

CUANDO LA CIENCIA ALCANZA A LA FICCIÓN: HISTORIAS DEL ADN

F. Alejandro Sánchez Flores
Instituto de Biotecnología,
UNAM
Miembro de la Academia de
Ciencias de Morelos

Han pasado casi dos décadas desde que se hizo disponible la información genética o genoma del ser humano. Después de todo el tiempo, dinero y esfuerzo invertido en este proyecto multinacional, son grandes las expectativas que se han generado alrededor del potencial que tiene el conocer dicha información. Como ya se ha escrito anteriormente en esta columna, el genoma de cualquier organismo contiene todas las instrucciones para crearlo, además de saber cómo funciona. Por lo tanto, es posible conocer la causa de alguna falla en el organismo, buscando los cambios en su información genética, también conocidos como mutaciones genéticas. Posiblemente hemos escuchado el término mutación en muchas ocasiones y en diferentes contextos. Popularmente, el concepto de mutación genética ha sido explotado por la ciencia ficción como en las historietas o cómics. La editorial norteamericana *Marvel Comics* es una de las compañías que ha popularizado el concepto de mutante gracias a los superhéroes creados por el prolífico y recién fallecido Stan Lee. Por ejemplo, los Hombres X son personas dotadas con superpoderes y cuyo origen radica en misteriosas mutaciones genéticas. También tenemos al Sorprendente Hombre Araña, una historieta que habla de un chico que adquiere habilidades sobrenaturales debido a la picadura de una araña radioactiva, donde supuestamente el ADN arácnido, se incorpora al ADN del joven Peter Parker. También podemos encontrar en algunos programas o series de televisión, referencias a cómo se puede utilizar la molécula de ADN para otros fines. En las series policíacas como *CSI (Criminal Scene Investigation)*, parece una cuestión rutinaria el tomar una muestra de sangre de la escena del crimen y llevarla al laboratorio para que una máquina nos pueda decir a partir del ADN obtenido, la identidad del criminal en solo cuestión de minutos. Otra serie bastante popular es la de *House*, donde un médico antipático y adicto a los analgésicos, resuelve los casos médicos más extraños, gracias a su inteligencia y en varias ocasiones utilizando el análisis de ADN, de donde obtiene información acerca de posibles enfermedades genéticas muy poco caracterizadas y que involucran mutaciones.

Sin embargo, ¿qué tan cierto es todo esto? ¿qué tanto de ciencia existe en la ficción? y ¿hasta dónde nos han llevado o pueden llevar los avances tecnológicos actuales? A continuación, abordaré algunos temas que podrían sonar ciencia ficción, pero que son una realidad cada vez más cercana.

¿Que son las mutaciones genéticas?

Una mutación genética es un cambio en alguna región del ADN. Recordemos que el ADN es una cadena formada por cuatro moléculas (nucleótidos) que podemos representar con las letras A, T, G y C. El orden o secuencia en los que se encuentran estos cuatro bloques básicos, es lo que define la información genética y características de cada organismo. Parte de lo que hemos aprendido en estos casi 20 años de estudiar el genoma humano, es que estos cambios son responsables de las diferencias que existen entre nosotros. Estos cambios son heredables, pero también se pueden dar de manera espontánea en cada individuo. Es de llamar la atención que cuando estos cambios están asociados o son la causa de una enfermedad o un defecto físico, es cuando se les llama mutación. Sin embargo, los cambios que están asociados a otro tipo de características físicas como pueden ser el color de ojos, de piel o cabello, son llamados **variantes genéticas**. Por ejemplo, las variantes genéticas pueden ser utilizadas para saber la ancestría de un individuo. Esto se refiere a la población humana de la cual es originaria una persona. En el caso de las **poblaciones mexicanas**, como ya ha sido demostrado en publicaciones científicas, la mayoría de nosotros tenemos variantes genéticas propias de **poblaciones indígenas** (como zapotecas, mixtecas o mayas) y variantes de **poblaciones europeas** (principalmente de españoles). La proporción de estos cambios en el ADN es variable, pero en la mayoría de los casos es en de 50% de origen indígena o nativo americano y 50% de origen europeo.

