

ESDELIBRO 2010

LLEGA EL BIOCHIP

Mas vale prevenir...

Paula Miramón
Aurea Mora
Leticia Pérez

2010

IES SIERRA DE SAN QUÍLEZ (BINÉFAR-HUESCA)

ÍNDICE

1- Introducción

2- Aplicaciones presentes y futuras de los biochips

3- Aplicaciones clínicas: el diagnóstico precoz

4- El uso de biochips en España

5- Conclusiones

6- Bibliografía

7- Anexos

-Encuesta

-Aspectos bioéticos y opiniones personales

-Antecedentes históricos

1-INTRODUCCIÓN.

Los biochips son dispositivos de pequeño tamaño cuyo funcionamiento se fundamenta en la inmovilización de material biológico, de ahí la raíz “bio”, de forma ordenada sobre un soporte sólido de vidrio, plástico o silicio. El objetivo es obtener información acerca del material genético; para ello se realiza una prueba de afinidad entre el material de muestra, llamado blanco o diana, y el material inmovilizado, denominado sonda, que puede estar formado de ADN, ARN o proteínas.

Los biochips tienen una elevada densidad de integración ya que están divididos en un gran número de pequeñas casillas, llegan incluso a los cientos de miles, que se utilizan como tubos de ensayo en los que se produce una reacción. En cada casilla del biochip se encuentra una cadena de una secuencia conocida corta de ADN o ARN, denominada oligonucleótido. El oligonucleótido puede corresponderse a una sección del gen que se va a estudiar o a mutaciones de este.

Antes de poner en contacto la muestra de ADN, ARN o proteínas con la sonda se realiza el marcaje de la muestra, que permite la posterior detección en el proceso de revelado de los puntos donde se ha producido la hibridación. Hay varios tipos de marcadores que se utilizan comúnmente, tales como marcaje radioactivo, quimioluminiscencia o los más comunes, los marcadores fluorescentes.

Cuando se pone en contacto la sonda con la muestra de un paciente o de un experimento, previamente purificada para evitar falsos resultados, tan solo las cadenas complementarias a las de la sonda se hibridan, es decir, se complementan. Tras la hibridación, se realiza el lavado del biochip para eliminar las interacciones inestables entre la muestra y la sonda o la superficie sólida del biochip.

El siguiente paso consiste en el revelado, para detectar dónde se ha producido hibridación. Hay varias técnicas, dependiendo del tipo de marcador de la muestra: la utilización de isótopos radioactivos o, en el caso de los marcadores fluorescentes, se utilizan escáneres láser que leen el patrón de luz y es interpretado con un ordenador.

Gracias a esta técnica se ha conseguido analizar en un único chip todas las posibilidades de mutación de un gen debido a la gran miniaturización de este sistema. También se ha logrado obtener información de muchos genes en un único experimento, de modo que

se puede conocer cuáles son aquellos implicados en el desarrollo de determinadas enfermedades al comparar la expresión de genes entre personas sanas y enfermos, posibilitando su visión en conjunto, y de este modo se consigue crear patrones globales de expresión génica a un determinado pronóstico respecto a la enfermedad. De forma individual, se puede obtener información acerca de cuáles son las mutaciones que un paciente tiene en sus genes, o aquellos genes que se están expresando en una situación determinada, para conocer la predisposición de esa persona a padecer una enfermedad o incluso comprobar cuál es el medicamento más adecuado para esa persona y calcular su dosis.

La nomenclatura utilizada para referirse a los biochips es variada; hay términos más específicos como: “Microarrays de ADN”, “ARN chip”, “chips de oligonucleótidos”, “micromatrices de ADN”..., aunque también se utilizan otros términos comerciales que dependen de las empresas que los suministran: “GeneChip”, “MassArray”, etc.

2- APLICACIONES ACTUALES Y FUTURAS DE LOS BIOCHIPS.

En la actualidad el término biochip está tratando de encontrar un significado correcto en el ámbito científico tecnológico ya que, en algunas ocasiones, con él se designan instrumentos con diversas aplicaciones en campos biológicos o informáticos, como la biocomputación, los biodispositivos y la biología molecular.

Como biodispositivo encontraríamos aquellas aplicaciones de dispositivos electrónicos en los seres vivos como los implantes de chips para controlar los temblores en la enfermedad de Parkinson o los implantes cocleares. En la biocomputación, al contrario que en el caso anterior, se utilizan sustancias biológicas con la finalidad de desarrollar un nuevo hardware para procesos computacionales, como por ejemplo las memorias basadas en conformaciones proteicas y la computación con ADN.

En cuanto a la biología molecular, el término biochip se asigna a aquellos dispositivos de pequeño tamaño que contienen material biológico y que son empleados para la obtención de información biológica.

Los biochips de ADN están provocando una auténtica revolución que conduce directamente a la medicina personalizada. En el espacio de una uña, por ejemplo, se

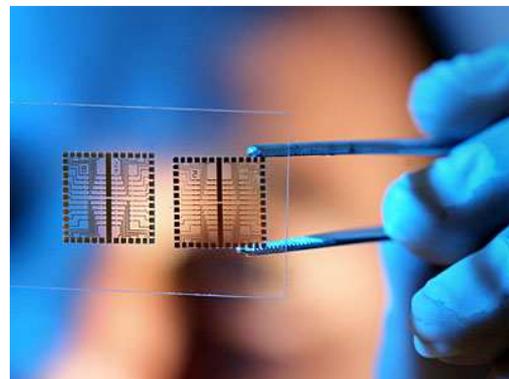
pueden realizar simultáneamente cientos de miles de test genéticos para ayudar a mejorar los diagnósticos e individualizar los tratamientos.

La clave de estas pruebas genéticas es “interrogar” al ADN, la molécula que contiene cifrada todas las instrucciones de funcionamiento de un individuo y que es diferente en cada persona. En esta frase, escrita únicamente con cuatro letras (A, T, C, G) y que ocupa algo así como 1,5 millones de páginas, está la respuesta a cuestiones como si uno es más o menos susceptible a la diabetes o a la calvicie, si responde mejor o peor a un determinado tratamiento, o si tiene mayor o menor propensión a la adicción o a sufrir una depresión.

El cambio de una sola letra puede tener consecuencias funestas, aunque a menudo no ocurre absolutamente nada. El reto consiste en identificar las pequeñas o enormes variaciones y saber sus consecuencias.

“Toda condición, ya sea normal o patológica, puede dar lugar a cambios de expresión génica y, por tanto, es susceptible de ser estudiada con esta herramienta” explica Lauro Sumoy, responsable de la Unidad de Microarrays del Centro de Regulación Genómica de Barcelona. “De hecho, los microarrays se han utilizado para investigar los genes de todo tipo de enfermedades.”

Se puede diseñar un biochip que contenga, por ejemplo, todos los genes sospechosos de estar relacionados con el cáncer y luego hacer la prueba con infinidad de muestras de tumores para conocer qué genes están activos en cada tipo de tumor. Por ello, los microarrays son una técnica ideal para descifrar la huella genética de un tumor, esto es, identificar qué genes están activados en ese tumor.



Si se dispone de una huella genética más o menos aproximada, es posible después predecir su evolución y orientar mejor el tratamiento. Pero esto no es nada sencillo ya que pueden estar implicados cientos de genes de los 22.000 a 23.000 que tiene el genoma humano. Un ejemplo del uso de los biochips como diagnóstico precoz de enfermedades lo aportan investigadores del departamento de Energía del Laboratorio

Nacional de Argonne, en Estados Unidos, que han desarrollado un biochip que puede salvar vidas, ya que permite el diagnóstico de ciertos tipos de cáncer antes de que se manifiesten.

Consiste en un dispositivo de un centímetro por un centímetro que incluye varias docenas y cientos de pequeñas gotas, y éstas a su vez contienen una única proteína, anticuerpo o ácido nucleico que se une a una secuencia particular de ADN o antígeno.

Un tumor, ya en sus fases más tempranas, puede cambiar proteínas que encuentre en su recorrido por los vasos sanguíneos. Esas proteínas disparan el sistema inmunológico produciendo anticuerpos. “Los anticuerpos son los guardianes de lo que ocurre en el cuerpo”, dice Tim Barden, presidente de Eprogen Inc, empresa que registró la tecnología de este biochip.

Si una célula cancerosa produce proteínas anormales, es probable que el paciente tenga un perfil de anticuerpos distinto al de una persona sana. Pueden buscarse similitudes y diferencias en los perfiles de anticuerpos para encontrar pistas que ofrezcan indicadores tempranos de enfermedad.

