

La secuenciación del ADN y sus consecuencias

Este año se cumplen cuatro décadas de la primera secuenciación de ADN, es decir, de la lectura detallada de la estructura química de una molécula de ácido desoxirribonucleico. Ese adelanto abrió el camino para un gran desarrollo de varias ramas de las ciencias biológicas, al tiempo que el propio método de secuenciación, que fue el avance técnico que permitió realizarlo, evolucionó y continúa haciéndolo de manera sorprendentemente rápida.

Secuenciar es determinar el orden preciso de las partes que componen una molécula lineal, formada por una sucesión de bloques químicos. La primera macromolécula secuenciada fue la proteína insulina (de hecho, insulina bovina); lo hizo el bioquímico británico Frederick Sanger (1918-2013), lo que le valió el premio Nobel de química de 1958. Demostró con su trabajo que cada proteína está formada por una secuencia precisa y única de aminoácidos, que se correlaciona con la información genética codificada en el ADN.

Según el dogma central de la biología molecular que data de esos años, la información genética fluye desde el ADN a las proteínas pasando por intermediarios de ARN o ácido ribonucleico. El propio Sanger se abocó a desarrollar un método que permitiera secuenciar el ARN, pero el éxito en ese empeño le cupo al estadounidense Robert Holley (1922-1993), que a la cabeza de un grupo de cinco personas y al cabo de tres años de trabajo, dio a conocer en 1965 las primeras 76 bases de nucleótidos de un ARN de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, por lo que recibió el premio Nobel de fisiología o medicina de 1968. El grupo de Sanger llegó tarde, pero dos años después publicó la secuencia de 120 nucleótidos de un ARN de la bacteria *Escherichia coli*.

Las moléculas de las que hablamos son polímeros, formadas por una sucesión de componentes más simples llamados monómeros, como son los aminoácidos o los nucleótidos, partes respectivamente de proteínas o de ARN/ADN. Los métodos de laboratorio usados para secuenciar-

las tenían varias cosas en común. Por un lado, requerían partir de cierta cantidad de alta pureza del compuesto a secuenciar, extraído de una provisión abundante de una fuente que lo proporcione. Así, Holley necesitó un gramo de ARN puro obtenido de 140kg de levaduras. Por otro lado, había que dar una compleja serie de pasos –cortar el polímero mediante la acción de enzimas o por hidrólisis ácida, separar las partes por técnicas de cromatografía o de electroforesis, identificar los productos de esas múltiples reacciones y leer los resultados uno a uno– antes de establecer la secuencia buscada.

Las primeras secuencias de ADN fueron obtenidas por esa clase métodos. En 1973 Sanger logró una secuencia de 24 bases después de un trabajo de dos años, a razón de una base por mes. En 1976, sin embargo, definió un método que permite leer cientos de bases en pocas horas, lo que le deparó un segundo premio Nobel de química, que le fue otorgado en 1980 y lo convirtió en la tercera persona en ganar dos veces un Nobel científico –los otros fueron Marie Curie (1903 y 1911) y John Bardeen (1956 y 1972)–. Su método de secuenciación utiliza un camino inverso al empleado hasta ese momento: sintetiza en lugar de degradar ADN, cosa que hace mediante la actividad de enzimas llamadas ADN polimerasas, encargadas de duplicarlo en bacterias. Así, en 1987 la compañía Applied Biosystems logró poner en marcha un secuenciador automático capaz de leer mil bases por día, el que permitió encarar la aventura de secuenciar genomas completos, incluido el humano.

La cantidad de secuencias obtenidas desde entonces creció a un ritmo que desafía la ley de la computación formulada por Gordon Moore, cofundador de Intel, según la cual la velocidad de los procesadores se duplica cada dos años. La rapidez con que creció el ritmo de secuenciación del ADN sobrepasó esa predicción. Dicha creciente velocidad de los procesadores colaboró en que eso se pudiera hacer, porque la capacidad de cómputo es crucial a la hora de manejar las grandes cantidades de información que forman una secuencia.