Incluso, es posible encontrar variantes en el ADN que estaban presentes en otras especies cercanas al *Homo sapiens*, como los neandertales y que sugiere que en algún momento hubo mezcla entre especies, como se ha hablado en un artículo anterior en esta misma columna (<http://www.acmor.org.mx/?q=content/la-obscura-cueva-del-deseo>).

Los efectos de las mutaciones son variados y no todas tienen efectos negativos. Por ejemplo, como

se explica en otro artículo de esta columna (<http://www.acmor.org.mx/?q=content/%C2%BFpor-qu%C3%A9-te-cae-mal-la-leche-y-m%C3%AD-no>) hay mutaciones que le permiten a algunos adultos seguir tomando leche (lactasa persistentes) sin sufrir ningún malestar. Si bien esta mutación podría ser algo muy conveniente, tal vez sería considerado un superpoder, pero existen otros casos que confieren mayores ventajas. En algunas regiones de África, donde la enfermedad conocida como **paludismo o malaria** y que es causada por el parásito *Plasmodium falciparum*, existen personas con una mutación genética que los hace inmunes o menos propensos a ser infectados por este parásito. Este defecto genético que involucra un cambio en el ADN que se traduce como un cambio en

los glóbulos rojos de la sangre y que es responsable de transportar el oxígeno dentro de nuestro cuerpo. Esta mutación hace que el glóbulo rojo se deforme (Figura 1), con lo cual se entorpece la circulación sanguínea y el transporte de oxígeno, resultando en lo que se conoce como **anemia falciforme**. Sin embargo, como ya se mencionó, este defecto genético ha conferido una ventaja contra la enfermedad de la malaria, ya que el parásito que lo provoca ya no puede infectar a los glóbulos rojos deformes. Si bien las personas que padecen anemia falciforme tienen ciertos problemas de salud, se podría considerar que tienen el “superpoder” de no ser afectados por la malaria, aunque esto en realidad solo es el resultado del proceso de selección que es propio de la evolución.

to programas de televisión (como *CSI* o *House*) o películas donde usan algún artefacto futurista donde pueden poner una gota de sangre o algún otro tipo de muestra biológica y dicho aparato revela toda la información genética ahí contenida. Incluso en el caso de muestras humanas, dichos aparatos nos revelan la identidad de un individuo, o bien toda su información genética y las posibles mutaciones causantes de una enfermedad. Definitivamente este tipo de aparatos son el sueño de cualquier científico o médico, ya que facilitarían mucho el análisis e interpretación de alguna enfermedad o en el caso de la medicina forense, la identificación del individuo. Sin embargo, todo esto que se maneja en la ciencia ficción, en la actualidad no está lejos de la realidad. Tal es el caso