En su búsqueda de indicadores de cáncer, Eprogen utiliza un proceso que clasifica miles de proteínas diferentes procedentes de células cancerosas, según su carga eléctrica y su hidrofobicidad (rechazo al agua). Este proceso crea 960 fracciones de proteínas que se colocan en un solo biochip.

Los científicos de Eprogen prueban en ese momento el dispositivo con suero o plasma conocido de autoanticuerpos producidos por el sistema inmune de pacientes con cáncer. Utilizando esos anticuerpos como herramienta de diagnóstico, los médicos podrán desarrollar tratamientos basados en el perfil personal de los anticuerpos.

El cáncer de mama es quizá el tumor para el que existen biochips más fiables para predecir su evolución. En otros tipos de cáncer, como el de colon y algunos linfomas y leucemias, hay también varios biochips con diferentes huellas genéticas para caracterizar el tumor y predecir su evolución.

Asimismo, hay otras compañías que han desarrollado biochips para detectar otros tipos de trastornos. Es el caso de Akonni Biosistemas, cuyos dispositivos permiten, por ejemplo, diagnosticar enfermedades de las vías respiratorias superiores, discriminando

si es viral o bacteriana. Este biochip calcula, en solamente 30 minutos, la posibilidad estadística de cada posible infección, y lo hace con una gran precisión y confiabilidad.

Actualmente también se ha desarrollado un biochip que, a partir de una muestra de saliva, es capaz de detectar si un paciente está sufriendo un paro cardíaco o cuenta con un alto riesgo de padecerlo. Los expertos colocan una muestra del paciente en una tarjeta con distintos orificios y provista de un nano-biochip. A continuación, este dispositivo se introduce en un aparato donde se lleva a cabo todo el análisis. El sistema se basa principalmente en cuatro de las 32 proteínas que los científicos relacionan con el riesgo de sufrir un ataque al corazón. Cada uno de estos biomarcadores se ilumina con un color distinto, gracias a unos tintes fluorescentes, para así facilitar su lectura. Dependiendo de las cifras que se obtengan se concluye si el paciente está sufriendo un infarto o no.

En general, los biochips de expresión genética, es decir, los que detectan la activación de ciertos genes, son una herramienta excelente para la investigación; sobre todo, los de ‘alta densidad’, que nos aportan una enorme cantidad de información. Sin embargo, estos biochips de expresión genética apenas están introducidos en la práctica clínica o lo están de forma muy restringida y para grupos de pacientes muy concretos.

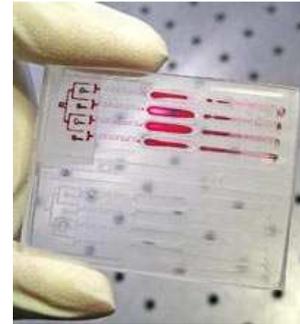
Donde sí está mucho más introducida la tecnología de los microarrays es en el diagnóstico de enfermedades hereditarias o de mutaciones que se asocian con algunas patologías. Pero para ello se utilizan otro tipo de micromatrices, los denominados microarrays de genotipado, que no miden el nivel de expresión de los genes, sino que identifican las posibles variaciones en la secuencia genética respecto a un patrón.

Esta técnica se llama hibridación genómica comparada con microarrays (CGH) y permite descubrir desde variaciones en el número de copias (copy number variation o CNV) de ciertas secuencias o genes, ya sean duplicaciones o pérdidas, hasta cambios en un solo nucleótido (una de las letras A, T, C o G) de la secuencia genética, lo que se denominan SNP (single nucleotide polimorfismo).

Las pérdidas o duplicaciones pueden oscilar desde una hasta varios millones de pares de bases (las bases A, G, C y T son la parte principal de los nucleótidos), según Lauro Sumoy, de tal manera que “hasta el 10% del genoma de una persona puede ser diferente”.

Los cambios en el número de copias o en la colocación de estos bloques de nucleótidos se asocian muy a menudo con enfermedades. Y, aunque no se conocen ni mucho menos todas las posibles variantes o mutaciones, las que ya se conocen pueden ser identificadas con estos biochips de genotipado.

Los biochips están sustituyendo paulatinamente a las pruebas genéticas clásicas que se hacían y todavía se utilizan en medicina forense y en el diagnóstico prenatal, permitiendo de esta manera la detección de mayor número de anomalías en menor tiempo. Sin embargo, los biochips no se han generalizado todavía en la práctica clínica, entre otras cosas porque antes es necesario demostrar en ensayos clínicos que funcionan y que son beneficiosos para los pacientes.



Biochip de diagnóstico prenatal

La fiabilidad de estas pruebas genéticas no está en entredicho por la información genética individual obtenida, sino por la interpretación de los resultados. ‘Hoy por hoy no es muy fiable lo que se pueda predecir a partir de los resultados de las pruebas’, afirma Lauro Sumoy. Aún con todo, el desarrollo de estas tecnologías ha sido enorme, sobre todo en esta última década y ha conducido a una gran diversificación en las soluciones tecnológicas y a la aparición de numerosas compañías en el sector. Esta diversidad ha permitido que se hayan desarrollado chips que inmovilizan desde ácidos nucleicos hasta tejidos, pasando por proteínas.

Esta diversificación de soluciones tecnológicas ha permitido la diferenciación de los biochips en dos grandes grupos:

- 1) Biochips “comerciales”: son aquellos biochips diseñados por empresas que inmovilizan el material genético de la superficie del chip y lo fabrican en grandes cantidades que llegan a los investigadores listos para su empleo.
- 2) Biochips “personalizados” o “home-made-chips”. Son aquellos biochips diseñados y fabricados por los propios investigadores en sus laboratorios. Con esta finalidad se han desarrollado y comercializado unos robots capaces de recoger y depositar sobre la superficie del chip el material biológico a inmovilizar.

Los biochips ofrecen grandes ventajas gracias a su alto rendimiento y capacidad, la baja relación entre coste y eficacia y la alta especificidad y sensibilidad. Sin embargo, el desarrollo de esta tecnología acaba de empezar y su verdadera utilidad se pondrá de manifiesto en el futuro. De esta manera, la tecnología de los biochips ya presenta numerosas perspectivas y diferentes aplicaciones, sobre todo en cuanto a aplicaciones sanitarias, biocomputación y biodispositivos.

3- APLICACIONES CLÍNICAS: DIAGNÓSTICO PRECOZ.

Los biochips presentan numerosas aplicaciones sanitarias. A través de ellos podemos conocer el genoma de cada individuo, detectar mutaciones, dianas terapéuticas, y de esta forma establecer un diagnóstico mucho más seguro basado en la genética.

Por un lado, los biochips ofrecen la posibilidad de ejercer una medicina más personalizada en función de las particularidades genéticas de cada paciente, ayudando a seleccionar en tratamiento más idóneo y más eficaz. Por otro lado, en un futuro se podrá desarrollar una medicina preventiva en la que se puedan tratar enfermedades registradas en el ADN antes de que aparezcan los primeros síntomas.

Las aplicaciones en el campo de la salud que ya existen y que se esperan desarrollar más en un futuro son las siguientes:

1) Monitorización de la expresión de distintos genes: Es la cuantificación simultánea de la expresión de un número elevado de genes, que permite comprobar su patrón de expresión, comparando su actividad en un tejido sano y otro enfermo.

2) Detección de mutaciones: Permite comparar las diferencias de secuencia entre genes normales y genes que presentan alguna mutación relacionada con alguna enfermedad.

Esta aplicación es importante y muy práctica en el estudio de tumores cancerígenos que se forman a causa de mutaciones en una sola célula que provocan que esta proliferen de forma descontrolada. Si conocemos la combinación de estas mutaciones y cómo afectan al desarrollo del tumor determinado, podremos predecir si el paciente responderá mejor a un fármaco u a otro, siendo una herramienta muy útil para determinar el tratamiento más efectivo contra los tumores.

3) Diagnóstico clínico: Los biochips se pueden emplear para la detección de determinados microorganismos patógenos, y permiten su rápida identificación a través de los marcadores genéticos con la finalidad de estudiar los mecanismos de resistencia a los antibióticos, identificación de cepas, de nuevas dianas génicas con valor terapéutico y desarrollo de medidas preventivas frente a determinadas enfermedades infecciosas.