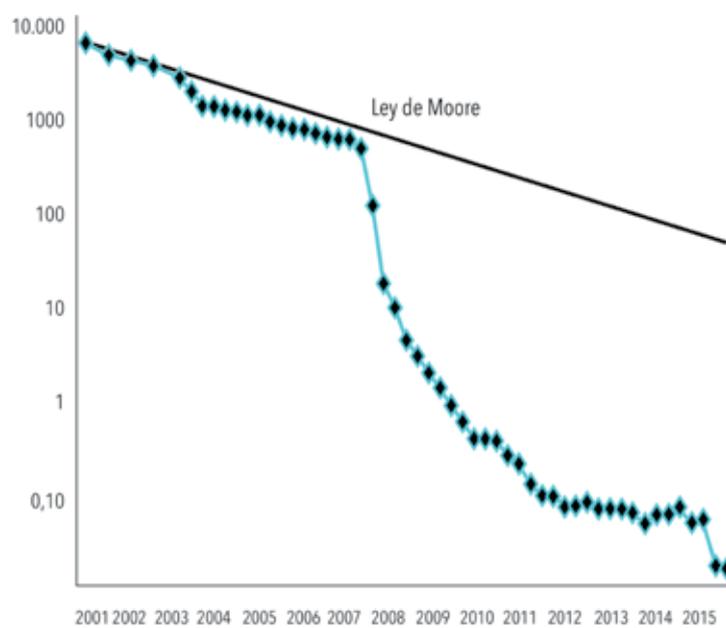
De la mano del incremento de la velocidad de secuenciación hubo una disminución abrupta de los costos. Se estima que en 2000 el costo de secuenciar un millón de bases se aproximaba a 10.000 dólares, mientras que hoy cuesta escasos centavos de dólar. De esta manera se logró descifrar la información genética completa de una persona por menos de 1000 dólares. Por otro lado, las bases de datos de uso público que archivan las secuencias también crecieron de forma exponencial, lo cual estimuló la creación de herramientas informáticas que permitan operarlas.

Tenemos a nuestra disposición la secuencia del ADN de los alimentos que comemos, de los microorganismos que nos rodean, tanto de los que nos atacan como de los que nos benefician, de nuestros antecesores evolutivos extinguidos y de la mayoría de nuestros primos evolutivos, desde el chimpancé hasta bacterias. También conocemos mutaciones, es decir, alteraciones en la secuencia de nucleótidos del ADN, responsables de muchas patologías, entre las que se cuentan ciertas formas de cáncer o de enanismo, hemofilia y enfermedades del desarrollo.

Todos estos avances fueron el resultado de políticas expresas o situaciones espontáneas que producen colaboraciones científicas a través de las fronteras nacionales, bases de datos de acceso abierto con enorme cantidad de información, recursos económicos asignados a la investigación básica, aplicación del conocimiento generado por esta al diseño de innovaciones tecnológicas, y colaboración de entidades privadas sin fines de lucro y de empresas en el desarrollo y la aplicación de esas tecnologías.

Sin embargo, con toda la fascinación que generan estos avances tecnológicos, su potencialidad de mejorar nuestras vidas en forma equitativa dependerá más de los sistemas de valores que prevalezcan en el mundo, de nuestra capacidad de poner en acción salvaguardias éticas y de que logremos un balance adecuado de los beneficios y perjuicios de la aplicación de cada tecnología. Por ejemplo, mientras la inmensa mayoría de la población mundial no tiene acceso a servicios básicos de salud, puede ser irrealista ponerse como objetivo que cada persona tenga acceso a su información genética y a una medicina personalizada.

El conocimiento de las secuencias del ADN tiene múltiples usos prácticos y tecnológicos. Algunos son vistos con buenos ojos por la sociedad, en parte por un buen manejo de la divulgación por parte de los científicos, así como por la manera en que fueron presentados por los grandes medios de comunicación. Entre ellos están la identificación de personas y la confirmación de parentescos, de empleo hoy universal en medicina forense. En ese sentido, el concepto de la secuencia de ADN como marca heredable de identidad ha permeado a la sociedad, aunque es obvio que la identidad personal excede por mucho la identidad genética.



Variación entre 2001 y 2015 del costo en dólares de secuenciar un tramo de ADN de un millón de bases, según el National Human Genome Research Institute de los Estados Unidos.

Sin embargo, dado que los valores, la política y la economía influyen tanto o más que las tecnologías comentadas en el bienestar humano, las mencionadas técnicas de edición de los genes, es decir la ingeniería genética, suscitan tanto entusiasmos como resistencias, al punto de que algunos de sus procedimientos, si bien hoy son legales y están ampliamente extendidos en determinados países, están prohibidos en otros. Ejemplo de lo último son los cultivos genéticamente modificados para darles características deseables, que constituyen la base principal de difundidos alimentos en la Argentina, el Brasil o los Estados Unidos, pero están excluidos de ingresar en la Unión Europea.

El aniversario señalado al comienzo merece ser celebrado; la comunidad científica es digna de reconocimiento por la hazaña que significó, incluida la historia someramente esbozada que fue su consecuencia. Es probable, sin embargo, que el entusiasmo por los nuevos caminos que se vislumbran esté atrayendo toda su atención en estos momentos y eclipsando las conmemoraciones. Pero es oportuno recordar que entre las responsabilidades de la comunidad científica está conducir la comunicación veraz a la sociedad de lo que está en juego, pues es quien mejor puede llevar a cabo esa tarea. Conmemorar los logros científicos del pasado es una buena oportunidad para hacerlo. **CH**