de vista instrumental, de poder abordar el

conocimiento de los genomas completos de las especies, es decir de la información hereditaria completa.

En esos últimos años del siglo XX, entonces, se produce el desarrollo de la genómica, es decir, el conocimiento de los genomas, la posibilidad de clonar y amplificar la información genética, de poder manejarla en fragmentos y de secuenciarla, comprenderla y armarla como quien arma un gigantesco puzzle. A partir del manejo de la información genética y del descubrimiento del uso de determinados vectores para transferirla se desarrolla la transgénesis. La transgénesis es muy importante por las consecuencias que tienen sus aplicaciones en los abordajes biotecnológicos.

A través de la información de prensa podemos saber el enorme impacto que ha tenido en la sociedad el desarrollo de las técnicas de clonación. Así como hace 20 años los primeros bebés de probeta, animales primero y seres humanos después, obtenidos por fertilización *in vitro* con técnicas de reproducción asistida, tuvieron un gran impacto y hoy en día son una cosa común, en los últimos años los experimentos de clonación de individuos –clonación obtenida a partir de núcleos de células diferenciadas– también generaron un gran impacto a nivel de la sociedad y de la prensa, por las potenciales consecuencias que podría tener el manejo de estas técnicas si no fueran usadas en forma adecuada.

En los últimos años es notable la incorporación progresiva de la automatización, la robotización y la miniaturización. Estamos en plena época en donde son de interés, no solamente desde el punto de vista científico sino también desde el punto de vista estratégico, los estudios que tienen que ver con la nanotecnología, es decir con la tecnología de lo pequeño. Además, la posibilidad de desarrollo en equipamientos que hacen trabajos en forma masiva, planificada, realizada con computadoras, permitió, por ejemplo, uno de los resultados visibles de ese proceso de incorporación de metodologías modernas y automatizadas: que se llegara a avanzar tan rápido en el estudio del genoma humano. Un trabajo que había sido planificado para 10 o 15 años, finalmente se concretó, en su mayor parte, en 2 años, a partir de la aplicación de un enorme bagaje de equipamiento en secuenciadores automáticos y en grandes computadoras para procesar esa información obtenida. Eso se aplicó al desarrollo de la genómica de las especies hoy conocidas y se sigue aplicando en otras especies que están en pleno estudio, y progresivamente se va ir aplicando en el estudio de los complementos proteicos de estas especies, el proteoma, que de alguna manera son las que tienen mayor interés o atractivo para las grandes empresas que están participando hoy en día en este trabajo de investigación y desarrollo en el área de la biología.

El futuro

En las próximas décadas, se irá completando la comprensión de las funciones de los genes. Buena parte de la función de esos genes, de nuestro genoma y de muchos otros genomas, no es todavía conocida. En la actualidad lo que tenemos es un conocimiento parcial de los mecanismos de regulación que permiten ese enorme equilibrio que implica la lucha contra el caos al que tiende cada célula en sí misma y en un conjunto celular formando parte de un tejido, que obra dentro de un individuo con una serie de funciones coordinadas de enorme complejidad –como es un organismo superior. Se comprenderá también, progresivamente, cuáles mecanismos de control son los que participan en el proceso de diferenciación celular; seguramente vamos a seguir

viendo –así como estamos viendo hoy la punta del iceberg– en las próximas décadas la aplicación de ese progresivo conocimiento biológico con fines biotecnológicos. Es decir, la aplicación a la medicina, al diagnóstico, a las terapéuticas, al conocimiento de los factores de riesgo de las poblaciones desde el punto de vista sanitario, a lo que tiene que ver con el progresivo desarrollo más racional de la biotecnología, de la ingeniería genética aplicada a la producción de alimentos de mejor calidad y de mejor rendimiento. Y, de forma quizá no tan rápida o no tan evidente como las aplicaciones en medicina y alimentos, se verá que las biotecnologías también son herramientas poderosas en el enfrentamiento que tiene la especie humana de luchar contra la contaminación, fundamentalmente la que ella misma genera en el planeta en el que habita.

(II) Consideraciones sobre el estado actual del conocimiento y consecuencias en sus aplicaciones

Para dar una idea dentro del panorama de cómo ha ido evolucionando el desarrollo de la propia biología como disciplina científica, quiero resaltar algunas de las cosas que entiendo que son las que generan mayor análisis respecto a sus consecuencias e implicancias, no solamente en nuestra vida diaria, sino en la consideración de nosotros como seres humanos, en nuestra filosofía, hasta en la visión religiosa, la concepción del mundo. Quiero realizar algunas reflexiones acerca de cómo el conocimiento biológico interactúa con todo eso y a su vez, cómo también ese conocimiento, como conocimiento en sí mismo y en sus aplicaciones, ha cambiado, de alguna manera, con la participación progresiva de la investigación y el desarrollo privado de grandes empresas y sobre todo de grandes multinacionales. Como miembros de la sociedad debemos saber las implicancias, las consecuencias que tiene no solamente la existencia sino el uso de los conocimientos biológicos y sus aplicaciones biotecnológicas.

Enzimas claves para el ADN recombinante

Uno de los primeros avances que dio pie al desarrollo del conocimiento genómico fue la posibilidad de encontrar y separar como entidades bioquímicas aquellas enzimas que interactúan con el ADN, de producirlas en grandes cantidades y comercializarlas. El gran aporte fue el conocimiento de las endonucleasas **de restricción**, de las cuales hoy en día se conocen aproximadamente unas 400 –de las que poco menos de 250 deben ser comerciales. A diferencia de otras nucleasas que atacan el ADN en forma indiscriminada, estas enzimas provienen de sistemas de defensa de bacterias que reconocen y no atacan su propio ADN pero atacan el ADN de otros organismos que las puedan infectar. Entonces, esas endonucleasas de restricción permiten cortar en forma específica, en sitios de secuencia específica, las moléculas de ADN.

Otro tipo de enzimas que interactúan con el ADN son las polimerasas, que permiten replicarlo. Un gran avance significó aislar y comercializar aquellas polimerasas que trabajan a altas temperaturas; esto permitió, por ejemplo, el desarrollo de los termocicladores y de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), una forma de amplificar fragmentos de ADN entre secuencias específicas conocidas.

El resto de las enzimas son ligasas, enzimas que participan en la ligación del ADN, y aquellas que permiten leer ARN y producir, a partir de éste, una copia de ADN, denominadas transcriptasas inversas. Es decir, contra lo que se pensó durante mucho tiempo, existen enzimas, en algunos organismos, que son capaces de revertir la dirección que uno creía normal de la

información desde ADN a ARN y de éste a proteínas. Estas transcriptasas inversas han sido muy importantes también desde el punto de vista de las posibilidades de hacer ingeniería genética porque permiten hacer copias de ADN manejables y purificables a partir de ARNs mensajeros específicos de diferentes tejidos o de mensajeros en condiciones normales y patológicas comparativas.

Aportes de la genómica al desarrollo biotecnológico

El conjunto de los desarrollos de las biotecnologías ha sido proyectado ha través de una serie de manejos de los ácidos nucleicos, de la ingeniería genética, de la transgénesis –o sea de la aplicación de la transferencia de genes con ciertas características a la producción de alimentos, con mejoramientos tanto en calidad como en cantidad. Otra gran área de aplicación de las biotecnologías, la de mayor desarrollo hasta ahora, ha sido la aplicación a la biomedicina. Quizá lo más evidente del desarrollo biotecnológico en la biomedicina ha sido la revolución producida en los últimos 10 a 12 años en el diagnóstico. Hoy el diagnóstico molecular es una realidad que ha permitido no solamente hacer diagnóstico específico y de alta sensibilidad de muchas patologías que antes no se podía hacer, sino que permite, asociado al conocimiento genómico, analizar y diagnosticar alteraciones de información en genes específicos, cuya mutación genera una patología para el hombre. Esto no solamente se puede aplicar a enfermedades hereditarias genéticas sino también a la identificación de la presencia de ácidos nucleicos de patógenos bacterianos, virales o de parásitos. En los próximos años, el diagnóstico molecular podrá mejorar, sobre todo a través de la disminución de sus costos. En nuestro país tenemos ya una serie de diagnósticos moleculares, en laboratorios de análisis, que son resultados concretos de los avances metodológicos de las biotecnologías.