4) Cribado y toxicología de fármacos: En este campo el empleo de biochips permite analizar de forma rápida los cambios de expresión que se dan durante la administración de un fármaco, así como la localización de nuevas posibles dianas terapéuticas y los efectos asociados al fármaco.

5) Seguimiento terapéutico: Estos dispositivos también permiten analizar los rasgos genéticos que pueden tener incidencia en la respuesta a una determinada terapia. Cada individuo responde de forma distinta a una determinada terapia basada en un fármaco, dando lugar a diferentes reacciones adversas. El análisis genómico de cada individuo permitirá analizar cuáles son los fármacos más óptimos para una terapia exitosa. Son fármacos hechos a medida para el paciente, y es lo que se denomina farmacogenómica.

6) Medicina preventiva: Con los biochips se pueden realizar estudios de “epidemiología genética”. Esto quiere decir que el conocimiento de los rasgos genéticos de determinadas poblaciones permitiría conocer la predisposición del paciente a sufrir determinadas enfermedades, incluso antes de que aparezcan síntomas, permitiendo así una medicina preventiva más eficaz.

En este campo de la medicina, cabe destacar la meta de la obtención de vacunas contra tumores cancerígenos, basada en la reparación de genes defectuosos o alterados, que persiguen los investigadores que hacen uso de las tecnologías más avanzadas en el campo de la biomedicina. Como se ha dicho antes, la aplicación de los biochips hace posible una atención clínica hecha a la medida de cada paciente, ya que el tratamiento se administra en función de las características genéticas de cada individuo. De esta manera cabe la posibilidad en un futuro de elaborar fármacos capaces de curar enfermedades gracias a la identificación previa de genes relacionados con determinadas dolencias. Por ejemplo, el melanoma es un tipo de tumor que presenta menos dificultades a la hora de ser abordado mediante una vacuna génica, pues es más fácil encontrar la diana terapéutica gracias a los biochips. La industria farmacéutica es la más interesada en conseguir fármacos a través del conocimiento de los genes responsables de las

enfermedades, puesto que conociendo de antemano la diana terapéutica los costes se abaratan.

Por otro lado aparece el caso del diagnóstico prenatal, en el cual se buscan alteraciones que indiquen alguna patología o malformación en las células del feto. En las pruebas prenatales actuales se detectan anomalías diversas que afectan a un gen o a grandes fragmentos de cromosomas, pero la tecnología de los biochips nos permite detectar un mayor número de anomalías en un tiempo mucho menor, obteniéndose resultados en 3 o 4 días. El objetivo futuro es que en uno o dos años se extienda el uso de biochips en el diagnóstico prenatal, provocando una sustitución progresiva del estudio cromosómico; en USA se han empezado a usar biochips similares y hay estudios piloto en otros países europeos, pero hoy en día el diagnóstico genético solo se emplea en embriones obtenidos por fecundación *in vitro* para descartar enfermedades hereditarias antes de implantarlos en el útero.

De esta manera, los biochips aparecen como una herramienta futura fundamental en el mundo de la biología humana y en general en el mundo de la medicina, y la posibilidad del diseño de nuevos fármacos y del diagnóstico genético ya ha despertado el interés de numerosas industrias en la fabricación de biochips.

4- EL USO DE BIOCHIPS EN ESPAÑA.

En cuanto a la situación de este campo de la biotecnología en España, pese a que se unió con retraso a las investigaciones, se están desarrollando nuevos biochips fabricados por instituciones de nuestro país y ya hay algunos que se comercializan o pueden encontrarse en hospitales. Los biochips en los que más se centran las nuevas investigaciones son aquellos que tratan de diagnosticar enfermedades cardiovasculares o cáncer.

Uno de los ejemplos de biochips desarrollados en España es el Lipochip, en el año 2004, que fue investigado con fin de detectar la enfermedad de la hipercolesterolemia familiar. Esta enfermedad hereditaria es sufrida en nuestro país por más de un millón y medio de personas, de las cuales 800.000 sufren la variante más grave que hace que tengan un riesgo de mortalidad coronario entre cuatro y cinco veces mayor de lo normal, acortando su esperanza de vida. La investigación pudo llevarse a cabo gracias a los conocimientos sobre las mutaciones causantes de esta enfermedad, 600 en todo el

mundo, de las cuales 66 de las descubiertas en España se dan solo en este país. El Lipochip fue desarrollado por investigadores del Instituto de Salud Carlos III, y se ha convertido en el primer biochip del mundo dedicado al estudio de esta enfermedad, que permitirá abaratar y acelerar su detección. Este biochip se comenzó a aplicar en diez hospitales de España, y desde entonces se han detectado casi tres mil nuevos casos de esta enfermedad en personas de gran variedad de edades, pero gracias a el rápido diagnóstico se puede determinar un tratamiento más eficaz para prevenir esta enfermedad y aumentar la esperanza de vida de los pacientes, en algunos casos en veinte años.

En el año 2007, científicos de la compañía española Gendiag desarrollaron un biochip que permitirá predecir la muerte súbita, responsable de más de 300.000 fallecimientos en Europa cada año. Se conocen aproximadamente mil quinientas mutaciones, ubicadas en 50 genes, que están asociadas con síndromes arrítmicos y cardiomiopatías.

Otro ejemplo es el IBDChip, que permite actuar y predecir más eficazmente las enfermedades inflamatorias intestinales. Fue desarrollado por un grupo de investigadores del Hospital Clínico de Barcelona, encabezados por Miquel Sans; es capaz de identificar los 61 genes que tienen más influencia en el desarrollo de dolencias de este tipo. Pese a que este biochip ya se encuentra disponible en nuestro país, todavía se están haciendo análisis más detallados de su eficacia con varios miles de pacientes para conocer con mayor exactitud la información que proporciona.

Sin duda uno de los casos de más renombre en cuanto a la investigación de biochips en España se centra en el desarrollo del Oncochip, capaz de detectar todos los genes, cerca de 9.000, sospechosos de estar relacionados con el cáncer para luego hacer la prueba con muestras de tumores y así comprobar los



genes activos en cada tipo de tumor. El Oncochip fue desarrollado durante cinco años, desde 2001, por en Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), dirigido por Miguel Ángel Piris. Además de Oncochips, el CNIO también ha desarrollado

biochips más específicos que estudian tumores concretos como linfomas, cáncer de mama, etc., que se encuentran en fase experimental.

Pero otra de las características de la investigación en el CNIO es que es el primer centro español de investigación que experimenta con Oncochips de fabricación propia. De todos modos, los Oncochips del CNIO son de segunda generación, es decir, analizan casos concretos; España no se pudo incorporar a la investigación de biochips de primera generación, que estudian casos generales, ya que no existió inversión en genómica en nuestro país.

Las investigaciones sobre tumores también han sido realizadas por el Centro de Investigación del Cáncer en Salamanca, que inauguró en 2002 la Unidad de Investigación Genómica para investigar sobre biochips, con una inversión de tres millones de euros, de fondos de la Unión Europea.

Otra de las enfermedades que pueden ser diagnosticadas por biochips desarrollados en España es la fibromialgia y la fatiga crónica. Es denominado Fibrochip, y fue fabricado en 2007 por la compañía vasca Progenika Biopharma e investigado por los doctores Ferrán García, Joaquín Fernández y José Ignacio Lao, de distintos hospitales de España, con ayuda de otros trescientos médicos más. Gracias al Fibrochip se ha conseguido identificar a los pacientes que tienen una mayor probabilidad de desarrollar una forma agresiva de estas dos enfermedades y, además, aplicar un mejor tratamiento.

Otro hecho importante en el desarrollo de los biochips se halla en el desarrollo del primer biochip que incluye todos los genes de una bacteria desarrollado enteramente en España por científicos españoles. La bacteria se denomina *Pseudomonas putida*, causante de infecciones urinarias y biopesticida potencial. La aplicación de este biochip se centra en profundizar estudios de forma global, en analizar la expresión del genoma en distintas condiciones ambientales y entender cómo se regula la expresión de algunos genes.

Los casos más recientes son los biochips capaces de diagnosticar infertilidad en varones y de detectar anomalías en el feto. En cuanto a los primeros, finalizados en 2008, fueron investigados por el Instituto Valenciano de Infertilidad, y es capaz de detectar la alteración de determinados genes en los espermatozoides. La investigación ha recibido un premio otorgado por la Sociedad Americana de Andrología. En la investigación se

utilizaron muestras de 40 varones; y gracias al desarrollo de este biochip se ha sustituido el análisis gen a gen utilizado hasta ahora.