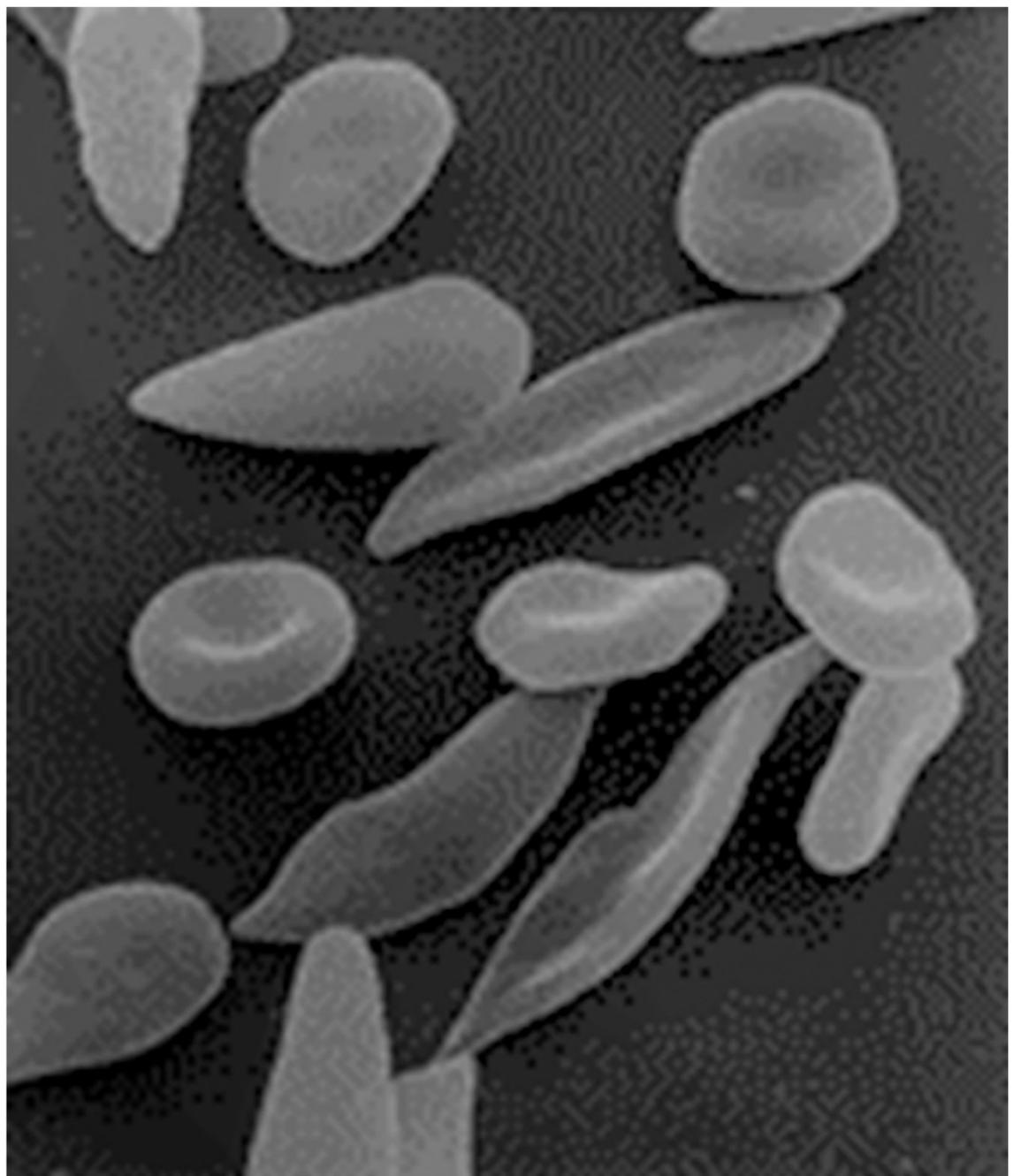


Figura 1. Micrografía de glóbulos rojos falciformes, donde se observan células en forma de hoz o muy alargadas y curvas, donde el parásito *P. falciparum* no puede alojarse. Tomada de https://es.wikipedia.org/wiki/Anemia_de_c%C3%A9lulas_falciformes

solo un aminoácido de la hemoglobina, que es una proteína muy importante que conforma

Secuenciadores de ADN portátiles

En muchas ocasiones, hemos vis-

de las nuevas tecnologías para caracterizar o determinar la secuencia del ADN, las cuales han

ACADEMIA DE CIENCIAS DE MORELOS, A.C.

¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTÁCTANOS: editorial @acmor.org.mx



llegado a un grado de miniaturización sorprendente.

Hoy en día se puede adquirir un secuenciador de ADN portátil, el cual fue desarrollado por la compañía británica **Oxford Nanopore Technologies** y que se basa en una tecnología innovadora de poros formados por proteínas por donde pasan las moléculas de ADN. Estas proteínas están incrustadas en una membrana sobre la cual se puede medir el cambio de corriente eléctrica (voltaje) con lo cual se puede inferir la secuencia de la molécula de ADN en tiempo real (Figura 2A).

