

ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT  
/THE ECONOMIST

# CHIPS PARA EL DIAGNÓSTICO MÉDICO

Los chips de ADN han revolucionado la investigación biológica. Esta historia clínica demuestra que también pueden lograr una práctica médica más exacta.

Decodificar la secuencia de los 3 mil millones de pares de letras del genoma humano fue un acontecimiento científico, pero planteó un enorme desafío a los investigadores biológicos, quienes tuvieron que lidiar con el resultante diluvio de información. Parte esencial de la solución resultó ser la "micromatriz de ADN", diminuto chip de cristal punteado con miles de fragmentos de ADN que pueden usarse para medir la actividad de los genes o identificar variaciones en la configuración genética de las personas.

Los chips de ADN han revolucionado la investigación biológica. Con ayuda de una micromatriz, los investigadores pueden indagar todo el genoma al mismo tiempo, en lugar de unos cuantos genes cada vez. Experimentos antes imposibles se realizan en días u horas. "Al observar todo el panorama, todos los genes, toda la variación genética, podemos obtener respuestas más pronto; podemos hacer descubrimientos que no podríamos haber hecho antes", explica Eric Lander, uno de los líderes del proyecto genoma humano.

Durante los cinco años anteriores, las micromatrices se convirtieron en un producto básico de los laboratorios del mundo entero. Con base en esa tecnología se publican miles de artículos de investigación cada año. Las micromatrices han llegado a casi todos los campos de la biología, incluso toxicología, virología y diagnóstico, afirma Joe DeRisi, profesor de bioquímica de la Universidad de California en San Francisco, quien llegó a los titulares de los diarios en 2003 cuando utilizó una micromatriz para identificar el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés).

Hasta ahora el mayor impacto de los chips de ADN ha sido en biología básica, al permitir a los científicos estudiar cuáles genes se activan (o "se expresan") durante los procesos celulares, normales o patológicos, lo que aporta importantes elementos para comprender las funciones de varios genes. Esos elementos se utilizan ahora en la práctica clínica para descubrir medicinas, diagnosticar enfermedades y determinar tratamientos.

En 2004 entidades reguladoras europeas y estadounidenses aprobaron la primera prueba médica basada en una micromatriz. Elaborada por Roche, gigante de productos farmacéuticos, en colaboración con Affymetrix, fabricante de chips de ADN, el AmpliChip CYP450 puede identificar 31 variaciones genéticas dentro de dos genes que afectan la manera en que los individuos metabolizan una variedad de medicinas prescritas con frecuen-

cia. Con base en la prueba, los médicos pueden seleccionar medicamentos apropiados para el paciente y ajustar la dosis para alcanzar resultados óptimos. Esto permite vislumbrar la capacidad de diagnóstico de esta tecnología.

## Cómo fabricar un chip

Los orígenes de las micromatrices de ADN se remontan a finales de los años ochentas, cuando los investigadores tenían que pasar semanas o meses en el laboratorio para reunir información sobre unos cuantos genes. Algunos comenzaron a pensar en nuevas formas de extraer

instrumentos para descubrir medicamentos. Allí, él y sus colegas inventaron un esquema para unir fotolitografía, tecnología que se usa en la fabricación de semiconductores, con química combinatoria. En 1991 publicaron un artículo que apareció en la portada del diario *Science*, el cual describía la manera en que la fotolitografía puede usarse para que la luz active la síntesis de compuestos biológicos.

En una serie de pasos, con mascarillas fotográficas se ilumina o se impide que la luz alcance regiones diferentes de una placa cubierta de sustancias químicas

Por la misma época, Patrick Brown, profesor de bioquímica en la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford, se interesó en el desarrollo de nuevas técnicas para trazar un mapa genético. Reclutó a Dari Shalon, estudiante de ingeniería, para que lo ayudara a concebir una manera sencilla y económica de imprimir miles de largos fragmentos genéticos en un simple portaobjetos. A diferencia del método de Fodor, los investigadores de Stanford utilizaron secuencias de ADN presintetizadas, denominadas "pruebas de ADN", que fueron colocadas por

sola cadena de ADN se pueden usar como "pruebas" para detectar una secuencia particular de ADN y su primo, ARN. Y cada uno a su vez puede utilizarse para identificar genes destacadamente activos, que emiten instrucciones para elaborar proteínas que funcionan como mensajeros de ARN. Se crea una matriz, que consiste en muchos fragmentos de los genes de más interés. Para ver cuál está activo, el ARN de las células que se investigan se marca con tintes fluorescentes y luego se vierte sobre la matriz. Si un gen está activo, el ARN en la muestra se une sobre el portaobjetos al fragmento genético complementario, y se puede detectar bajo la luz ultravioleta como un punto coloreado. El mismo proceso puede detectar variaciones genéticas si una muestra de ADN, en lugar de ARN, se vierte sobre una matriz apropiada.