En cuanto al segundo caso, investigadores del Centro de Regulación Genómica y la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona han desarrollado un biochip para detectar anomalías en el feto que ofrece mayor resolución y rapidez que las pruebas actuales ya que detecta alteraciones que afectan a 50.000 bases mientras que las pruebas actuales tienen una resolución diez veces menor. El biochip incorpora todas las regiones del genoma que se conocen como implicadas en el desarrollo de alteraciones cromosómicas, que afectan al 3% de los fetos, y causan trastornos o patologías incurables o graves, como el síndrome de Dawn o la trisomía del cromosoma veintiuno. Este test genético sustituiría a la amniocentesis o la realización de biopsias para obtener células fetales de la placenta o del cordón umbilical y así poder hacer un estudio cromosómico llamado cariotipo, en el que se contabilizan los cromosomas y se estudia su estado y estructura. De todos modos, este biochip aún requiere algunas mejoras, como en la tecnología de separación de las células de la madre y la del feto, para que la prueba sea completamente fiable, además, de momento solo se ha utilizado en embriones fecundados *in Vitro*.

El objetivo común a todas las investigaciones es el desarrollo de técnicas para el diagnóstico precoz de enfermedades, para que puedan ser introducidas en nuestro Sistema Nacional de Salud lo antes posible. El deseo de muchos de los investigadores es que dentro de poco puedan encontrarse biochips a disposición de todas las consultas para predecir más fácilmente la agresividad de las dolencias y definir mejor su tratamiento y con más rapidez.

En cuanto a las inversiones o el fomento de estas investigaciones en nuestro país, sin duda han aumentado desde el comienzo de su desarrollo en el año 2000, cuando se criticó que el escaso presupuesto que España invertía en esa época era insuficiente. Uno de los mayores avances fue dado por el CNIO en ese mismo año, impulsado por Mariano Barbacid. Su iniciativa es que el CNIO inicie una política para facilitar la fabricación de biochips en España, y de este modo dotar de estas tecnologías a los hospitales. Estos no



Mariano Barbacid

tendrán que comprar los biochips a las multinacionales extranjeras, de modo que se reducirá su costo y el ahorro será considerable. Además, según la Fundación Genoma España, la biotecnología de nuestro país crece a un ritmo cuatro veces superior al de la media de la Unión Europea, así que España se sitúa tras Reino Unido, Alemania y Francia en la lista de producción de biotecnología. Según datos actuales, en torno al 10% de los diagnósticos genéticos se realizan en España mediante biochips, lo que nos indica que todavía falta mucho por desarrollar, pero esta tecnología ya ha sido introducida como instrumento para el diagnóstico de enfermedades, es decir, ha salido de los centros de investigación y ha sustituido paulatinamente a las pruebas genéticas clásicas (como el cariotipo), aunque todavía falta mayor fiabilidad de las pruebas.

Una de las críticas que ha recibido la dedicación a la investigación de estas tecnologías radica en la falta de especialistas en genética, aunque este no es el único problema: en 2003 ya fueron criticados algunos aspectos de estos proyectos de investigación: la escasez de financiación y de patentes, el difícil acceso a las tecnologías o plataformas que permiten el avance de esta ciencia, que tiene un coste altísimo y apenas alcanza para investigar unos pocos biochips. Otro de los problemas que derivan de esto es que con dotaciones tan bajas los científicos españoles a menudo se ven obligados a acudir a distintas fuentes, tanto dentro como fuera del país, que además tienen escasa o nula coordinación entre ellas. Cuando se introdujeron los biochips en España, su coste se situaba entre los ochocientos y mil euros, y tan solo seiscientas personas se sometieron al test genético en más de un año; ahora su coste se ha reducido considerablemente, hasta alcanzar casos como el de los Lipochip, cuyo coste es de 350 euros, aunque se debe tener en cuenta que la prueba es para toda la vida, no necesita repetirse.

Una de las causas por las que España tardó en incorporarse a esta investigación es debida a que no participó en la primera fase de investigación, ni tampoco en el descubrimiento del Genoma Humano, lo que provocó un retraso del país en este ámbito. De hecho, en 2001 tan solo siete centros españoles investigaban sobre biochips.

Pero estos datos han variado con el paso de los años, y esto se refleja en la creación de empresas españolas que comercializan biochips, como Ferrer inCode, Sabiobbi o Progenika Biopharma: la primera comercializa biochips para diagnosticar el riesgo a padecer una muerte súbita, el Cardiochip para detectar riesgos cardiovasculares y el Hematochip, que pronostica la leucemia linfocítica crónica y ajusta el tratamiento

médico; por otro lado, Sabiobbi comercializa el Agingchip, que analiza genes vinculados con enfermedades relacionadas con el envejecimiento, el Qualitychip, que orienta acerca de las pautas a seguir en relación con nuestros hábitos de vida para mejorar nuestra salud, y en Sportchip, que mide aquellos polimorfismos para valorar nuestro potencial de respuesta al entrenamiento físico; y por último, Progenika Biopharma comercializa el Fibrochip, que detecta el síndrome de fatiga crónica o la fibromialgia, el Bloodchip, que elimina el riesgo de las reacciones adversas debido a la incompatibilidad en grupos sanguíneos entre el donante y el receptor en transfusiones de sangre, y el Lipochip, que predice la enfermedad de la hipercolesterolemia familiar.

El avance de las investigaciones sobre biochips en España también se refleja en el plan de colaboración conjunta entre la empresa española Biotools y la china CapitalBio, la empresa tecnológica china con mayor crecimiento, con el que realizarán un intercambio de patentes y trabajarán unidas en el desarrollo de nuevas soluciones biotecnológicas. La empresa española aportará al proyecto una técnica de gelificación que permite detener las reacciones de ADN de forma más precisa que otros sistemas, y CapitalBio contribuirá con su maquinaria e instrumental. Tratarán de encontrar soluciones tecnológicas basadas en la biología molecular, como la creación de biochips para el diagnóstico de enfermedades, entre otras cosas.

En la actualidad se están realizando avances para incorporar los biochips en los diagnósticos de hospitales, pero todavía falta que el Ministerio de Sanidad defina claramente los criterios que debe cumplir un paciente para que la sanidad pública le pague el diagnóstico con el biochip. Una vez se haga esto, las comunidades autónomas podrán calcular el número de ciudadanos que los necesitan y así calcular el coste. También se han creado becas de investigación a proyectos sobre nuevos métodos de diagnóstico, entre ellos los biochips, para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento (rehabilitación, terapia, etc.) y así garantizar que la actividad investigadora y de transferencia de resultados de la investigación a la práctica en clínicas se lleva a cabo eficientemente.

Por último, cabe destacar el desarrollo del Programa de Diagnóstico Molecular que se está poniendo en marcha en el CNIO con las nuevas tecnologías de chips de ADN, dirigido por Miguel Ángel Piris. Este proyecto, pionero en España, se centra en la investigación del cáncer, y tratará de mejorar el diagnóstico de los pacientes de cáncer

para que pueda ser traspasado al Sistema Nacional de Salud. Esta investigación se llevará a cabo gracias a la Red Nacional de Bancos de Tumores y permitirá un desarrollo en la investigación del cáncer comparable al que se realiza en Estados Unidos u otros países de Europa. De momento se han unido al proyecto nueve hospitales y algunos centros asistenciales, que recogerán y almacenarán muestras para ponerlas en común a través de una red informática. Se espera conseguir una mayor cooperación en las investigaciones, además de proporcionar un importante beneficio para los propios pacientes, que podrán ser tratados con criterios clínicos más avanzados (como criterios predictivos que individualizarán el tratamiento para cada paciente).

5. CONCLUSIONES.

La opinión pública y la prensa.

La opinión pública, tanto internacional como española coincide y, en general, favorece la utilización de biochips ya que supone un gran avance en cuanto a su capacidad de diagnóstico precoz de enfermedades concretas y, por tanto, el desarrollo de tratamientos personalizados y eficaces. Pero no es aquí donde surge el debate, sino en el uso que se dé a los biochips, como dice el doctor Brena, *“El chip no es lo discutible, sino la finalidad y el uso que se le dé; habría que analizar en cada caso si es o no recomendable la utilización”*. Dentro de esta mayoría que acepta los biochips, hay personas que se muestran contrarias a la utilización de estos en el caso de que se trate de una enfermedad para la que no se conoce cura, ya que piensan que su conocimiento únicamente crea incertidumbre y angustia en el paciente. También favorecen el uso de los biochips desde edades tempranas ya que así se podrá educar de forma individualizada la dieta alimenticia y se evitarán los hábitos que favorezcan el desarrollo de las enfermedades a las que cada persona tenga predisposición. Asimismo, todos aquellos que tengan riesgo de padecer alguna de las patologías mencionadas se someterán a controles periódicos, serán objeto de estudio para detectar alteraciones precoces e iniciarán tratamientos farmacológicos para inhibir los mecanismos que puedan favorecer esas enfermedades. Sea cual sea el objetivo del uso de los biochips, la gran mayoría defiende que debe ser el paciente quien decida de forma libre y personal si quiere someterse a un test genético.