Esta tecnología tiene un gran potencial para el diagnóstico de enfermedades causadas por bacterias o virus, debido a que actualmente es necesario realizar un cultivo de las bacterias presentes en la muestra y esto lleva varios días. En el caso de los virus, no es posible cultivarlos por lo cual se tiene que hacer uso de otras técnicas de biología molecular usando sondas específicas. Esto tiene la limitante de que se debe tener una idea de que tipo de virus está presente mientras que con el secuenciador MinION, es posible conocer todo lo que hay en la muestra sin conocimiento previo.

una infección posteriormente. Finalmente, esta tecnología también se puede aplicar al diagnóstico de biopsias y ver si un tejido o tumor presenta características de un cáncer maligno.

Enfermedades raras y diagnósticos que pueden salvar vidas

Una enfermedad rara es aquella que encontramos en muy baja frecuencia (de uno a cinco casos en 10,000 habitantes) en la población y que muchas veces es ocasionada por mutaciones en el ADN de la persona afectada y que no necesariamente fue heredada de los padres. El gran problema es que los

padecía esta rara enfermedad y a pesar de que no existen tratamientos específicos para la misma, médicos e investigadores unieron esfuerzos para ayudar a Mila.

Primero, el médico de la niña encontró una mutación en un gen llamado *CLN7* el cual está asociado a la enfermedad de Batten. Sin embargo, el médico quería saber si había otras mutaciones en el genoma de Mila, pero para esto aun no existen estudios clínicos comerciales para la **secuenciación de genoma completo** (*whole genome sequencing* en inglés). No obstante, los

consiste en administrar una molécula de ARN (Ácido Ribonucleico) con la cual se puede forzar a las células a corregir el error ocasionado por la mutación. Tras conseguir un permiso de la *FDA* (*Federal Drug Administration*), en diciembre del 2017 empezaron a tratar a Mila cada 2 semanas con esta terapia de **ARN antisentido**. Con este **tratamiento "hecho a la medida"**, los síntomas de la enfermedad han disminuido, pero hasta la fecha no ha sido posible demostrar del todo que la terapia podrá curar la enfermedad. Sin embargo, la esperanza y calidad de vida de la niña, se ha incrementado de manera substancial y los padres siguen reuniendo dinero para que los investigadores puedan continuar la investigación para mejorar la terapia. Si bien esto parece un caso digno para un capítulo de la serie *House*, es un ejemplo muy claro de lo que se llama **medicina de precisión**. Es muy importante recordar como la ciencia puede ayudar a tratar enfermedades raras, dando una "segunda oportunidad" a los pacientes.

Estos son algunos ejemplos de cómo la investigación en ciencia básica, han podido generar tecnología, pero sobre todo aplicaciones con las cuales se puede ayudar a la humanidad y que hace un par de décadas, era algo que solo podíamos soñar con ellas o ver en las historias de ciencia ficción.