El conocimiento genómico es posible por las técnicas de secuenciación. Estas técnicas de secuenciación se basan en una serie de reacciones químicas que identifican las diferentes bases cuya posición relativa en la molécula de ADN establece el código de información. Normalmente esto se hacía con técnicas bastante trabajosas, pero hoy en día existen en el laboratorio una serie de equipamientos que permiten hacer la lectura de esa información en forma automática. Ese gran desarrollo metodológico no solamente ha posibilitado hacer lecturas de cientos de bases en la secuencia de una molécula, sino que en muchos casos los aparatos automáticos leen muchas columnas al mismo tiempo, de manera que se están leyendo miles de bases en una sola corrida; además, el precio ha bajado enormemente.

En base a esos avances metodológicos en la secuenciación del ADN, en la actualidad se conoce el genoma completo de más de cien especies, la mayor cantidad de ellas procariotas. La gran mayoría de esos procariotas son patógenos para el hombre; hay un número razonable de especies de virus y de bacterias que son patógenos para especies animales o vegetales de interés económico para la especie humana. El conocimiento de los genomas de las bacterias y los virus tiene interés, por un lado, para saber cómo funcionan; porque para poder comprender como actúa un patógeno, es importante saber cómo funciona. Por otro lado, el conocimiento de esa información también es importante para desarrollar estrategias de combate, tanto desde el punto de vista de vacunas como desde el punto de vista de algún producto, algún fármaco que permita bloquear su actividad y combatir al virus una vez que está instalado en nuestro organismo.

Pero dentro de esas decenas de genomas conocidos en forma completa hay algunas especies que son elementos clave como modelos de estudio en biología. Por ejemplo, el fago lambda, la bacteria *Escherichia coli*, algunos patógenos como el virus *Haemophilus influenzae* y los eucariotas más simples como la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, que tiene 6.000 genes, y *Schizosaccharomyces pombe* que tiene 5.000. Las levaduras son los eucariotas más primitivos y sencillos, que a pesar de ser tan pequeños y con un genoma tan diferente al nuestro, prácticamente seis o siete veces menor que el de nuestra especie, tienen las características de los eucariotas con núcleo: división meiótica, intercambio de información genética, y una serie de características en común con todos los organismos superiores.

Otro modelo experimental de laboratorio es *Ceanorabditis elegans*, un gusanito que hoy se usa como modelo de investigación en muchos laboratorios y que tiene 1.500 células en la etapa adulta. La mosca *Drosophila melanogaster*, cuyo genoma fue completado a principios del año 2000, ha sido de gran importancia no solamente como modelo de estudio en genética sino también en los estudios de la biología del desarrollo. El conocimiento del genoma de esta especie ha sido de gran interés y ha generado, además, el inicio del gran lanzamiento de la genómica comparada, no solamente porque se encontró en ella una serie importante de genes cuyos homólogos se descubrieron después en el hombre sino que, además, porque prácticamente la mitad de los genes más importantes que generan patologías en la especie humana están presentes en *Drosophila*, lo cual es un hecho curioso.

En el caso vegetal, *Arabidopsis thaliana* puede considerarse como la *Drosophila* en este campo de investigación; su genoma es conocido completamente. En esta especie también se han encontrado una serie de homologías con genes de las especies animales lo cual es de gran interés. Se trata de una plantita muy pequeña, de la familia de las mostazas; se ha convertido, por la velocidad y las características con que puede ser cultivada y reproducida en el laboratorio, en un modelo experimental muy importante en la investigación biológica vegetal. Por otro lado, el genoma del arroz está casi completamente secuenciado, por lo menos en lo que se refiere a la parte codificante que es la más importante.

Entre los mamíferos, la secuencia del ratón está prácticamente completada. En el caso del hombre, en febrero de este año se dio a publicidad, a nivel mundial, una versión bastante definitiva, del orden cercano al 90% de la secuencia completa del genoma de los 10 ejemplares de nuestra especie que fueron secuenciados. Prácticamente hay un primer borrador del genoma del ratón que fue anunciado por Celera Genomics, la empresa privada que ha dedicado buena parte de su trabajo a la secuenciación de diferentes especies, sobre todo del hombre. Su genoma es de gran interés no solamente por ser un vertebrado superior y además mamífero, sino porque a través del conocimiento del genoma de esta especie y de lo que se estima sobre el genoma de otras como la rata y el chimpancé, se entiende que prácticamente todos los mamíferos superiores compartimos un conjunto muy cercano de genes. Es decir, no habría diferencias importantes entre el ratón, el chimpancé y la especie humana.

En la medicina y en el estudio biológico, el ratón ha sido un modelo experimental de gran significación para una serie de abordajes diferentes; hoy en día es uno de los animales en los cuales por ingeniería genética se hace lo que se llama el *knock out*, es decir el silenciamiento específico de determinados genes que se estudian en la embriología de la camada transgénica donde ha sido anulado determinado gen, para ver qué consecuencias se observan. Entonces, a

través de esta técnica podemos encontrarles función a genes que no conocemos y a la vez entender en qué momento se expresan y qué consecuencias tiene esta expresión en determinados tejidos del individuo. Estos experimentos, que obviamente no se pueden hacer en la especie humana, o que sería enormemente dificultoso y costoso hacer en otros organismos como el mono, es posible realizarlos en esa especie de roedor.

En razón del interés de la genómica comparada en el estudio de los primates superiores, el chimpancé fue el que se entendía como más urgente; su secuenciación está bastante avanzada. Ya se sabía, por estudios genómicos comparativos, que así como compartimos el 70% de nuestro genoma con el ratón, prácticamente compartimos el 98% de nuestro genoma con los grandes monos y con el chimpancé en particular. Lo interesante de esos estudios comparativos es que podamos saber en detalle cuáles son esas diferencias y qué consecuencias tienen en el futuro, en qué se basan las diferencias a nivel génico para ser representadas en la diferenciación a nivel del organismo y de su capacidad intelectual. Una de las cosas que se ha encontrado, si se quiere bastante obvia pero se está demostrando fehacientemente a nivel molecular, es que quizá el pequeño grupo de genes donde más nos diferenciamos de los otros mamíferos superiores es el de aquellos que son responsables del desarrollo del sistema nervioso superior, responsables del desarrollo todas las actividades intelectuales superiores.

En un estudio de genómica comparada se pudo observar que sobre el complemento cromosómico de la especie humana se pueden localizar segmentos enteros de los cromosomas del ratón. Es decir, no solamente compartimos la información sino que también compartimos la organización de pedazos enteros de cromosomas con organismos aparentemente tan lejanos, como nosotros nos sentimos de un ratón o de una rata. Comparando el complemento cromosómico y la distribución de la información génica entre el hombre y el ratón sucede que hay segmentos enormes compartidos. Y esto es mucho más dramático si comparamos el genoma de los grandes monos con el nuestro. Alguna de las cosas que ha aportado la información genómica ha sido justamente la demostración de la existencia de un registro molecular del proceso evolutivo de los seres vivos. Es decir, en la medida que se han desarrollado genes que han tenido funciones exitosas desde el punto de vista del organismo en el cual se desarrollan, por selección natural se han mantenido. Nosotros compartimos una serie de genes con organismos a lo largo de toda la escala evolutiva, lo cual constituye a nivel molecular un verdadero registro fósil, documentando y fundamentando la teoría de la evolución; es decir, disponemos de un registro molecular de la evolución a nivel génico.

El conocimiento de las secuencias de ADN permite localizar zonas específicas, como por ejemplo las teloméricas en los cromosomas; permite separar cada cromosoma al asociarlo a fluorocromos que emiten en longitudes de onda diferentes con colores distintos, llegando a una identificación diferencial de todos los cromosomas del complemento humano (“chromosome painting”). Esto se encuentra disponible, para el hombre y para el ratón hoy en día a nivel comercial, y seguramente para muchas más especies en los próximos años.