Pese a que todas estas personas se muestran de acuerdo con el uso de los biochips, también tienen en cuenta que trabajar con la información genética puede tener una serie de consecuencias ya que, según el resultado de las pruebas con biochips, se podrá discriminar a las personas en aspectos laborales (se ha hablado de la posibilidad de que las empresas contraten a la gente en función de su calidad genética), de seguros (se teme que las aseguradoras no suscriban pólizas con pacientes de riesgo) y judiciales, entre otros. Sobre este problema se ha realizado incluso una película, llamada “Gattaca”, en la que la sociedad se organiza según una selección genética extrema. En palabras del doctor Zaballos: *“Va a ser un debate inminente. La genética nos va a permitir saber si alguien va a desarrollar una enfermedad. Esa información, mal manejada, podría suponer un problema para la persona. Alguien tendrá que regular estos análisis”*. Por estos motivos de posible discriminación se pide la demarcación de una serie de normas que permitan que esta información sea completamente confidencial e individual y que sea accesible sólo a su portador o a personas que él mismo autorice.

Otra de las críticas que reciben los test genéticos realizados con biochips es que en la actualidad algunas compañías que los suministran comunican los resultados a través de páginas web. Se mantiene la opinión de que estos resultados deberían ser comunicados por un médico que aclarase al paciente la fiabilidad del test genético, para que no dé lugar a malentendidos o incertidumbres.

Los problemas.

Los biochips son un gran avance tecnológico y conllevan varias ventajas como el hecho de que no se precisa del manejo de radioactividad y por lo tanto no es necesario un plan especial para la gestión de los residuos como ocurre actualmente en muchos laboratorios de investigación. Sin embargo, también presentan una serie de limitaciones que hay que tener en cuenta como la estandarización de los procesos y la inversión inicial en las infraestructuras necesarias para llevar a cabo ensayos con biochips, que generan un coste muy elevado que todavía es de difícil amortización. Por esta razón no se financian demasiadas investigaciones en relación con los biochips.

La fiabilidad del uso de biochips se cumple en el 90% de los casos, pero siempre existe el riesgo de que falle el proceso, ya que el equipo necesario para trabajar con esta tecnología precisa de unas condiciones muy concretas:

-Es necesario enfriar las placas antes de analizar los resultados y en el momento adecuado, lo que conlleva uno de los gastos mayores.

- En el proceso se deben realizar un control de la humedad y la temperatura en el equipo.

Como es una tecnología que todavía está en proceso de desarrollo, no existe una gran demanda de biochips, pero a medida que se desarrolle y en consecuencia aumente la demanda, será más rentable financiar investigaciones.

El desarrollo de los biochips se ve frenado por la existencia de patentes, una de las maniobras más utilizadas por la mayoría de las compañías de biochips para la protección de sus productos. La implantación de una tecnología tan novedosa como son los biochips exige el diseño de una estrategia de posicionamiento en el mercado que sea competitiva respecto a posibles competidores. Todas las compañías prefieren centrarse en la protección de un método específico de análisis o investigación, para luego desarrollar a su alrededor un entorno de patentes relacionadas con ese método en particular. Algunos ejemplos de estas compañías son Nanogen, que posee varias patentes sobre el uso de biochips electrónicos, Hyseq, que pretende dominar el mercado de la hibridación con oligonucleótidos, y Affimetrix, quien ha dominado hasta el momento la idea original de chip de ADN.

De hecho, en la actualidad se están originando diversos pleitos legales entre diferentes compañías por considerar que se infringen derechos relativos a patentes y de propiedad industrial.

El hecho de que las compañías patenten sus descubrimientos hace que el coste de las investigaciones de los biochips sea todavía más elevado, ya que es necesario que las demás empresas paguen por su utilización. Esto crea una competitividad que no ayuda en el desarrollo de esta tecnología. Por ello consideramos que una de las medidas que se podría tomar para mejorar los resultados es que las compañías compartieran patentes, es decir, que colaboraran conjuntamente. En realidad, esto es lo que ha hecho la empresa española Biotools, que se ha asociado con la empresa china CapitalBio; Biotools aportará, como ya hemos dicho, una técnica de gelificación que permite detener las reacciones de ADN de forma más precisa que otros sistemas, y CapitalBio

contribuirá con su maquinaria. De esta forma trabajarán unidas y desarrollarán nuevas soluciones biotecnológicas.

Esta sería una medida muy eficaz, ya que muchas empresas, al carecer de suficientes recursos, podrían asociarse, y de esta manera ambas podrían avanzar con sus investigaciones. Esto sería una gran solución, sobre todo, cuando se trata de empresas pequeñas, incapaces de competir por sí solas con las grandes empresas como Affimetrix.

Las posibilidades.

Actualmente, las investigaciones de biochips, tanto en el ámbito internacional como en España, se centran en distintos aspectos, aunque la enfermedad que atrae más la atención de las investigaciones es el cáncer, junto con los tumores. Como ya hemos dicho antes, el objetivo de muchas investigaciones



actuales con biochips es que estos consigan diagnosticar los distintos tipos de cáncer con mayor fiabilidad y rapidez que las pruebas actuales, y que además permitan encontrar tratamientos personalizados para los pacientes que sean más eficientes.

Otro de los objetivos es el desarrollo de biochips que determinen el tipo exacto de virus que afecta a cada paciente. De este modo, junto con la información del perfil genético del paciente que también proporcionan los biochips, se pueden diseñar medicaciones personalizadas que combatan eficazmente al virus y evitar tratar al paciente con sustancias para las que el virus haya desarrollado resistencias. Uno de los virus sobre los que se está investigando más es el virus del SIDA.

Una de las investigaciones más recientes se centra en el estudio de biochips de proteínas. Estas permiten comprender cómo se desencadenan determinadas enfermedades, pero su estudio es complicado ya que, además de que la información se quintuplica en comparación con el ADN, también es necesario estudiar la forma tridimensional de las proteínas.

Pero los estudios no se centran únicamente en estos tres temas, sino que se han desarrollado multitud de biochips que analizan y predicen numerosas enfermedades

concretas, como la hipercolesterolemia familiar, fibromialgia, enfermedades en los fetos, muerte súbita, enfermedades respiratorias, etc.

Nuestra opinión es que las investigaciones hacen bien persiguiendo estos objetivos relacionados con el diagnóstico y la prevención de enfermedades gracias a los biochips, y es posible que si se siguen desarrollando de esta manera, estos dispositivos constituyan la base de la medicina en el futuro.

6- BIBLIOGRAFÍA.

<http://www.tecnicaindustrial.es/a/30y9400wc.pdf>

http://www.fisiotraining.com/analisisgeneticos_biochip.htm

<http://www.uned.es/psico-1-fundamentos-biologicos-conducta-I/tablon/articulos/biochips.htm>

http://es.wikipedia.org/wiki/Estudios_de_ciencia,_tecnolog%C3%ADa_y_sociedad

<http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/cts.htm>

<http://infobiochip.isciii.es/Textos/Introduccion/Antecedentes.htm>

http://www.tupublicas.com/docs/26-04-2004-45-diego_jp.doc#TENDENC

<http://www.tsc.urjc.es/recursos/PonenciasCursoVerano/05BiotecnologiayBioingenieriaa NivelNanometrico.pdf>

<http://www.monografias.com/trabajos/decada80/decada80.shtml?relacionados>

http://209.85.229.132/search?q=cache:o58AJb3y2GAJ:www.nuso.org/upload/articulos/2066_1.pdf+economia+estados+unidos+1989&hl=es&ct=clnk&cd=1&gl=es

http://www.ub.edu/stat/docencia/Biologia/introbioinformatica/MicroArrays/Microarrays_d_DNA.pdf+GENECHIP+ENTORNO&hl=es&ct=clnk&cd=2&gl=es

