

## COMUNICACIÓN

a) Título: “El uso de las nuevas tecnologías en el estudio de las enfermedades genéticas”

b) Resumen

Nuevas tecnologías se están desarrollando de manera vertiginosa, de tal modo que superan ampliamente nuestra capacidad individual de asimilación, tanto en los aspectos científicos y técnicos como en los éticos. De este avance vertiginoso no escapa ninguna rama o especialidad de las ciencias y en particular no lo hacen las enfermedades genéticas. A medida que el cáncer y las enfermedades coronarias vayan retrocediendo y la contaminación ambiental aumentando, como sin duda lo están haciendo, las enfermedades genéticas se convertirán en las más frecuentes. En este trabajo se expondrá sobre algunas tecnologías novedosas aplicadas al estudio de las enfermedades genéticas, incluyendo la microscopía confocal y los “microarrays”. Asimismo, se explicará el enorme impacto que han tenido las publicaciones electrónicas, las bases de datos y los nuevos programas “inteligentes”, que leen por nosotros para seleccionar únicamente los trabajos que contienen los conceptos y relaciones que son de nuestro interés. Estos programas inteligentes pueden leer en tan sólo 10 minutos lo que a nosotros nos llevaría 60 años. Finalmente, se describirá sintéticamente el modelo experimental en el que trabaja nuestro laboratorio y al que estamos aplicando algunas de estas tecnologías. Corresponde a la enfermedad fibrosis quística, la más común de las enfermedades hereditarias autosómico-recesivas.

c) Datos del autor:

Nombre y apellido: Tomás A. Santa Coloma.

Correo electrónico: tomas\_santacoloma@uca.edu.ar

Título Académico: Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Lugar de Trabajo Académico: Programa de Investigaciones Biomédicas, Pontificia Universidad Católica Argentina; Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires; Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires, CONICET; Fundación Campomar (actualmente denominada Fundación Leloir). Patricias Argentinas 435, 1405 Buenos Aires. Tel/Fax: 5238-7500, int. 2307.

## *Introducción*

Del avance vertiginoso de los últimos años no escapa ninguna rama o especialidad de las ciencias, y en particular no lo hacen las enfermedades genéticas. A medida que el cáncer y las enfermedades coronarias vayan retrocediendo y la contaminación ambiental aumentando, las enfermedades genéticas se convertirán en las más frecuentes, tal como lo señala la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

El avance reciente en el conocimiento del genoma humano y de las nuevas tecnologías ha sido impactante. Entre las nuevas tecnologías podemos destacar la microscopía confocal, los análisis genéticos por “microarrays”, la espectrometría de masas de proteínas (MALDITOF), el microscopio de fuerza atómica, las nanotecnologías, las revistas electrónicas y las bases de datos (Medline, Science Direct, etc.), junto con los buscadores “inteligentes” de información basados en “Natural Language Processing” (NLP). Estas constituyen herramientas revolucionarias, que ayudan a entender qué ocurre dentro de un organismo, de una célula, de una organela subcelular, de una molécula y hasta de una base de datos. Nos permiten entender no solamente cómo están constituidas las diferentes partes, sino entender los mecanismos que determinan sus interacciones y que dan lugar a una función dada o a la manifestación clínica de una enfermedad determinada. La identificación de estos mecanismos es el primer paso hacia el hallazgo de nuevas y más efectivas terapias.

### *Microscopía confocal*

El microscopio confocal de fluorescencia no es un invento nuevo. Sin embargo, su utilización práctica estuvo restringida por las limitaciones de cómputo existentes en el pasado, que han sido ampliamente superadas en la última década por el asombroso poder de las computadoras personales. El microscopio confocal es similar a cualquier otro microscopio, salvo por el hecho de que funciona como si fuese un tomógrafo computado, para mencionar un instrumento que nos es más familiar; es decir, es capaz de crear en una muestra cortes planos artificiales, no invasivos, cada uno de distinta profundidad, construido punto por punto. Después, una computadora integra la intensidad de la señal punto a punto, primero en una figura de dos dimensiones (un plano), y luego, si fuese necesario para el análisis, en una figura de tres dimensiones (similar a una esfera, cilindro, etc). Así, el interior o el exterior de una célula viva puede ser observado desde cualquier posición rotando la imagen tridimensional, casi como si fuese un holograma de una película de ciencia-ficción.