¿Qué es lo que **no** conocemos?

A pesar de esos enormes avances en la etapa de la investigación genómica, es mucho todavía lo que no conocemos. Por ejemplo, en el caso de nuestra propia especie no conocemos el número completo de genes. Hace aproximadamente dos años se habían estimado entre 70.000 y 120.000

genes para la especie humana, las primeras informaciones del conocimiento genómico publicadas el año pasado bajaron la cifra al orden de entre 30.000 y 35.000. De esta cantidad de genes, fueron fehacientemente identificados como tales en febrero de este año un 70 a 75%, el resto eran presuntos genes. Hoy en día, a medida que se van revisando algunas de las etapas de la secuenciación humana y se compara esa información, sobre todo en lo que se llama genómica comparada con el genoma de otras especies, se piensa que quizá el número de genes de la especie humana se encuentre más entre los 35.000 y los 40.000. Pero esa es una de las cosas que aún no sabemos.

Otra de las cosas que no sabemos y es muy importante es: ¿qué función tienen muchos de estos genes?, ¿cual es la función que cumplen dentro del metabolismo de las células, para todas las células en lo que serían los genes de control de la vida normal o para aquellos genes que se expresan específicamente durante determinadas etapas del desarrollo? Este tipo de herramientas biotecnológicas, como la genómica, son las que nos permiten ir tratando de completar ese mosaico que es nuestro propio genoma, conociendo, no solamente identificando y ubicando cada una de las piecitas, cada uno de los genes, cada una de las unidades de información (todo ello ya se conoce a través de los mapas moleculares), sino sobre todo entendiendo cuáles son los dominios funcionales de las proteínas para las cuales codifican la enorme mayoría de esos genes.

Tampoco sabemos con exactitud, para muchos de estos genes, en qué tejidos se expresan. No sabemos para qué sirven, pero en muchos casos, además, tampoco dónde se expresan, en qué tejidos o en qué momento, si durante el desarrollo embrionario, durante toda la etapa de la vida adulta del individuo o en determinadas condiciones funcionales fisiológicas de la vida de ese individuo. Si bien conocemos algunos mecanismos de regulación, de esa regulación compleja y en cascada que aparentemente es una de las cosas que nos diferencian de otras especies en la escala evolutiva, seguramente desconocemos muchos de los mecanismos de inter-regulación que permiten la expresión coordinada de esa información para dar origen a un individuo. O sea que a partir de una versión duplicada (un complemento paterno y uno materno) en la célula huevo, esa información usada diferencialmente en los 50 o 60 billones de células que componen nuestro cuerpo permiten la expresión en células tan diferentes como son las que componen la piel, el hueso, el músculo cardíaco o las neuronas, y que funcionemos como individuos con la complejidad que tenemos.

Avances técnico-metodológicos, manipulación genética y transgénesis

En el campo de la genómica se ha dado una transición desde una primera etapa descriptiva a otra experimental y actualmente está comenzando una etapa creativa en lo que tiene que ver con la aplicación de esos conocimientos genómicos obtenidos en las dos primeras etapas. Muy rápidamente mencionaré tres grandes avances metodológicos que son de alta significación no solamente como herramientas de conocimiento en la investigación biológica sino además como herramientas de aplicación en las biotecnologías.

Ha sido un avance metodológico extremadamente importante la posibilidad de amplificar secuencias de ADN a partir de la identificación de secuencias conocidas en los extremos, del uso de esas polimerasas de alta temperatura y un aparato muy simple que vale relativamente poco llamado termociclador. Este termociclador cambia las temperaturas de acuerdo a un programa preestablecido y permite separar y volver a unir las cadenas de ADN; además, hace posible usar

la polimerasa varias veces y entonces permite amplificar, a través de aproximadamente 28 a 30 rondas de amplificación sucesivas; así, llega a copiar millones de veces una secuencia de ADN. Este es un aparato sensible, sencillo y accesible a prácticamente todos los laboratorios de biología molecular, que permite amplificar secuencias y trabajar razonablemente con ellas.

El segundo de estos avances son los llamados microchips de ADN. Estos microchips de ADN se hacen con la misma técnica de los circuitos impresos. Por medio de sintetizadores de ácido desoxirribonucleico que permiten en forma programada elaborar fragmentos con secuencias conocidas, se hace una especie de cuadrícula, una lámina de pocos centímetros de tamaño donde se pueden llegar a poner decenas de miles de secuencias de ADN conocidas en forma sistemática. A través de la hibridización de ácidos nucleicos –es decir, de encontrar homologías de secuencia entre lo que tenemos en el microchip con una mezcla ya sea de ADN genómico o de información proveniente de genes expresados a través de ARN mensajero– podemos saber qué secuencias y genes están presentes, están bien o alterados, si están mutados, y cuáles se expresan o no en determinados tejidos, en condiciones normales o patológicas. Esta técnica, que está en pleno desarrollo desde el punto de vista metodológico, tiene un enorme potencial de aplicación para fines diagnósticos como herramienta de investigación y para saber, por ejemplo, qué genes de los que generan patologías están alterados, cuáles son esas mutaciones predominantes en la población, haciendo un screening de poblaciones.

El tercer avance es el cañón génico. Consiste en un desarrollo metodológico bastante simple. Empezó como un aparato muy sofisticado y extremadamente caro y hoy en día se puede construir con relativa facilidad a un costo no demasiado grande. Permite introducir secuencias de ADN en núcleos celulares de tejidos. Se basa simplemente en poner sobre determinadas partículas las moléculas de ADN que se quieren introducir para hacer transgénesis; luego las moléculas se exponen a una presión de gas que cuando llega a determinado nivel hace estallar un diafragma. Entonces las partículas que transportan el ADN se proyectan con mucha fuerza y penetran en las células del cultivo sin matar a la mayoría. A través de esta técnica, que sustituyó a la que se aplicaba basada en un vector molecular especial presente en determinadas bacterias que atacan a un grupo de plantas (*Agrobacterium tumefaciens*), hoy en día se puede hacer transgénesis e incorporar información génica en prácticamente casi todas las especies; por ejemplo, en casi todos los cereales así como también en nuestra especie.

La transgénesis abrió todo un campo nuevo. El conocimiento de los genes y sus funciones, la posibilidad de incorporar genes y el uso de ese conocimiento abrió un campo nuevo a la biología. Este campo incluye no solamente la posibilidad de hacer ingeniería genética en un constructo en la molécula de ADN sino también de usar esa ingeniería genética introduciendo ya sea un gen o un grupo de genes provenientes de una especie en otra o dentro de la misma especie de un tejido en otro, en fin, modificar el contenido genómico de una célula o de un grupo de células o de un individuo completo. En uno de los primeros experimentos importantes de transgénesis se incorporó a un ratón de una camada el gen que codifica para la hormona de crecimiento. La incorporación de ese gen llevó entonces a que este animal transgénico creciera con una velocidad superior a la de sus hermanos de camada, por tener una expresión mucho mayor de la hormona de crecimiento. Este principio de la transgénesis se ha aplicado a animales y vegetales tanto como herramienta de experimentación en el estudio del conocimiento de la expresión y el manejo de los genes, como en aplicaciones con fines económicos.

A partir de estos transgénicos aplicados por la industria, hoy en día se está generando un gran impacto y una gran discusión a nivel mundial con el uso de alimentos que provienen de organismos que han sido modificados genéticamente, llamados OGMs. Actualmente se conocen una gran cantidad de plantas transgénicas que producen algunos alimentos, en las cuales se ha incorporado genes de resistencia a herbicidas; de resistencia a insectos; genes que tienen que ver con el aumento del rendimiento de la especie vegetal que genera el alimento. Pero también en este momento está en desarrollo una importante camada de decenas de transgénicos que tienen incorporadas modificaciones que permiten mejorar la calidad del alimento desde el punto de vista de las proteínas, de la calidad de los aminoácidos de las proteínas, del rendimiento en proteínas, etc. Las proteínas provenientes de los vegetales son la principal fuente de alimentación, fundamental para la especie humana. También hay genes que permiten hacer cultivos con resistencia al frío, a altas concentraciones de salinidad (acaba de ser anunciado un tomate que es capaz de crecer en condiciones de salinidad 40 veces superiores a las condiciones normales que tolera la planta de esta especie sin alterar el producto, sin modificar la fruta en sí, concentrando la sal en otros tejidos).