<http://www.solociencia.com/biologia/bioinformatica-biochips.htm>

http://www.iconocast.com/NewsS1_Files/A4SP7/News6.htm

http://www.conganat.org/SEIS/i_s/i_s25/i_s25_1.htm

http://www.vanguardia.com.mx/diario/noticia/salud/vidayarte/biochips_para_prevenir_y_curar_mejor/256450

http://www.elpais.com/articulo/tecnologia/Biochips/diagnosticar/cancer/elpeputec/20070524elpeputec_2/Tes

http://www.ratri.es/htm/noticia_detalle.php?IdNoticia=557

<http://axxon.com.ar/not/158/c-1580221.htm>

<http://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/254849.validaran-el-primer-biochip-en-europa.html>

<http://www.elperiodicoextremadura.com/noticias/noticia.asp?pkid=160181>

http://www.elpais.com/articulo/portada/Espana/crea/primer/biochip/detectar/mutacion/dispera/colesterol/elpepipri/20030711elpepipor_1/Tes

<http://profesional.medicinatv.com/reportajes/muestra.asp?id=1499>

<http://profesional.medicinatv.com/reportajes/muestra.asp?id=915>

http://www.vanguardia.com.mx/diario/noticia/salud/vidayarte/biochips_para_prevenir_y_curar_mejor/256450

<http://www.cnio.es/es/news/noticiascnio.asp?his=1&pag=4>

http://www.cnio.es/es/news/docs/oncochip_1.pdf

http://www.elpais.com/articulo/futuro/Centro/Investigacion/Cancer/abre/area/genomica/elpepusocfut/20020403elpepifut_3/Tes

<http://www.sedolor.es/noticia.php?id=1034>

<http://www.elpais.com/especiales/2000/genoma/noticias/aplicac/chips.html>

http://www.elpais.com/articulo/sociedad/grandes/investigadores/espanoles/piden/pacto/Estado/ciencia/elpepisoc/20031205elpepisoc_2/Tes

http://www.cooperativa.cl/prontus_not/site/artic/20080804/pags/20080804161527.html

<http://www.lavanguardia.es/lv24h/20071002/53398512399.html>

http://www.elcultural.es/version_papel/CIENCIA/6547/Mariano_Barbacid

<http://www.solociencia.com/noticias/0509/21134722.htm>

<http://www.solociencia.com/noticias/0705/24105344.htm>

http://www.elpais.com/articulo/Comunidad/Valenciana/Universidad/Valencia/crea/laboratorio/desarrollar/chips/ADN/encargo/elpepiespval/20010216elpval_29/Tes

http://www.elpais.com/articulo/sociedad/biochip/evitar/000/infartos/elpepisoc/20040125elpepisoc_1/Tes/

<http://estudiantes.medicinatv.com/reportajes/muestra.asp?id=2390>

http://www.acceso.com/display_release.html?id=35749

http://www.iconocast.com/NewsS1_Files/A8SD5/News1.htm

http://www.lanueva.com/edicion_impresa/nota/27/08/2008/88r097.html

<http://external.doyma.es/pdf/4/4v21n09a13038009pdf001.pdf>

<http://iibce.edu.uy/2000-08/index.html>

<http://waste.ideal.es/genomabiochip.htm>

<http://www.bioero.com/biomedicina/desarrollo-de-biochips-para-el-diagnostico-prenatal.html>

<http://www.mkm-pi.com/mkmpi.php?article3777>

<http://www.bioteecnologica.com/index.php?s=biochips>

<http://www.monografias.com/trabajos15/biochip/biochip2.shtml>

<http://www.uned.es/psico-1-fundamentos-biologicos-conducta-I/tablon/articulos/biochips.htm>

<http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202003/vol2%202003/tema07.htm>

<http://www.elmundo.es/especiales/2001/02/ciencia/genoma/abecedario.html>

<http://www.empresuchas.com/cientificos-desarrollan-un-biochip-genetico-capaz-de-predecir-la-muerte-subita/>

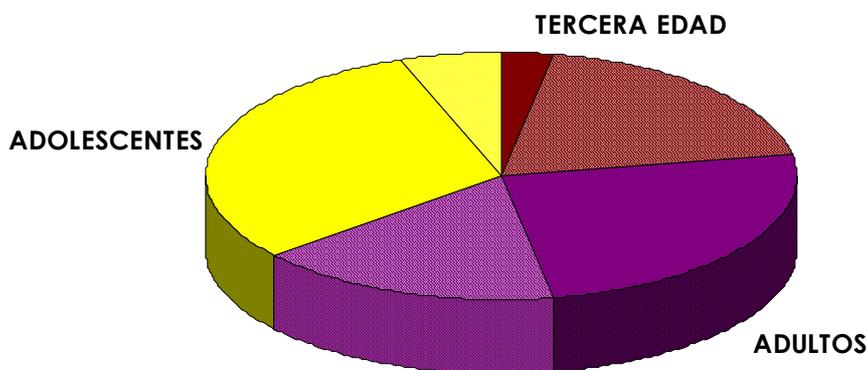
7- ANEXOS.

7.1- ENCUESTA

Hemos realizado una pequeña encuesta a varias personas de nuestro entorno, realizándoles la pregunta siguiente: Si hubiera un dispositivo que le permitiera conocer las enfermedades que padecerá en el futuro ¿le gustaría someterse a ese test? El resultado es el que sigue:

Rayado: No quieren.

Liso: Sí quieren.



En el caso de los adolescentes, la mayoría afirman que sí les gustaría conocer esas enfermedades y les parece un gran avance tecnológico, mientras que en el caso de la tercera edad ocurre todo lo contrario y la gran mayoría no querría someterse a ese test, quizás por la desconfianza que sienten hacia la ciencia. El caso de los adultos está más equilibrado. Casi todas las personas que han rechazado el test, tanto adolescentes, como adultos y ancianos, lo han hecho basándose fundamentalmente en la idea de que no quieren conocer las enfermedades incurables que pueden desarrollar en el futuro porque les ocasiona angustia.

Las noticias más recientes publicadas en los periódicos importantes españoles en relación con los biochips son escasas, sin haber ninguna de este año, y muy pocas del año pasado.

La noticia más reciente encontrada es del periódico ABC, del día 25-8-2008 y trata sobre la segunda generación de los biochips de proteínas. Dice que investigadores del Biocentro Interdisciplinar y de la Escuela de Química de Manchester han desarrollado un nuevo método, potente, rápido y económico, para el diseño y la elaboración orgánica de biochips de proteínas, que dará lugar a una «segunda generación» de estos eficaces marcadores de enfermedades potenciando su versatilidad y su rapidez con el fin de abrir la puerta al descubrimiento de nuevos fármacos.

El problema de los biochips de proteínas es que en un elevado número de casos los investigadores no consiguen pegar las proteínas en el orden o con la orientación deseada, lo que los vuelve ineficaces y provoca que su desarrollo sea más lento. Los investigadores han desarrollado por «ingeniería de proteínas» un método de adherencia especial que permite fijar sobre la superficie del biochip un elevado número de proteínas, que pueden ser varios miles, en lugares específicos predeterminados para su posterior identificación por escaneo u observación al microscopio.

Las grandes ventajas de este nuevo método es que, al contrario que en las técnicas hasta ahora existentes, no requiere una modificación química previa de las proteínas antes de ser adheridas a la superficie, lo que puede enmascarar los resultados, y además el proceso de «pegado» de las proteínas sobre la superficie es rápido y preciso. Otras ventajas son la fiabilidad que aporta en la detección de las series de proteínas, la reducción de los costes de elaboración y el gran volumen de datos que puede recolectar de forma simultánea.

Por antigüedad, a esta noticia le sigue una publicada en el periódico digital www.20minutos.es el 04-08-2008 que habla sobre una nueva técnica que se ha desarrollado en el Instituto Valenciano de Infertilidad basada en la bioinformática y que consiste en la localización mediante biochips de unos determinados genes en los espermatozoides que permite diagnosticar la infertilidad en varones con mayor precisión.

Sandra García, Marcos Meseguer y Nicolás Garrido fueron los encargados de desarrollar los llamados biochips de semen, que contienen un modelo de semen efectivo y sano sobre el que comparar el que no logra fecundar para saber dónde está el problema genético del espermatozoide. El artículo destaca la importancia del chip para

aportar indicios para el diseño de nuevas terapias y explica que para el desarrollo de la nueva técnica han sido necesarios los avances en materia de biología molecular como los biochips o chips de ADN, que ya han sustituido el análisis gen a gen que se utilizaba hasta ahora. La investigación de IVI ha sido ya reconocida con su publicación en la revista norteamericana *Fertility and Sterility* y con un premio otorgado por la Sociedad Americana de Andrología.