A principios de los años noventa, tanto Fodor como Brown solicitaron subvenciones a los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos para desarrollar sus respectivas matrices de ADN, pero en ese tiempo la utilidad de los dispositivos no era evidente para muchos de sus contemporáneos. Cuando se envió un comité a Affymetrix para decidir si se otorgaba la subvención a la empresa, sus miembros preguntaron si la tecnología funcionaría o generaría información significativa alguna vez. Y Brown recibió una de las peores puntuaciones de prioridad que hubiera visto jamás para una subvención de los institutos.

## Construir bloques de éxito

Brown se las arregló al final para obtener apoyo financiero, pero sólo cuando eliminó toda referencia a la nueva tecnología en su solicitud de beca. La beca de Fodor también salió aprobada, gracias en buena medida a la intervención de Leroy Hood, eminente biólogo con fama de saber detectar y desarrollar importantes tecnologías nuevas. Hood mismo convenció a sus colegas del comité de que valía la pena llevar a cabo la idea. Con cerca de 3,500 mdd de la beca en su poder, Fodor reunió a un equipo de científicos y en 1993 lanzó una nueva firma, Affymetrix.

Aunque la vasta mayoría de los experimentos actuales con micromatrices de ADN incluyen el análisis de la actividad de los genes, a principios de la década de 1990 no estaba claro qué aplicación se prestaba mejor para la tecnología. Affymetrix persistió en el uso de micromatrices para las secuencias de ADN, la detección de agentes patógenos y la actividad de los genes, pero su primer producto catalogado fue un chip que detectaba mutaciones del VIH, el virus que causa el sida.



Los avances científicos se han registrado en todas las ramas, y la biología no podía quedarse atrás

más información de los sistemas biológicos. Resultó que la clave radicaba en la miniaturización y la automatización de los instrumentos de análisis.

Edwin Southern, profesor de la Universidad de Oxford, quien se hizo famoso a mediados de los años setenta cuando inventó una técnica de análisis de ADN, registró en 1988 una de las patentes más tempranas de micromatrices. Pero la verdadera comercialización de chips de ADN de alta densidad se inició varios años más tarde, encabezada por un joven científico llamado Stephen Fodor.

En 1989, el doctor Fodor acababa de ser contratado por el Instituto de Investigación Affymetrix de Palo Alto, California, empresa novel que desarrollaba nuevos

fotosensibles. En cada paso la superficie de la placa se llena con un juego de bloques biológicos básicos de construcción, ya sea para proteínas o para ADN. Una reacción especial de acoplamiento asegura que estos bloques sólo se fijen en las áreas expuestas a la luz. En forma paralela y a medida que se repite el proceso, pueden elaborarse miles de compuestos distintos en ciertas áreas de la placa, en una variante del proceso que se utiliza para grabar transistores en un chip de silicio. Aunque el artículo de *Science* se enfocaba en la síntesis de moléculas cortas denominadas péptidos, el proyecto del doctor Fodor era construir matrices de alta densidad que se podrían prestar al análisis del ADN.

un robot sobre el portaobjetos.

Aunque la propuesta de Stanford es mucho más simple desde el punto de vista de la ingeniería, ambos métodos aprovechan la singular estructura molecular del ADN, la cual consiste en dos cadenas complementarias de nucleótidos, o bases, que se entrelazan una alrededor de otra. Cada cadena individual está compuesta de cuatro bases, llamadas A (adenina), C (citosina), G (guanina) y T (timina), que pueden hallarse en cualquier orden. Pero la manera en que las dos cadenas se entrelazan es completamente predecible: C siempre se une con G, y A con T.

Esta afinidad natural quiere decir que los fragmentos de una

ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT  
/THE ECONOMIST

## ROBOTS PARA EXTRAER TESOROS DEL MAR

En los años sesentas y setentas, la idea de excavar el fondo marino causaba furor. Pero a pesar de millones de dólares de inversión, la extracción comercial de nódulos de manganeso nunca se hizo realidad. Hoy, sólo la industria del petróleo y el gas realiza perforaciones en el océano profundo. No obstante, el sueño de extraer riqueza mineral de las profundidades no ha quedado atrás. Dos empresas esperan tener éxito donde las demás han fallado.