### *Microarrays*

Cuando un gen se expresa (se activa o “enciende”), su código característico (código genético) es copiado en forma de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y enviado fuera del núcleo celular hacia la maquinaria de producción de proteínas, los ribosomas. Allí se traduce, generándose una proteína que corresponde exclusivamente a ese gen en particular. Las distintas proteínas, codificadas en los distintos genes, constituyen según su distinta función, el andamiaje, la maquinaria y los obreros de la maravillosa fábrica que es una célula.

Todas las células de un organismo, excepto las de función reproductiva, tienen la misma información genética, es decir, los mismos genes; pero no todos los genes se expresan al mismo tiempo en cada célula. De los aproximadamente 30.000 genes humanos, distribuidos entre los 23 pares de cromosomas, en cada célula se expresa solamente un subconjunto, que representa alrededor de la mitad del total. Esta expresión diferencial permite que existan los diversos tejidos, con sus funciones específicas, y también determina la existencia de enfermedades de origen genético, inmunológico, el cáncer, y otras.

Una de las estrategias utilizadas para entender qué ocurre en una enfermedad es determinar cómo se diferencia la expresión de los distintos genes al comparar una célula sana con una enferma. Hasta hace unos años, el único método práctico para hacer esta comparación y poder identificar algún gen de expresión diferencial era el "differential display". Este método constituyó un avance espectacular en los 90's, ya que en pocos meses se podía determinar la identidad de algún gen que hubiese variado su expresión, al comparar una célula sana y una enferma, algo que antes requería al menos 10 años de arduo trabajo. Mediando la década de los 90's se lograron otros dos avances importantes. En primer lugar, se terminó de secuenciar todo el genoma humano; es decir, se determinó cual de las cuatro letras que componen el código genético (A, C, G, y T) aparecía en cada posición del genoma (millones de secuencias similares a "...ACCGTTTGA...", con letras en distinto orden y de una longitud que varía entre 10.000 y más de 400.000 letras para cada gen). En segundo lugar, casi inmediatamente se desarrolló una nueva tecnología, basada en lo que se denomina vulgarmente "microarrays", constituidos por una lámina de vidrio que contiene en forma ordenada fragmentos de cada uno de los genes humanos. Utilizando un microarray para analizar los ARN mensajeros de una célula sana y otro para los ARN mensajeros de una célula enferma, podemos saber ahora la cantidad e identidad del producto de cada uno de los 30.000 genes e identificar los que han variado en las células enfermas. El análisis se hace en un solo ensayo, en dos o tres días, en lugar de 30.000 ensayos, o 15.000 años, como lo hubiese requerido el differential display.

Otro avance que aún está en sus inicios, es el estudio por "microarrays" de los pacientes con enfermedades genéticas, malformaciones y cáncer. Este análisis se denomina "comparative genomic hybridisation" (CGH); permitirá identificar las zonas del genoma afectadas y realizar un diagnóstico mucho más detallado y preciso que el proporcionado por los métodos clásicos de citogenética o biología molecular.

### *Las revistas digitales*

Las revistas digitales constituyen otro avance espectacular de los últimos años. Anteriormente, para comunicar un resultado científico, había que preparar el manuscrito en una máquina de escribir y se necesitaba un dibujante profesional y un fotógrafo para que hicieran los gráficos. El correo era lento e inseguro. Todo el proceso llevaba de uno a tres largos años. Hoy en día, con los procesadores de texto y de imágenes, y con el envío de los manuscritos por internet, los tiempos se han acortado de manera asombrosa (en algunos casos puede tardarse menos de dos días).