7.2- ASPECTOS BIOÉTICOS Y OPINIÓN PERSONAL

El avance científico que presentan los biochips, al igual que todos los que se han dado a lo largo de la historia, da lugar al planteamiento de numerosas cuestiones en el ámbito legal, ético y social, puesto que constituye un cambio paradigmático que repercutirá en nuestra sociedad y en nuestra cultura, actuando desde el campo de la medicina.

Los adelantos en el conocimiento de la genética humana a través de los biochips pueden contribuir al bienestar de las personas, mediante la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de dolencias que actualmente causan gran sufrimiento, discapacidad y muerte. Estos conocimientos, sin embargo, plantean una serie de cuestiones respecto a la privacidad de la información genética y la discriminación por causas genéticas.

Las decisiones sobre análisis genéticos deben ser tomadas por las personas de forma autónoma y voluntaria tras haber sido informadas previamente por un asesor genético acerca de los riesgos genéticos y de la fiabilidad de los resultados. Además, se debe comunicar los resultados de estos análisis a través de un médico mejor que mediante páginas web, pues puede provocar incertidumbre o malentendidos. Una vez que la persona decide someterse a un análisis genético, aparecen problemas en relación con los resultados.

El primero de ellos es la privacidad o la confidencialidad de los datos. Los datos genéticos son considerados datos de carácter personal, ya que el ADN es único para cada persona y su información debe ser privada. En relación a esta cuestión hay una serie de referencias legales que tratan de prevenir el mal uso de esta información como lo son la Declaración Universal de los Derechos Humanos y el Genoma Humano (UNESCO) y en España aparece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) de 1999. Esta última recoge en uno de sus artículos los llamados “datos especialmente protegidos”, entre los que se encuentran los datos relativos a la

salud, incluidos los datos genéticos. La necesidad de asegurar la privacidad absoluta de la información genética se planteó desde los inicios de la carrera del genoma y en EEUU, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) crearon en 1992 un organismo llamado Ethical, Legal and Social Implications (ELSI) encargado de esto.

En caso de que se violen estas normas y los datos genéticos se hagan públicos, pueden llegar a manos de compañías que pueden utilizarlos fuera de contexto para fines contrarios a los intereses de los pacientes y que conducen a la discriminación. La discriminación se produciría de forma más evidente en aspectos laborales y en cuanto a compañías de seguros:

- Es posible que las empresas deseen conocer los datos genéticos de los aspirantes a puestos de trabajo, ya que de esta manera pueden saber si el contrato de esos aspirantes va a serles rentable. Mediante los datos genéticos, podrían saber si el sujeto puede padecer alguna enfermedad degenerativa en el futuro, si es propenso a sufrir un ataque al corazón a una determinada edad o si padece enfermedades como el SIDA; de este modo, serían capaces de discriminar de forma injusta, basándose en datos meramente aproximativos ya que el desarrollo de estas enfermedades depende también de los cuidados y medios preventivos que ponga en práctica el aspirante. Esta posibilidad que plantea la mala gestión de los datos genéticos es una grave lesión a la intimidad de las personas y da lugar a la desigualdad.

- También sería problemático que estos datos cayeran en manos de las compañías de seguros, pues tendrían en cuenta la predisposición del sujeto a padecer alguna enfermedad a la hora de conceder las pólizas y en busca de su propio beneficio, las encarecerían o denegarían.

Durante el gobierno de Tony Blair en Gran Breteña, se autorizó a las compañías aseguradoras para acceder al mapa genético de los clientes, aceptando que actuaran en consecuencia, es decir, discriminando a aquellos que desearan.

Otro caso que aparece respecto a los datos genéticos es uno que se dio en EEUU en la compañía Burlington Northern Santa Fe Railway (BNSF) que, sin informar a los empleados que solicitaban indemnización por desarrollar el síndrome del “túnel del carpo” (una lesión neurológica de la mano producida por presiones manuales repetitivas en el trabajo), los sometía a análisis genéticos para descartar una predisposición

genética muy rara para ese síndrome. En este caso se violaron todos los principios éticos de voluntariedad de las pruebas genéticas y la compañía fue sometida a un juicio por la comisión federal de Equal Employment Opportunity.

La Declaración Universal de los Derechos Humanos y el Genoma Humano (UNESCO) reconoce que las investigaciones sobre el genoma humano y sus aplicaciones abren perspectivas de mejoramiento de la salud de los individuos, pero destaca que también se deben respetar la dignidad, la libertad y los derechos de la persona humana, así como la prohibición de toda forma de discriminación fundada en las características genéticas. Algunas de las bases que hacen referencia a ello son las siguientes:

- Cada individuo tiene derecho al respeto de su dignidad y derechos, cualesquiera que sean sus características.
- Esta dignidad impone que no se reduzca a los individuos a sus características genéticas y que se respete el carácter único de cada uno y su diversidad.
- Una investigación, un tratamiento o un diagnóstico en relación con el genoma de un individuo, sólo podrá efectuarse previa evaluación rigurosa de los riesgos y las ventajas que entrañe y de conformidad con cualquier otra exigencia de la legislación nacional.
- En todos los casos, se recabará el consentimiento previo, libre e informado de la persona interesada. Si esta no está en condiciones de manifestarlo, el consentimiento o autorización habrán de obtenerse de conformidad con lo que estipule la ley, teniendo en cuenta el interés superior del interesado.
- Se debe respetar el derecho de toda persona a decidir que se le informe o no de los resultados de un examen genético y de sus consecuencias.
- En el caso de la investigación, los protocolos de investigaciones deberán someterse, además, a una evaluación previa, de conformidad con las normas o directrices nacionales e internacionales aplicables en la materia.

Un tema delicado es el caso del diagnóstico de enfermedades incurables o el también llamado gap terapéutico. Existe una brecha entre la capacidad de diagnóstico y la capacidad terapéutica. Los adelantos tecnológicos en genética son aplicables de forma inmediata al diagnóstico de enfermedades pero, en cambio, los avances terapéuticos son

muchísimo más lentos. Esto significa que disponemos de instrumentos para diagnosticar una gran cantidad de características genéticas asociadas a enfermedades, incluso antes de que estas se manifiesten en el individuo, cuando todavía no existen métodos de prevención o tratamiento adecuados. Estas situaciones pueden llevar a dilemas éticos en la aplicación de análisis presintomáticos para dolencias hereditarias o de predisposición para trastornos como el cáncer de mama, en las cuales no existan intervenciones terapéuticas o preventivas de eficacia comprobada. Como la elección del análisis es voluntaria, el paciente debería decidir también si quiere ser informado acerca de las posibles enfermedades incurables o sin tratamiento previo existente que puede padecer en el futuro.

Este es el punto en el que la mayoría de las personas se basa a la hora de expresar su opinión y es cuando dudan sobre si les gustaría someterse a esos análisis, ya la posibilidad de saber qué enfermedades vas a tener que combatir en el futuro e incluso conocer aquellas de las que seguramente morirás provoca miedo hacia estas tecnologías, como se refleja en la encuesta realizada. Es cierto que nos pueden ayudar para llevar un tratamiento que evite estas enfermedades en el mejor de los casos, pero puede ser que ese tratamiento solo las retrase o que ni siquiera exista, ¿merece la pena seguir un estricto tratamiento durante toda tu vida, que te limite, solo para retrasar una enfermedad inevitable?

En el caso de que las enfermedades se puedan evitar, pocas personas dudarían en someterse al test, pero la posibilidad de toparse con una enfermedad incurable es aterradora y puede marcarte para el resto de tu vida. Por ello creemos que los tests deben excluir siempre de los resultados aquellas enfermedades incurables, a menos que el paciente desee saberlo aún siendo consciente de toda la carga moral que conlleva, y, finalmente, opinamos que los datos deben permanecer siempre en un ámbito privado y personal que no trastorne la vida del individuo más de lo que él mismo desee.

7.3- ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y SOCIOLÓGICOS

En el marco de una profunda recesión económica y la ineficacia de las recetas keynesianas para reactivar la economía, se produjo en 1981 el acceso al poder de Ronald Reagan en Estados Unidos. Éste se convirtió en uno de los gobernantes de la llamada revolución conservadora.