Hay organismos con resistencia a otros componentes además de los nombrados y seguramente también hay especies transgénicas animales o vegetales que han sido modificadas genéticamente para producir algún producto de interés sobre todo en el área médica. Por ejemplo, la oveja Dolly, que impactó por ser un clon y además por ser producida a partir de núcleos de células diferenciadas. En realidad, para la empresa que la desarrolló, Dolly era importante porque les interesaba amplificar, por medio del clonamiento, un animal transgénico que tenía incorporado el gen que permite producir un fármaco de alto valor comercial.

Ejemplos de vegetales transgénicos son: la papalia, la soja (en EEUU, Argentina y China prácticamente la mayoría de la soja que se cultiva es transgénica, resistente a determinados herbicidas, así como el maíz y el algodón). Un desarrollo que está cerca de ser presentado al público es el de un arroz modificado genéticamente, al cual se ha incorporado un antecesor de la vitamina A y del metabolismo del hierro, para mejorar la calidad alimenticia de un producto que es en ciertas zonas del globo uno de los productos básicos.

En la especie humana lo más parecido a un clon son los gemelos univitelinos. En vegetales esto es diferente: cuando se corta, por ejemplo, un gajo de malvón y se planta se está haciendo clonamiento de esa especie vegetal, porque la información génica que contiene ese gajo es la misma que contiene la planta de origen. Todas las especies vegetales que se reproducen en forma vegetativa son clones donde la información hereditaria es la misma que tienen los progenitores. A través del desarrollo de las técnicas de cultivo a nivel vegetal se pueden separar las células vegetales y clonar o amplificar a nivel de cada célula un nuevo individuo. Esto se está aplicando en forma masiva para muchos de los cultivos vegetales por ejemplo en la forestación. La propagación de la clonación es un experimento a nivel de células vegetales.

Algunas consecuencias de los desarrollos recientes de la biología y la biotecnología

Todo este panorama de las cosas que han ido cambiando a nivel del conocimiento de la biología y de sus aplicaciones nos generan una visión diferente a la que teníamos antes acerca de lo que está pasando y de cómo debemos manejarlo, de cómo debemos entenderlo, y hay diversos enfoques. A continuación quiero comentar algunas de las ideas que se me ocurren al respecto en

relación a cuáles son las consecuencias de este desarrollo que ha tenido la biología y esta interacción que la biología tiene hoy con la vida misma. Por un lado, en la medida en que el hombre ahora puede modificar la información genética de una especie, está modificando la vida de un individuo, por lo menos, de una especie dada; además, potencialmente puede generar, a partir de un individuo, una población genéticamente modificada.

Por otro lado, a su vez modifica la relación de la aplicación sobre nuestra vida diaria de esos conocimientos en las biotecnologías. Esas aplicaciones con resultados económicos han generado un cambio en las condiciones de trabajo y en las relaciones de los biólogos de hoy. Las primeras empresas biotecnológicas fueron de origen académico. A un científico se le ocurría que lo que acababa de descubrir podía ser aplicado para tal o cual cosa que beneficiaba a la población humana. Entonces surgieron pequeñas empresas a nivel de las universidades, en su mayoría asociadas a capitales de riesgo que eran los que permitían la etapa de desarrollo biotecnológico.

Luego se dio una progresiva incorporación de las empresas multinacionales. En la medida que se vio el potencial de toda esta información científica y biológica, en los últimos 15 a 20 años, progresivamente, se empezó a invertir en investigación y desarrollo en biotecnología. Primero algunos grandes laboratorios, después las multinacionales, con el agregado de que en los 5 a 6 últimos años algunas multinacionales se han fusionado en grandes conglomerados de empresas que en realidad pertenecen a los mismos grupos económicos. Entonces muchas veces una de las grandes cuestiones que nosotros los investigadores nos planteamos es: ¿cómo esa interacción modifica las reglas de juego? Hay numerosos ejemplos al respecto. Por ejemplo: ¿por qué las multinacionales dieron prioridad en el desarrollo de elementos provenientes de organismos genéticamente modificados a aquellos que tenían que ver con el mayor rendimiento, dejando de lado los transgénicos que podían tener mayor interés desde el punto de vista social de utilidad para la población? Varias de las multinacionales más importantes se encuentra en el área farmacológica. En los últimos meses se ha planteado una gran discusión a nivel mundial respecto a la producción de los fármacos llamados genéricos para combatir la infección por HIV que ha generado un gran juicio en África del Sur y en las últimas semanas una negociación muy importante entre el gobierno de Brasil y esta empresa.

Otra de las implicancias muy claras que tenemos es la capacidad o la potencialidad de interactuar con la vida y de conocer sus bases moleculares y funcionales. Esto incide necesariamente, en todos nosotros, en cómo entendemos qué es la vida, cuál es el origen, cómo se desarrolló y qué relación puede tener con la concepción filosófica o religiosa de cada uno.

Se ha producido un gran aumento de la masa de científicos en los últimos años, hoy en día la masa de investigadores en el área biológica es extremadamente grande así como también la generación de conocimiento. Si se mide por ejemplo el número de científicos, el número de publicaciones generadas o el número de patentes en los últimos años, se observa una curva prácticamente de aumento exponencial de la producción científica, lo cual no se va a poder mantener en esa forma durante mucho tiempo; se va a llegar a una especie de 'plateau'. En este momento estamos viviendo la fase de desarrollo exponencial. Ese conocimiento nuevo que se acumula plantea problemas de diversa índole. Por ejemplo, cada vez más cada uno de nosotros trabaja en un área más especializada, se hace difícil tener un panorama completo de los conocimientos nuevos o entenderlos con cierto nivel de detalle. Es decir, es cada vez más difícil

de mantener lo que podríamos llamar nivel de cultura biológica y es cada vez más difícil acceder a las múltiples fuentes de información donde se comunica o se registra esa nueva información.

En muchos casos, a pesar de que vivimos una etapa de enorme desarrollo de los medios de comunicación a través de las telecomunicaciones con internet, aumentan también las dificultades de manejar la nueva información correctamente y de difundir a nuestra sociedad la importancia que tiene este nuevo conocimiento biológico y sobre todo la importancia y las consecuencias que tiene o puede tener su aplicación. Esto es lo que vivimos los biólogos hoy en día y a veces nos angustiamos cuando vemos en la prensa expectativas desmesuradas o errores de concepción, o versiones alarmistas de los aportes que la ciencia genera y de su potencial mal uso. Lamentablemente, para muchos comunicadores de masa es más importante y tiene más 'rating' dar una versión catastrófica de los resultados de la ciencia que dar una versión objetiva y positiva. Muchas veces se han generado versiones alarmistas que no tienen un fundamento científico, por ejemplo, con respecto al uso de los organismos transgénicos o a la potencial clonación de la especie humana por parte de científicos deshonestos.