Este avance vertiginoso ha hecho que el crecimiento en el número de revistas, trabajos y bases de datos, es decir, en la cantidad de información, haya alcanzado niveles incalculables. En los 70s se leía todos los días el "Current Contents", una

pequeña revista que catalogaba todo lo publicado en el área de medicina y ciencias afines. En unas pocas horas por día se podían leer los títulos de todos los trabajos publicados en el mundo. Luego se pedían por correo copias a los autores (“reprints”) y con mucha suerte, en unos 3-5 meses se podía leer el trabajo completo. En los 80s surgieron las primeras bases de datos que incorporaban, además de los títulos, los resúmenes de los trabajos. Entonces el tema era más complicado, porque leer un resumen llevaba mucho más tiempo que un título y ya no podía abarcarse todo lo publicado, como se hacía antes. En los 90s apareció Medline (PubMed), donde uno podía buscar por internet, mediante unas pocas palabras clave, el texto de los resúmenes que eran de interés; esto proporcionó una solución temporaria. En la década actual, el volumen de información ha crecido tanto, que acceder a Google o PubMed y encontrar lo que uno busca es literalmente una lotería. ¿Cómo puede uno buscar algo exhaustivamente, si al colocar las palabras clave resulta que aparecen 7 millones de páginas de Web, o 100.000 resúmenes en PubMed sobre el tema? Leer los 100.000 trabajos correspondientes a esos resúmenes publicados podría llevarle a una persona unos 60 años. Afortunadamente, los programas de inteligencia artificial pueden ahora proveernos de una solución a este problema, aunque más no sea de forma temporaria, porque la evolución continúa vertiginosamente.

### *Los programas de inteligencia artificial*

Recientemente se han desarrollado una serie de programas “inteligentes”, que tienen la capacidad de leer por nosotros las bases de datos. No sólo leen, sino que pueden interpretar el texto y seleccionar aquellos trabajos que contienen únicamente los conceptos e interrelaciones que a nosotros nos interesan. Luego construyen un mapa (por ejemplo de una célula) donde se muestran todas las interacciones entre las distintas organelas, moléculas y funciones. Con tan sólo un clic en la región de interés, se puede tener acceso al concepto y a cada una de las citas bibliográficas que generaron el concepto o la interacción entre dos entidades. Incluso, si estamos subscriptos a la revista en cuestión, se puede acceder desde allí a los artículos completos. Así, un programa de “inteligencia artificial” o “Natural Language Processing” (NLP) es capaz de hacer en 10 minutos en una PC de última generación, lo que hace unos pocos años nos hubiese llevado más de 60 años. Un ejemplo de este tipo de programas es MedScan de Ariadne Genomics ([www.ariadnegenomics.com](http://www.ariadnegenomics.com)).

### *Su aplicación a la Fibrosis Quística*

A pesar del enorme avance de la última década, aún no se conoce la función ni la identidad de todos los genes humanos y mucho menos se sabe cómo interactúan entre sí. Aún no se conocen los genes responsables de muchas de las enfermedades genéticas. Menos aún cuando hay varios genes involucrados (como podría ocurrir en el autismo). Nuestro laboratorio está trabajando en el estudio de diversos genes afectados en fibrosis quística, la enfermedad hereditaria más común. Se mostrarán los resultados obtenidos utilizando algunos de los métodos descriptos. Uno de los genes estudiados podría ser la conexión entre la hipersecreción mucosa característica de esta enfermedad y la falla del gen CFTR, responsable de la enfermedad.

## Referencias



*IV Encuentro Nacional de Docentes Universitarios Católicos*  
[docentes@enduc.org.ar](mailto:docentes@enduc.org.ar) - [www.enduc.org.ar](http://www.enduc.org.ar)