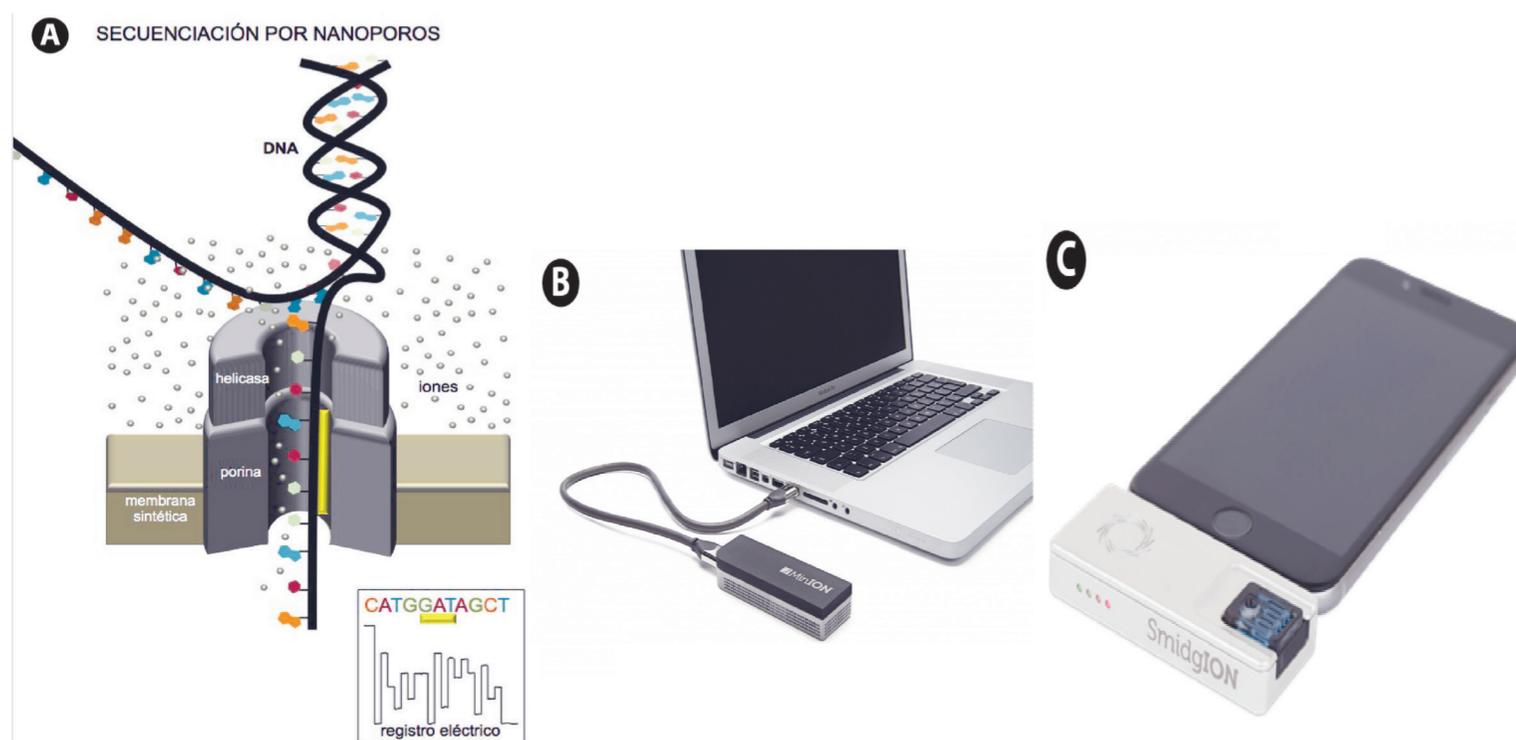


Figura 2. Tecnología de nanoporos y secuenciadores portátiles. A) Un nanoporo formado en una membrana sintética, usando las proteínas porina por donde pasa la molécula de ADN, auxiliada por otra proteína llamada helicasa, la cual "desenreda" la doble hélice de ADN. Sobre la membrana, es posible llevar un registro eléctrico e interpretarlo para saber la secuencia de la molécula de ADN. B) Secuenciador portátil MinION el cual puede ser conectado a una computadora portátil. C) Prototipo de secuenciador SmidgION el cual puede ser conectado en un iPhone. Imágenes tomadas de:

https://www.researchgate.net/publication/308926667_APUNTES_SOBRE_GENOMICA_V_20_GENOMIC_NOTES_V_20TAB_ISSN-0188-137X/figures?lo=1

<http://firsttimenews.com/handheld-device-set-take-dna-sequencing-industry/>

<http://www.frontlinegenomics.com/news/5452/just-a-smidgion-oxford-nanopore-announce-iphone-powered-sequencing/>

Esta tecnología tuvo un tiempo de desarrollo de 25 años y no fue sino hasta hace unos 3 o 4 años que esta disponible de manera comercial. Incluso la compañía cotiza en los mercados de bolsa con acciones, con lo cual han podido continuar sus desarrollos tecnológicos. Su dispositivo llamado MinION (Figura 2B) ha sido utilizado en un gran número de aplicaciones como la detección de bacterias patógenas. Sin entrar en muchos detalles, la manera en que funciona es que se puede obtener una muestra biológica, realizar una extracción de ADN y preparar la muestra para ser introducida en el secuenciador para después ser interpretada en la computadora portátil al mismo tiempo que se está realizando la secuenciación. De esta manera es posible identificar en tiempo real, que organismos están presentes en cuestión de minutos.