Entonces la progresiva aplicación de las biotecnologías en la medicina y otros ámbitos ha hecho que buena parte del conocimiento generado en las grandes empresas hoy en día no sea publicitado o se publique después de determinados procesos de patentamiento. Las prioridades que se establecen en el trabajo de las grandes empresas están centradas en intereses que no coinciden con los intereses de la sociedad en general. Hace unos años un informe de los médicos clínicos hospitalarios del hemisferio norte –no estoy hablando siquiera de nuestra región– planteó que la investigación clínica en medicina no sigue los intereses de las patologías de la clínica sino los intereses de aquellos productos de las multinacionales de la industria farmacéutica que darán beneficios económicos mayores para las empresas. Entonces se prioriza el trabajo con determinados fármacos que no son los que se necesita urgentemente. Por ejemplo, sabemos lo costoso que es el tratamiento de aquellos fármacos que se usan para detener el desarrollo y la expansión del HIV cuando se combate el SIDA, la triple estrategia que se emplea afortunadamente en nuestro país para tratar de frenar el desarrollo de la enfermedad en los infectados por HIV; frente a esa realidad, en muchos casos los precios son impuestos por las multinacionales y no reflejan el costo real de producción. Un ejemplo antitético: Fleming descubrió la penicilina y en vida obtuvo la satisfacción de ver que el envase de vidrio donde se distribuía la penicilina era más costoso que el medicamento en sí. La penicilina fue el primer antibiótico de amplio espectro, que ha salvado muchas vidas. Por lo tanto, al comparar este ejemplo con la realidad actual podría decirse que son concepciones del uso del conocimiento científico distintas, con reglas de juego distintas. Tenemos que conocer estas reglas, saber que esto pasa, y tener una actitud y una posición que nos ayude a defender los intereses como miembros de la sociedad y no como un grupo que tiene un interés particular como pueden ser los integrantes de una empresa.

La información genómica y sus problemas

El desarrollo de esta información también plantea problemas de diversa índole. Frente a las posibilidades de la información genómica, ya no de ciencia ficción sino reales, futuras, de hacer estudios poblacionales y de poder conocer la información genómica de los individuos, hoy en día se está planteando en algunas ciudades de EEUU y de otros países hacer bancos de datos con toda la población. Esa información, que para muchas personas especifica determinada patología o la

susceptibilidad de contraer una determinada patología, o que tienen potencialmente mayores riesgos de tener dificultades –por ejemplo en la etapa reproductiva o comportamentales– es una información calificada. Se ha planteado, a nivel de los gobiernos, el derecho o no a la propiedad de la información genómica. Ya con la información del genoma humano existen lugares en EEUU y algunos otros países donde la información de los genes está siendo patentada y otros países además donde no se acepta el patentamiento. Para llegar a los bancos de datos Genoma, hoy en día se accede libremente, por internet, a la información proveniente del consorcio del Proyecto Genoma Humano. De hecho nosotros estamos comparando permanentemente en nuestros laboratorios la información que generamos en nuestras secuencias con las de los bancos de datos mundiales de todas las especies, incluida la especie humana. Pero si se quiere llegar a la información aportada por Celera Genomics hay que pagar un contrato de uso del servicio, ese banco de datos no es de libre acceso, lo cual lo hace inaccesible para muchos laboratorios del mundo y especialmente del tercer mundo. Este es un ejemplo de cómo la propiedad intelectual está siendo discutida. El año pasado, tanto el presidente de los EEUU, Bill Clinton, como el primer ministro del Reino Unido, Tony Blair, hicieron una declaración pública planteando la necesidad de que la información sobre el genoma humano fuera patrimonio de la humanidad y no patentada, cosa que más allá de una expresión de voluntad y un documento elaborado por las Naciones Unidas todavía está en discusión, porque en muchos lugares todavía esta información está patentada.

La accesibilidad a la información genómica es algo muy importante. Supongamos que tenemos información en un banco de datos poblacional sobre el genoma individual de cada uno de nosotros y que una persona en particular posea mutaciones evidentes de una patología grave o mortal, o de una susceptibilidad mayor a contraerla. Esa información puede ser usada por empresas aseguradoras, por empresas de servicios médicos. Así como se hace segregación con las mujeres en muchos países del mundo en cuanto a la remuneración y a las posibilidades de contratación en los servicios laborales, también se podría hacer respecto a personas en base a este tipo de información. Sumémosle a eso los temores –yo diría por ahora afortunadamente injustificados pero...– que a través de la literatura y de la prensa se han hipertrofiado en el sentido del potencial uso de la manipulación genética de la información del genoma humano. Desde la novela “El mundo feliz” de Huxley hasta ahora, en muchas de las películas que vemos en televisión se ha manejado el riesgo de la manipulación de los genes humanos para la producción de diferentes monstruos de distinta naturaleza. Aunque estamos muy lejos de la posibilidad de la manipulación genética a esos niveles de experimentación, esos temores han sido manejados y han generado imágenes muchas veces negativas sobre la utilidad de estos conocimientos.

Todo esto genera problemas, como biólogos para los que somos biólogos pero también como miembros de la sociedad para cualquier persona que viva en nuestro mundo actual. Hoy una de las cosas que a mi me produce cierto nivel de indignación es que se considera a veces una persona culta a quien por ejemplo conoce determinados escritores, pero prácticamente no se considera como persona no culta a quien ignora lo que está pasando con la biología. El bagaje de conocimiento que ha generado el hombre a lo largo de la vida es muy importante en muchos aspectos, artísticos, culturales, pero también el conocimiento científico es parte de la cultura e ignorar las cosas fundamentales que ha aportado la ciencia como conocimiento mismo en muchos casos, aún con más razón cuando esos conocimientos se aplican como en el caso de la biología, es de alguna manera una forma de incultura. Nosotros tenemos que tratar de revertir esto, tenemos la responsabilidad de difundir que están pasando estas cosas, que estos conocimientos se

han logrado y que son logros importantes. Pensemos que un logro como el conocimiento del genoma humano, un proyecto coordinado entre muchos países, entre muchos gobiernos, con aporte de recursos humanos, de equipamiento y de inversión de mucho dinero es un logro muy importante y sin duda más trascendente que lo que significó en el año 1969 llegar a la Luna. Las consecuencias de este conocimiento genómico en la especie humana sobre la medicina y otras áreas son mucho más importantes, tienen muchas más repercusiones en nuestra vida diaria que lo que significó un logro científico y tecnológico importante, pero de menos consecuencias en nuestra vida, como lo fue la carrera espacial, más allá de los aportes que los grandes telescopios siguen haciendo respecto a la estructura del universo y sus posibles orígenes.

Estamos en el inicio de una etapa en la cual las terapias génicas van a ser progresivamente de gran importancia, estamos en una etapa muy inicial de estos elementos, pero en las próximas décadas van a haber terapias génicas para algunas patologías de origen génico en la especie humana. También las terapias celulares son técnicas muy importantes y por eso la gran movilización de la comunidad científica para que se autorice el clonamiento humano hasta los catorce días. Porque la posibilidad de generar células embrionarias pluripotenciales es dotar de las herramientas, hacer posible líneas de investigación, tanto a nivel de las terapias celulares –que eventualmente podrían llegar a sustituir a los trasplantes de órganos– como también permitir el trabajo de las células embrionarias pluripotenciales de un mismo individuo como vector para hacer transgénesis, para hacer terapia génica con células que se puedan direccionar a un tejido en particular, que se puedan diferenciar de determinada manera y que la expresión del gen que se quiere sustituir por una información correcta pueda ser regulada adecuadamente.

La manipulación de la reproducción

Todo lo que tiene que ver con la reproducción asistida también tiene un gran impacto. Así como la fertilización *in vitro* generó hace 20 años un gran impacto y hasta cierto punto rechazo por muchos sectores de las sociedades, hoy en día los avances que se puedan lograr en la reproducción basada en el clonamiento –estamos pensando en el clonamiento en animales no en la especie humana– también constituyen una herramienta potencial. Además, ésta nunca va a ser una herramienta masiva a pesar de las objeciones que se hace sobre la potencial influencia de la transgénesis y la reproducción asistida sobre la biodiversidad. En 20 años el número de personas –de “bebés de probeta”– nacidas por fertilización *in vitro* está en el orden de las 40.000 a nivel mundial; pensemos en la cantidad de centenas de millones de personas que han nacido en esos 20 años en el total de la población mundial. Entonces los riesgos que este tipo de cosas pueden tener, su eventual incidencia poblacional, no son valederos.