Nautilus Minerals, de Vancouver, Canadá, es la más adelantada de las dos. Posee una licencia exploratoria en Papúa, Nueva Guinea, y ya ha comenzado operaciones de perforación a mil 600 metros bajo el nivel del mar, frente a la costa este del país. En ese lugar los conductos hidrotermales inactivos son una rica fuente de metales sulfurosos en los que las compañías esperan encontrar oro y cobre.

Otra empresa, Neptune Minerals, con sede en Londres y Sydney, realizó pruebas de perforación en aguas profundas cerca de Nueva Zelanda. Nautilus realizó una venta pública de acciones en la bolsa de valores de Toronto (TSX) en mayo y obtuvo 22.7 mdd. En 2005 Neptune obtuvo 16.3 mdd en el mercado alternativo de inversión de la bolsa de Londres.

La exploración en aguas profundas de Nautilus depende de un

vehículo submarino operado a control remoto (ROV, por sus siglas en inglés), como el que utilizan las compañías petrolíferas y de telecomunicaciones. Posee un brazo que contiene herramientas de perforación y hace cortes que le permiten recolectar muestras de rocas del fondo del océano. Hasta ahora la perforación ha sido exploratoria, pero las expectativas son buenas. Los depósitos

de cobre en minas terrestres, como las de los Andes, contienen menos de 1% de ese mineral y son de acceso difícil y caro: hay que remover la cima de enormes montañas y extensas áreas de tierra. David Heydon, director de Nautilus, dice que las muestras submarinas de su empresa contienen 10% de cobre.

Durante años se supo de la presencia de estos ricos depósitos,

dice Steven Scott, geólogo de la Universidad de Toronto. Scott ha investigado la geología submarina desde los años ochentas y, en los noventa, fue uno de los descubridores del depósito que explora Nautilus. Entonces, ¿por qué ha tardado tanto tiempo emprender la explotación comercial de los depósitos? Heydon señala que la tecnología ROV es muy reciente. Tarde o temprano

espera utilizar ROV cortadores de rocas que recorrerán el lecho marino moliendo minerales y enviándolos a la superficie por medio de un tubo, a un ritmo de 400 toneladas por hora. También podrían extraerse grandes depósitos usando aire comprimido.

Todo esto puede hacerse, piensa Heydon, por casi la mitad de lo que cuesta abrir una nueva mina terrestre. El año pasado, Nautilus gastó más de 12 mdd en exploración, y Scott dice que una prueba de perforación encontró depósitos a 19 metros de profundidad. A diferencia de los nódulos de manganeso, que son como pelotas de golf dispersas en el fondo del mar, estos depósitos se hallan en pequeñas zonas alrededor de conductos hidrotermales inactivos. La concentración de los depósitos podría hacer que la minería submarina sea altamente eficiente.

Sin embargo, Nautilus y Neptune deben aún superar las preocupaciones por el daño ambiental. Scott argumenta que la minería submarina será mucho menos dañina para el ambiente que la terrestre: no habrá montones de rocas desperdiciadas, ya que los depósitos están directamente sobre el lecho del mar. Y mientras la industria petrolera coloca tuberías bajo el agua, la minería no dejaría ninguna estructura permanente. Pero habrá que convencer a los gobiernos de la validez de estos argumentos antes de que las perforaciones puedan comenzar.

FUENTE: EIU



El sueño de los investigadores de extraer la riqueza mineral del fondo del mar comienza a hacerse realidad

En 1995 se obtuvieron las primeras pruebas de que los chips de ADN podían utilizarse para analizar la actividad de los genes. En Stanford, los doctores Brown y Shalon buscaban un experimento que pudiera poner a prueba los arreglos cultivados en casa. Se asociaron con otro laboratorio de Stanford, el cual trataba de medir la actividad de los genes de la planta *Arabidopsis thaliana*, un tipo de planta de mostaza que se usa con frecuencia como organismo modelo en biología vegetal. Dicho estudio, el cual midió la actividad de 45 genes y apareció en *Science*, reveló diferencias ampliamente diseminadas en la actividad de los genes entre el tejido de las raíces y el de las hojas. El artículo despertó gran interés en el uso de microarreglos (o micromatrices) para medir la actividad de los genes, lo cual ayudó al doctor Shalon a atraer clientes para Synteni, su compañía de reciente creación, la cual entre sus servicios ofrecía el de análisis de la actividad de genes.

Affymetrix empezó a vender sus primeros arreglos o matrices (gene-expression arrays) a mediados de la década de 1990. La mayoría se envió a compañías farmacéuticas y a colaboradores científicos. Otros investigadores

reclamaron también los chips. Pero la compañía no contaba con la capacidad de manufactura necesaria para satisfacer la demanda. Aun más, los chips no eran baratos: cada uno costaba varios miles de dólares. Dicha cifra no incluía el equipo necesario, con un costo de 175 mil dólares, para producir y analizar resultados.