Finalmente, se está desarrollando un nuevo dispositivo llamado SmidgION (Figura 2C) el cual puede ser conectado a un teléfono celular con el cual se registra la secuencia de ADN y es posible mandarla a "la nube" para obtener la información genética ahí contenida. Tal vez en un futuro no muy lejano, los médicos puedan realizar diagnósticos precisos en sus consultorios el mismo día en que el paciente los visita, con lo cual se podría discriminar entre una infección bacteriana y una viral, y así tomar la decisión de recetar un antibiótico o no. En el caso de una infección bacteriana, será posible seleccionar el medicamento más efectivo, así como detectar si la bacteria presenta una resistencia hacia algún tipo de antibiótico. Incluso, es posible revisar si el material quirúrgico o alguna prótesis o implante, se encuentran libres de bacterias patógenas que pudieran causar

médicos no pueden diagnosticar cual es el origen de los síntomas y en muchos casos, la serie de pruebas médicas que se realiza a un paciente, se convierte en una odisea donde los resultados no ayudan a determinar cuál es la enfermedad. Si el paciente es un infante, la situación es aún más frustrante para el médico y doloroso para los padres.

Tal es el caso de una niña de en Estados Unidos, que fue diagnosticada con la **enfermedad de Batten**, que es una enfermedad hereditaria muy rara (que se encuentra entre dos y cuatro de cada 100,000 niños) y que afecta al sistema nervioso, donde los síntomas se manifiestan entre los 5 y 10 años de edad. Los niños empiezan a tener problemas de movilidad, habla y visión debido a que el sistema nervioso empieza a degenerarse. En diciembre del 2016, los padres de Mila Makovec se enteraron que su hija

papas de Mila haciendo uso de las redes sociales, pusieron un mensaje donde solicitaban ayuda para realizar el estudio mencionado para el diagnóstico de su hija, al cual respondió la Dra. Cindy Lien del *Beth Israel Deaconess Medical Center* en Boston, Massachusetts. En enero del 2017, la Dra. Lien y su esposo, el cual trabaja en la Universidad de Harvard, decidieron ayudar a Mila para realizar la secuenciación de su genoma. Con este estudio, se pudieron dar cuenta exactamente del tipo de mutación donde el gen *CLN7* había sido afectado por la introducción de casi 2,000 nucleótidos que interrumpen la información contenida en dicho gen.

Lo más sorprendente es que con esta información, los médicos decidieron probar una terapia aun no aprobada por las leyes en Estados Unidos, para tratar de curar a la niña. Este tratamiento

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos. Desde la Academia de Ciencias de Morelos externamos nuestra preocupación por el vacío que genera la extinción de la Secretaría de Innovación, Ciencia y Tecnología dentro del ecosistema de innovación estatal que se debilita sin la participación del Gobierno del Estado.

Lecturas sugeridas

<https://medlineplus.gov/spanish/sicklecelldisease.html>

<http://www.frontlinegenomics.com/news/5452/just-a-smidgion-oxford-nanopore-announce-iphone-powered-sequencing/>

<https://www.sciencemag.org/news/2018/10/tailormade-drug-developed-record-time-may-save-girl-fatal-brain-disease>

https://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Batten

Referencias

<http://science.sciencemag.org/content/344/6189/1280>

<https://www.nature.com/articles/s41598-018-29334-5>

<https://www.biorxiv.org/content/early/2017/11/17/220616>