Desde el punto de vista de la dispersión de especies genéticamente modificadas, hay que recordar que el uso de herbicidas, el uso de pesticidas, la propia expansión del hombre que va ocupando cada vez más áreas de nuestro planeta para la agricultura o para la ganadería, la deforestación que el hombre está generando por el aumento de su población, son infinitamente mayores desde el punto de vista de la incidencia en pérdida de especies, de la incidencia negativa sobre la riqueza en biodiversidad del planeta, que la que pueda generarse a través de la eventual dispersión de cultivos genéticamente modificados que normalmente van a estar en condiciones controladas. Por consiguiente, hay cosas que son prioritarias y de las cuales debemos ocuparnos con mucho mayor entusiasmo que de los riesgos potenciales que muchas veces han sido hipertrofiados sobre todo por razones de desconocimiento.

Como consecuencia del grado de conocimiento sobre las bases moleculares funcionales de la vida, en el estado del conocimiento de la biología que hoy tenemos, se generan una serie de planteos que vienen desde mucho tiempo atrás pero que reverdecen; debemos repensarlos en el contexto del conocimiento actual y quizá proyectarlos en el contexto del conocimiento que nos falta, pero que se va a ir incorporando en las próximas décadas.

Implicancias y responsabilidades éticas de la manipulación de la vida

El clonamiento con fines terapéuticos se ha discutido y es rechazado por algunos grupos religiosos. Se ha discutido, por ejemplo, a partir de qué estructura biológica se puede decir que existe vida y a partir de qué momento en el desarrollo de una especie se puede entender que es un individuo. Un ejemplo para entender esto puede ser el problema que ha significado el mal de las vacas locas. Esta encefalopatía espongiforme bovina aparentemente se transmite al hombre, generando un síndrome muy similar al de Creutzfeld-Jacob, muy conocido tiempo atrás. Es consecuencia de una alteración producida por el cambio conformacional de una proteína que ni siquiera implica el cambio de un solo aminoácido, simplemente implica un cambio en los puentes disulfuro, en la estructura tridimensional de una proteína; una vez que cambia, actúa sobre otras proteínas del mismo tipo induciendo también en ellas el mismo cambio. Por lo tanto es una proteína infectiva. ¿Pero, un prión (esta proteína) infectivo es vida o no es vida?

En nuestro laboratorio trabajamos con un patógeno vegetal llamado viroide. Un viroide es de tamaño más chico que un virus, y está conformado por una molécula circular de ácido ribonucleico con 300 bases que no codifica para proteínas. Un gen más o menos importante, que se precie de tal, generalmente es muchísimo más grande. Y, sin embargo, esta molécula de ácido ribonucleico llamada viroide, que existe en muchos grupos vegetales, afortunadamente no en todos, es un patógeno que en algunas especies lleva a la planta a la muerte. Nosotros lo estamos estudiando en nuestro país porque es un patógeno de los cítricos con una evolución lenta. Por no tener proteínas no puede ser diagnosticado con las técnicas de reconocimiento de proteínas (ELISA), lo que hace que necesariamente haya que recurrir al diagnóstico molecular por ácidos nucleicos para poder diagnosticar su presencia con cierta rapidez. Las técnicas biológicas existentes hoy en día demoran más de un año muchas veces usando plantas indicadoras. ¿Un viroide es un ser vivo o no lo es? Es infectivo, genera la muerte del individuo al que afecta y sin embargo no codifica para proteínas.

Hoy en día nosotros podemos desensamblar un virus en sus partes, en sus componentes, ácido ribonucleico o ácido desoxirribonucleico y proteínas. Estos virus pueden ser simplemente reensamblados al poner sus componentes en determinadas condiciones y vuelven a constituirse en un virus infectivo, activo desde el punto de vista de su función biológica, que genera una enfermedad en la célula a la cual está afectando. Aquí podría plantearse la misma pregunta: ¿un virus es o no un ser vivo?

Este tipo de cosas nos plantea los límites de lo que entendemos por vida, es decir, cuándo algo empieza a ser un ser vivo o realmente es una molécula con determinadas características.

A propósito del clonamiento con fines terapéuticos, se ha generado la discusión respecto a si en la especie humana concretamente se es un individuo a partir de la formación de la célula

huevo que empieza a desarrollarse en las primeras etapas de la embriogénesis o no. ¿Se es un individuo ya con una sola célula que tiene el patrimonio genético, la célula huevo es un individuo de la especie humana o no? Que es una célula viva no cabe duda, pero se discute mucho y hay varias concepciones religiosas que no admiten la clonación humana, como por ejemplo desde luego todas aquellas que están en contra del aborto, dentro de ellas la iglesia católica que además está en contra de los métodos anticonceptivos que impiden la fertilización. Entonces realmente entre tantas discusiones nosotros tenemos que, como biólogos, tratar de llegar a tener una opinión sobre a partir de qué momento en el desarrollo de un embrión humano uno puede considerar que es un individuo humano y tiene un grado de desarrollo como para ser identificado, aceptado como un individuo. Y eso es una materia opinable en plena vigencia hoy en día y sobre la cual nosotros tenemos que tratar de tener información, de contribuir a formar al entorno social en que estamos y poder llegar a tener decisiones basadas en el grado del conocimiento actual.

El hombre ha buscado siempre, por ejemplo, la inmortalidad. Hay numerosos ejemplos de esto en la historia a través de monumentos, de diferentes concepciones de la vida, hasta de la transferencia de un tipo de vida a otro, como es difundido en determinadas religiones. Más allá de que si se diera eso sería un gran problema desde el punto de vista de la población mundial, el hecho es que a lo largo de la historia humana esa búsqueda tiene gran relevancia y en las últimas décadas ha sido muy significativa. El gran crecimiento reciente de la población humana tiene dos orígenes: por un lado, el aumento en la calidad en el índice reproductivo de diferentes poblaciones está muy vinculado a las condiciones sanitarias, alimenticias, a la mejora de las condiciones de vida a nivel global, pero, por otro lado, tiene mucho que ver con la prolongación de la vida media de los individuos. A principios del siglo XX la vida media fluctuaba entre treinta y cuarenta años, al final de ese siglo en muchos sectores de la población del globo (lamentablemente esto no es homogéneo) la vida media se ha prolongado al orden de los setenta o más años (dependiendo del sexo y el grupo poblacional). Entonces la prolongación de la vida, sus condiciones, la búsqueda de formas de prolongar la vida son problemas muy vigentes a los cuales podemos enfrentar en estos días a partir del conocimiento que manejamos hoy y del que tendremos en el futuro.

Las responsabilidades de los científicos en la aplicación de los conocimientos

Una de las cosas que creo más importante para todos nosotros es la necesidad que se genera de contemplar y analizar esta etapa de desarrollo del conocimiento biológico, sus aplicaciones frente a la realidad de la vida de la especie humana como tal en el mundo y en su interacción con el planeta que nos aloja y demás especies. Los beneficios, tanto en productos como en servicios, en materia de alimentación, de salud, de educación (aunque ésta no está relacionada directamente con la biología, debe ser incluida en el contexto general) que ha logrado la especie humana como tal a través de la aplicación del conocimiento científico, han sido extremadamente importantes. Sin embargo, hoy vivimos una realidad a nivel mundial en que esos conocimientos y su aplicación no tienen una distribución justa en toda la población. Hoy en día coexisten áreas de nuestro planeta donde la calidad de vida es alta y otras donde la gente se sigue muriendo de hambre, y teniendo inaccesibilidad a la educación y a los beneficios de los que se dispone desde el punto de vista tecnológico en materia de salud.