Para ayudar a otros científicos a ganar acceso a la tecnología, el doctor DeRisi, entonces pasante en el laboratorio del doctor Brown, subió información detallada a la Internet, donde explicaba cómo fabricar matrices en casa. Muchos científicos empezaron a construir sus propios equipos con un costo de 25 mil dólares.

Para finales de los años noventa los chips de ADN, comerciales o de fabricación casera, se habían convertido en algo común en los laboratorios de investigación. Una serie de estudios habían demostrado su importancia, entre ellos el primer experimento de actividad genética del genoma completo en 1997, para el cual el laboratorio del doctor Brown imprimió más de 100 chips, cada uno con pruebas ADN del genoma de levadura entero, para analizar y comparar la actividad genética en condiciones diversas. En 1999 el periódico *Nature Genetics* dedicó un número especial a las micromatrices de ADN.

Mientras tanto, los progresos para descubrir la secuencia del genoma humano generaban enorme entusiasmo en la industria de la biociencia. Las acciones de las empresas que se involucraron en el proyecto o se beneficiaron de él subieron de precio. La burbuja del genoma, como algunos la llamaron, afectó a la industria de micromatrices. Las empresas, sobre todo Affymetrix, obtuvieron ganancias de la producción en serie de chips que podían probar conjuntos más grandes e incluyentes de genes. Esto alentó a otras a entrar en el mercado. Pero Affymetrix, que había dominado la industria desde el primer día, no estaba dispuesta a dejar fácilmente su supremacía. Cuando Incyte Genomics, entonces una empresa de bioinformática con sede en Palo Alto, California, adquirió Synteni por 90 mdd en 1997, Affymetrix inmediatamente demandó a Incyte por violación de patentes.

En 2004 Affymetrix emprendió otra demanda, esta vez contra Illumina, alegando que la empresa había violado varias de sus patentes, aun cuando muchos en el sector ven la plataforma de microesferas de Illumina muy diferente de la de Affymetrix. A principios de este año, Illumina tomó represalias al contrademandar a Affymetrix por "con-

ducta inequitativa por cada patente, violaciones a las leyes antimonopolio y corrupción". La batalla continúa.

Ahora que la tecnología de micromatrices se ha robustecido, no hay razón para que los científicos las elaboren en casa. Los precios han bajado gracias a volúmenes más altos, competencia en el mercado y mejores técnicas de fabricación. A mediados de los años noventa menos de 10% de los chips Affymetrix aprobaban sus procedimientos internos de control de calidad; hoy, cerca de 100% lo hacen. Por otra parte, se pueden conseguir muchos tipos más de chips, incluso los que abarcan el genoma humano completo.

### Chips en todas partes

Un campo que se ha beneficiado en particular del análisis de micromatrices es la investigación oncológica. En 1999, Todd Golub, quien entonces estaba en el Instituto Whitehead de Investigación Biomédica de Cambridge, Massachusetts, y sus colegas publicaron un artículo que por primera vez clasificó los cánceres con base en sus perfiles de expresión genética o "firmas", distinguiendo así leucemias que —bajo el microscopio— podrían parecer iguales. A partir de entonces los investigadores han

identificado tantas firmas genéticas que en el futuro se podrían clasificar los cánceres con exactitud, identificar los mejores tratamientos y hasta predecir qué tan eficaces serán.

A la vanguardia de la utilización de diagnósticos basados en micromatrices está Roche, que tiene varias pruebas de cáncer en desarrollo clínico que utilizan la plataforma AmpliChip. Una de ellas podrá distinguir unos 20 subtipos de leucemia, y otra indicará mutaciones en el gene p53, que pueden afectar el pronóstico de un paciente de cáncer.

Las micromatrices ya han tenido impacto fundamental en la investigación biológica, pero apenas se comienza a aprovechar su potencial médico. "Nos han permitido hacer algo que no era posible", afirma el doctor Koch: "indagar la biología que subyace en la enfermedad humana sin saber nada de ella". En tanto los resultados de las micromatrices se cotejan y perfeccionan, muchos creen que poseen el potencial de transformar la medicina al proporcionar atención clínica mucho más precisa. "Estamos al principio de diagnósticos y terapias basadas en el genoma", manifiesta el doctor DeRisi. Eso significa que las micromatrices tendrán una larga vida por delante.

FUENTE: EIU