Los ejemplos claros, si bien esto existe en zonas muy importantes de América Latina, de África y de Asia, se encuentran sobre todo en el continente africano desde donde

permanentemente recibimos información y donde hay una franja ecuatorial que vive prácticamente en un estado crónico de sub-alimentación o de hambrunas, que producen la muerte de millones de personas, sobre todo de niños. Este era un fenómeno común aún para las poblaciones europeas a principios del siglo XX. Importantes corrientes migratorias de Europa se originaron en problemas de alimentación que existían en las primeras décadas del siglo XX. Hoy en día estamos recibiendo información desde Guatemala, uno de los países que está sufriendo un problema de sequía que ha causado pérdidas en los cultivos y que enfrenta una situación grave de falta de alimentos. Lo vemos también permanentemente a través de la desigual distribución del acceso a los medicamentos. Por ejemplo, no se dispone actualmente de una vacuna que cure la infección por HIV pero existen medicamentos que permiten retrasar, enlentecer o a veces detener en forma más o menos exitosa la evolución del SIDA y, sin embargo, la distribución de estos medicamentos no es homogénea en todo el mundo. En el África sub-sahariana existen numerosos países que tienen un altísimo grado de compromiso con esta infección; hay tres o cuatro de ellos que tienen entre el 15 y el 35 % de su población productiva infectada y comprometida, se ha llegado a alrededor de 20 millones de muertes en África por el SIDA, en un verdadero genocidio, en un momento en el cual se dispone de la medicación pero por razones de costo y de políticas de distribución de esos beneficios esta población no llega a ellos.

En muchos campos del conocimiento hay no solamente avances en el conocimiento en sí mismo sino también en sus aplicaciones; hoy se observa un contacto directo entre la generación de conocimiento y su aplicación. No hace tanto (poco más de cincuenta años) que los transistores aparecieron casi como una curiosidad en los laboratorios de física. Por ejemplo, mi madre escuchó los partidos del campeonato de fútbol del año 1930 en una radio a galena (la galena es un diodo natural). El estudio sistemático de los semiconductores se empezó a hacer en la década de los años '40 y empezaron a tener aplicaciones prácticas en la década de los '50. Pero el desarrollo de esa tecnología combinada con los circuitos integrados permitió toda la miniaturización, el desarrollo de la computación, de las telecomunicaciones, de los viajes espaciales. Hoy en día se puede comprar una computadora mucho más poderosa que las que valían millones de dólares no hace tanto tiempo atrás por aproximadamente mil dólares, o tener un teléfono celular con el cual uno se puede comunicar con cualquier lugar del mundo por una cifra relativamente razonable. Hoy vivimos permanentemente ese contacto con los resultados de las aplicaciones tecnológicas del conocimiento científico.

En el área de la biología está pasando lo mismo, con diferentes consecuencias de lo que pasó con las aplicaciones de la química o de la física. Aplicaciones provenientes del conocimiento aportado por la biología hoy, están, a través de las biotecnologías, entrando directamente en nuestra vida diaria. Nosotros debemos velar para que esas aplicaciones sean usadas con criterio de beneficio para toda la humanidad y no para un sector que, por razones de intereses económicos prioricen el uso de esa información. Por otro lado, debemos tratar de incidir en la sociedad que integramos y, a través de ella, en las posiciones de los gobiernos y de los organismos internacionales, para que ese conocimiento sea el más justo, a nivel del uso, por toda la población mundial. Me parece que es prueba de madurez para la especie humana impedir que sigan pasando o no cosas como las de hoy, donde se dispone de un bagaje de alimentos como para cubrir las necesidades de la población mundial y sin embargo mueren millones de niños de hambre, donde se puede acceder a un beneficio en los medios para mantener la salud y, sin embargo, esos medios no llegan a todo el mundo. La situación por la que pasan estos países del África del Sur y también, por ejemplo, la incidencia del HIV en una importante población de

Brasil y en partes de América Latina en general, más allá de que es un problema mundial, es una prueba de la falta de madurez de nuestra especie.

La actitud que genere este conjunto de conocimientos nos tiene que hacer reflexionar nuevamente respecto a: ¿qué es la vida? y ¿el hombre, con el grado de conocimiento que tiene y el que va generando, cómo puede y debe interactuar con la vida, con qué límites? Esto se hace en ciertos casos siguiendo normas éticas, reflexionando y discutiendo sobre los temas, generando recomendaciones en algunos casos, legislaciones en otros a través de los organismos internacionales, de asesorías científicas a los organismos de gobierno para que haya regulaciones, no respecto a la generación de conocimiento pero que establezcan límites al uso, a la aplicación de ese conocimiento.

Hay temas donde no hay forma de tener respuestas. La ciencia no puede tener respuestas sobre si los organismos genéticamente modificados serán definitivamente positivos o negativos, si el uso de células embrionarias humanas será útil o no, pero si hay tendencias y proyecciones. Hay cosas en las que no tenemos respuestas hoy y es importante transmitir a la gente que quiere tener posición que hay situaciones sobre las cuales no podemos tener posiciones, donde lo que hay que tener es información, reflexión, observación y capacidad de experimentar responsablemente.

Lamentablemente las consultas con respecto a los avances biotecnológicos son mucho menos de las que uno desearía y eso es una de las cosas que a veces me deprime. Por ejemplo, hubo generación de un movimiento de consulta cuando las primeras declaraciones de los experimentos a propósito de la oveja Dolly, donde en el Uruguay el Poder Ejecutivo creó una comisión formada por el Ministerio de Educación y Cultura para asesorarse respecto a sus implicancias. De hecho, en el campo del conocimiento genómico y la reproducción humana hay un terreno importante avanzado por parte de la comisión de ética de las Naciones Unidas. Las Naciones Unidas proponen a los gobiernos de los países miembro determinadas posiciones –que no pueden imponer. Se generó un documento interesante basado en un profundo estudio de la realidad del momento (el documento es del año 1997), que propone una serie de normas respecto al manejo de información genómica y consideraciones sobre su uso. El documento, generado por la comisión de bioética, fue aprobado, al otro año, por la Asamblea General de las Naciones Unidas, cosa que no había pasado prácticamente con ningún documento de esa naturaleza anteriormente. En él se establecen algunas normas que pueden servir de base a legislaciones sobre las reglamentaciones, los criterios y las limitaciones en el manejo de determinadas técnicas de la información biológica.

En general, la comunidad científica trata de que las reglamentaciones no sean restrictivas, en el sentido de coartar la generación de conocimiento; lo que es razonable es que haya limitaciones en cuanto al uso.

Por ejemplo, cuando los primeros experimentos de ADN recombinante en la década de los años '70, sin participación del gobierno, la propia comunidad científica de biólogos moleculares, que era una comunidad incipiente, mucho menor que la que existe actualmente, se dio cuenta que manipular el ADN era una técnica que tenía grandes implicancias desde el punto de vista biológico y desde el punto de vista de su uso en el futuro. Hubo en aquel momento cierto sensacionalismo por parte de la prensa. Pero la comunidad científica decidió hacer una etapa de

evaluación –en una conferencia internacional– de los riesgos del trabajo de laboratorio en las técnicas de ADN recombinante. Durante esa etapa, que duró varios meses, se prohibió la manipulación y el uso de las técnicas de ADN recombinante con el genoma humano y además se generó una comisión técnica que estableció normas de seguridad para trabajos de laboratorio con ADN recombinante de la especie humana, de patógenos importantes para la humanidad o para otras especies. Se establecieron cuatro categorías de laboratorio con normas de seguridad. Luego de un período hubo una nueva conferencia, se aceptaron las normas propuestas de seguridad para los laboratorios y se llegó a la conclusión de que décadas de trabajo en microbiología con microbios de altísima peligrosidad no reflejaban riesgos mayores en cuanto a la manipulación porque ésta era correcta, no había registros de historias de accidentes desde el punto de vista del escape de potenciales de microbios, patógenos peligrosos en los laboratorios o de un número importante de operadores que hubieran sido afectados por esa manipulación microbiológica. Por ejemplo, en Argentina se trabaja con el virus de la fiebre hemorrágica, cuya enfermedad es contagiosa, en un laboratorio de seguridad y ha habido algunos casos de accidentes de investigadores que fueron infectados con el virus por problemas técnicos en el equipamiento de seguridad. Pero durante décadas decenas de miles de investigadores han trabajado en bacteriología y no ha habido tantos registros de accidentes. En base a la proyección de esa experiencia, se determinó que trabajar con recombinantes no tenía por qué tener riesgos mayores a los ya existentes en el trabajo de microbiología.

Es así que la propia comunidad científica hace evaluaciones y participa en el diseño de las normas de controles. Cuando se analiza, antes de lanzar al mercado del consumo humano, un nuevo medicamento la comunidad científica participa en la elaboración de las etapas de evaluación y riesgos para ese nuevo producto. Cualquier alimento o fármaco que es liberado al consumo humano pasa por etapas de evaluación de riesgos de efectos secundarios bastante complejas que llevan en muchos casos varios años y muchos millones de dólares de costo en su procesamiento.

Esto que está ocurriendo en biología no es solamente una aceleración de los últimos años sino que, por lo menos en las aplicaciones biotecnológicas en el área médica y en el área de la producción de alimentos, tiene y va a seguir teniendo un impacto muy importante, también en el uso del conocimiento genómico.

Los biólogos y la difusión de la información científica

A nosotros los biólogos el hecho de ser espectadores de un proceso apasionante y realmente formidable de logro de la especie humana en la búsqueda del conocimiento, en la generación del conocimiento y en la originalidad y creatividad de la aplicación de ese conocimiento en el área biológica nos genera admiración, pero también inquietudes y angustias. Como investigadores individuales somos actores muy pequeñitos, como un grano de arena en una enorme playa por lo que podemos contribuir en cada una de nuestras especialidades donde trabajamos. Pero somos, de alguna manera, espectadores un poco más privilegiados que el resto de la población, ya que tenemos mayor facilidad de acceder a la información y de tener un panorama de lo que está pasando. Por eso mismo, sentimos que es nuestra obligación contribuir a difundir qué es lo que está pasando, qué importancia tiene o cuáles son las condiciones en las que se va a estar usando esta información, como puede incidir en nuestras vidas.

En cualquier carrera de formación profesional pero especialmente en el campo de la biología, los profesionales antes se formaban para ejercer como tales toda la vida; en el conocimiento biomédico o biológico eso ya es imposible.

Uno de los grandes desafíos es llegar a informar a la sociedad a través de los liceos o escuelas; hay otros países de América Latina donde hay información en textos y material docente informando desde los niños de escuela sobre el desarrollo biológico; en esto nosotros estamos muy atrasados. Pero es un problema no solamente de la transmisión a través de los distintos niveles de la enseñanza sino también para los propios educadores. El propio educador debe estar formándose permanentemente porque el docente en biología está en un área que está cambiando muy rápidamente, así como el médico que se formó hace treinta o cuarenta años hoy en día ve el desarrollo de la medicina molecular y tiene serias dificultades para comprender, para actualizarse. El médico, como el biólogo, ya no se puede formar como se formaba hace treinta años con un bagaje de conocimientos que después aplicaba durante toda su vida, debe aprender en forma permanente, estar actualizado en forma permanente, eso implica un replanteo de la estrategia de la formación de los profesionales.

Esto pasa en otras áreas desde luego, por ejemplo, el que trabaja en computación sabe que no puede estar trabajando más de dos o tres años sin actualizarse porque los programas y el material en que estuvo trabajando, van evolucionando y rápidamente quedan superados. Como pasa en computación pasa también en la biología, es decir que nosotros tenemos que crear los instrumentos para tener un acceso a la información que nos permita estar actualizados. No puede existir alguien que domine todas las áreas del conocimiento, no se trata de eso; se trata de tener un nivel que permita tener un panorama de lo que está pasando, tener una cultura de base en la formación biológica que permita entender lo que está pasando y formar una opinión, y cuando interesa un aspecto en particular saber a través de qué mecanismos se accede a esa información.

Hoy en día nuestras bibliotecas crónicamente sufren de carencias, lo que era una gran biblioteca como la de la Facultad de Medicina hace cuarenta años atrás, hoy lamentablemente no lo es, a pesar de los esfuerzos sumados de las Facultades de Ciencias y de Medicina. Nos encontramos con más dificultades desde el punto de vista del acceso a la información, más allá de aquellas cosas a las que podemos acceder por internet. Hay una gran corriente en la comunidad científica para que las publicaciones científicas pongan su información accesible en forma gratuita por internet en un plazo relativamente corto, de manera que aquellos que no pueden pagar las suscripciones a revistas científicas, que son en muchos casos muy caras, puedan, pasado un plazo razonablemente corto, acceder a esa información en forma libre. Este movimiento está en pleno desarrollo y por ahora ha tenido un éxito relativo.

El acceso a la información, la difusión de la información y la enseñanza, es decir, la difusión del conocimiento en general, son uno de los grandes desafíos de la biología. Así como pasa en otros campos de la ciencia esto pasa hoy con la biología, pero particularmente interesa esta última no sólo por el conocimiento en sí mismo sino por las consecuencias de las aplicaciones que ese conocimiento tiene.

¿Pero hay tiempo para aprender suficiente como para poder opinar sobre todo y tomar decisiones sobre todo? La posibilidad real de cubrir todo el conocimiento es obviamente imposible, pero debe haber un cierto nivel de información, dependiendo de la actividad que uno

haga o del nivel educacional al que pueda acceder –esto también es muchas veces circunstancial. Pero, a su vez, como miembros de la sociedad hemos creado mecanismos para que, cuando hay que tener posición, cuando hay que tomar una decisión respecto a un problema planteado haya asesoramiento adecuado. En otros países existen a nivel de estructuras de gobierno tanto del poder ejecutivo, como del parlamento, niveles de asesoramiento sucesivos que permiten recurrir a la opinión experta de determinados temas. Uno no puede pretender que un gobernante maneje todas las áreas en las cuales se tiene que mover el gobierno de un país, pero sí que se generen las estructuras en las cuales haya asesoramientos técnicos adecuados; nos parece que en ese sentido también en nuestro país estamos en un nivel de bastante subdesarrollo. Frecuentemente nos encontramos con proyectos de ley, generados con buena intención pero que frente a un problema de determinada naturaleza, en vez de basarse en un asesoramiento adecuado generan propuestas que después hay que salir a tratar de cambiar o muchas veces convencer de que tienen que desaparecer, porque son peor que el problema que quieren contribuir a solucionar. Un nivel de asesoramiento y de complementación de estructuras de una sociedad es necesario; pensamos que en ese tipo de cosas es nuestra obligación como miembros de la sociedad y de la comunidad científica tratar de contribuir a por lo menos informar, en la medida de que se nos habran los espacios. Debemos plantear y tratar de ver sobre bases científicas y fácticas si existen riesgos reales o no frente a determinada situación, cómo se los debe evaluar, cuáles son los mecanismos que están funcionando en otros países para una evaluación similar; debemos usar esa información y eventualmente establecer criterios y estructuras similares eficientes para controlar esos riesgos cuando existen. Pero también debemos contribuir a que cuando existe un beneficio y un desarrollo, en nuestro país se traten de establecer los controles, pero no estar ausente o al margen del mismo.

Nosotros los que hacemos ciencia y especialmente en estos momentos los que trabajamos en biología, pensamos que para un país como el nuestro el dinero invertido en ciencia no es un lujo para una elite o un grupo de gente que investiga por vocación, sino que es una inversión en un campo que es uno de los basamentos para el desarrollo y mejoramiento de las condiciones de vida. No se puede pensar por ejemplo que Uruguay va a duplicar sus exportaciones si no tiene un basamento científico y tecnológico que lo habilite a proporcionar las condiciones como para que un país pueda realmente duplicar sus exportaciones, y que esos productos que va a exportar tengan las condiciones competitivas a nivel mundial como para poder realmente tener éxito. La comprensión de la importancia geopolítica de un país en la actividad científica es una de las cosas en las cuales nosotros nos sentimos comprometidos. Peleamos para tratar de convencer a la sociedad que la inversión en ciencia, el desarrollo científico de un país es parte del patrimonio cultural. No son solamente parte del patrimonio cultural de un país los pintores, los escritores, los músicos, sino que también, quienes aportan conocimiento científico en general son parte de ese bagaje cultural que sirve para que este país sea reconocido también por otras sociedades por su capacidad en la producción de conocimiento.

19 de setiembre de 2001