Bajo su presidencia, Reagan se lanzó a una política internacional agresiva para neutralizar la influencia comunista. Esta política tuvo su mayor proyección cuando en 1983 lanzó la denominada guerra de las galaxias, programa militar de alta tecnología que situaba a Estados Unidos a la cabeza armamentística. Esta guerra de las galaxias se convirtió en objeto de crítica de las mayores autoridades científicas del país por su inviabilidad y por el desperdicio de recursos que representaba.

Era una política anticíclica que a falta de una guerra que justificase los gastos militares como factor de recuperación económica, se vuelca hacia la tecnología de punta en nombre de una estrategia defensiva de comprensión inaccesible para los ciudadanos comunes. Esto estaba cargado de varias pretensiones ideológicas.

Por un lado, buscaban reafirmar la potencia militar estratégica de Estados Unidos, cuestionada por el equilibrio estratégico alcanzado con la Unión Soviética desde finales de la década de los 60.

Por otro lado, pretendían garantizar la supremacía científico-tecnológica de Estados Unidos, que se veía amenazada por el avance en el plano tecnológico y de las ciencias aplicadas de Japón y de otras potencias, sobre todo Alemania. Estas potencias aplicaban alta tecnología en la producción industrial, y esto ponía en duda la superioridad de Estados Unidos en diseño, productividad y costos. En lo que respecta al plano científico y militar, se había producido un enorme desarrollo del aparato científico soviético, sobre todo en el campo espacial.

Se trataba, por tanto, de combinar una política anticíclica con la lucha por la hegemonía de la revolución científico-técnica que dirige en la actualidad la evolución de la economía mundial.

Frente a esa opción por las inversiones en punta, los Estados Unidos debían aceptar su decadencia en las tecnologías aplicadas abriendo su mercado a las economías más competitivas y especializarse en las áreas estratégicas. Se trataba de promover una nueva división internacional del trabajo en la cual los Estados Unidos y la Unión Soviética se especializarían en las ciencias puras y en las tecnologías emergentes, como por ejemplo, la fusión nuclear, la inteligencia artificial, el espacio y la ingeniería genética.

Esta línea estratégica diseñada en los debates sobre ciencia y tecnología exigía una decidida opción por el aumento de los gastos en investigación y desarrollo tecnológicos y por su planificación centralizada en el Pentágono bajo la orientación del Consejo Nacional de la Ciencia. Para ello, era necesario ocultar el carácter cada vez más planificado y centralizado del desarrollo económico norteamericano y lograr, al mismo tiempo, apoyo para el mismo.

La IDE (Iniciativa de Defensa Estratégica), comúnmente conocida como la guerra de las galaxias, fue una espectacular maniobra propagandística que, desde el punto de vista occidental, determinó el fin de la guerra fría. La investigación y el desarrollo iniciado por la IDE creó significativos avances tecnológicos en las áreas de sistemas informáticos, miniaturización de componentes, sensores y sistemas de misiles los cuales conforman la base de los sistemas actuales. El impacto de la IDE y los efectos de la Perestroika fueron dos de los elementos que condenaron la política de bloques que dividía el mundo. De este modo, mientras la URSS era víctima de muchos problemas en sus estructuras, Estados Unidos se vio en disposición de imponer su hegemonía política y económica en todo el mundo.

En este contexto histórico, en el que se produjeron unos enormes avances tecnológicos, surgieron en 1989 unos dispositivos de pequeño tamaño que permitieron obtener información acerca del material genético, los biochips.

La aparición de los biochips se basa en el desarrollo y la miniaturización de las técnicas de afinidad entre cadenas de nucleótidos que se conocen y se emplean desde hace años como una herramienta común en la biología molecular. Los primeros ensayos en los que se usaron las técnicas de afinidad se realizaron en los años 60, eran los ensayos inmunológicos, en los que se inmovilizaban sobre una superficie sólida anticuerpos para su detección. El siguiente paso hacia los biochips fue en los años 70, cuando Edwin Southern comenzó a emplear filtros de nitrocelulosa como soportes sólidos para la adhesión de moléculas de ADN. Una vez adherido, el ADN no interaccionaba con las otras moléculas inmovilizadas pero mantenía su capacidad de hibridar con moléculas complementarias en disolución.; la detección de estos puntos de hibridación se realizaba mediante la detección de un marcador radioactivo en un revelado por autorradiografía. Este tipo de técnica es llamado Southern blot, y se extendió posteriormente al campo de la inmovilización de proteínas y ARN.

El siguiente paso que se dio una vez perfeccionada la técnica de Southern, consistió en la construcción de matrices o soportes de material biológico inmovilizado empleando para ello superficies porosas como son las membranas de nitrocelulosa o nylon, sobre las cuales se depositaba el material biológico que se quería inmovilizar y se determinó el concepto de “densidad o nivel de integración de la matriz” en función del tamaño de los poros y su proximidad. Posteriormente se comenzó a trabajar con superficies con tamaños de poro más reducidos y con soportes sólidos como el vidrio y el silicio. Para ello, se desarrollaron técnicas de miniaturización paralelamente y también comenzaron a disminuirse el tamaño de los puntos de material depositado sobre la superficie para conseguir una mayor densidad de integración en las matrices. Estas nuevas técnicas de miniaturización condujeron hasta el desarrollo de las micromatrices, soportes de alta densidad también se denominarían biochips.

Entre las micromatrices, destaca la denominada “micromatriz de ADN”, cuyo origen se remonta a finales de los años ochenta, cuando los investigadores tenían que pasarse semanas y meses encerrados en el laboratorio para averiguar información sobre unos cuantos genes. Entonces surgió la idea de que la clave para extraer más información de los sistemas biológicos radicaba en la miniaturización y la automatización de los instrumentos de análisis.

Edwin Southern, el profesor de la Universidad de Oxford que se hizo famoso a mediados de los años 70 por inventar la técnica de análisis de ADN citada anteriormente, registró en 1998 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.

A finales de la década de 1980, en el año 1989, el doctor Fodor acababa de ser contratado por el Instituto de Investigación Affymax de Palo Alto, California, empresa que desarrollaba nuevos instrumentos para descubrir medicamentos. Allí, él y sus compañeros Michael Pirrung, Leighton Read y Lubert Stryer, inventaron un esquema para unir fotolitografía, tecnología que se usa en la fabricación de semiconductores, con química combinatoria, y 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. Aunque el proyecto original estaba destinado a la construcción de péptidos sobre chips, surgió la capacidad de construir

secuencias de ADN sobre chips, y el proyecto del doctor Fodor estableció como fin el de construir matrices de alta densidad que se pudieran prestar al análisis del ADN, el cual desembocaría más tarde en la plataforma llamada *Genechip*.

La micromatriz de ADN diseñada era un diminuto chip de cristal punteado con miles de fragmentos de ADN que pueden medir la actividad de los genes o identificar variaciones en la configuración genética de las personas, es decir, mutaciones.

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 (oligonucleótidos), denominadas "pruebas de ADN", que fueron colocadas por un robot sobre el portaobjetos.

Aunque la propuesta de Stanford era mucho más simple desde el punto de vista de la ingeniería, ambos métodos aprovechaban 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 sola cadena de ADN se pueden usar como "pruebas" para detectar una secuencia particular de ADN y también del 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.

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, y cuando se envió un comité a Affymax para decidir si se otorgaba la subvención a la empresa, Brown recibió una de las peores puntuaciones de prioridad.

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 nuevas tecnologías, el cual convenció a sus compañeros del comité de que valía la pena llevar a cabo la idea. De esta manera Fodor reunió a un equipo de científicos y en 1993 lanzó una nueva firma, Affymetrix, una empresa que comenzó a trabajar independientemente en ese mismo año y desarrolló la llamada técnica o plataforma *Genechip*, con la que se alcanzaba una gran capacidad de miniaturización en las micromatrices.



Aunque la mayoría de los experimentos actuales con micromatrices de ADN incluyen el análisis de 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.

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 sus investigadores y 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. Este estudio midió la actividad de 45 genes y apareció en la revista *Science*, revelando 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, pero la compañía no contaba con la capacidad de manufactura necesaria para satisfacer la demanda y 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, subía información detallada a Internet, donde explicaba cómo fabricar matrices en casa y así 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 entero de levadura, 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 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 y 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, lo que 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 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 también varias de sus patentes, y la empresa Illumina tomó represalias al contrademandar a Affymetrix por "conducta inequitativa por cada patente, violaciones a las leyes antimonopolio, y corrupción". Y la batalla prosigue.

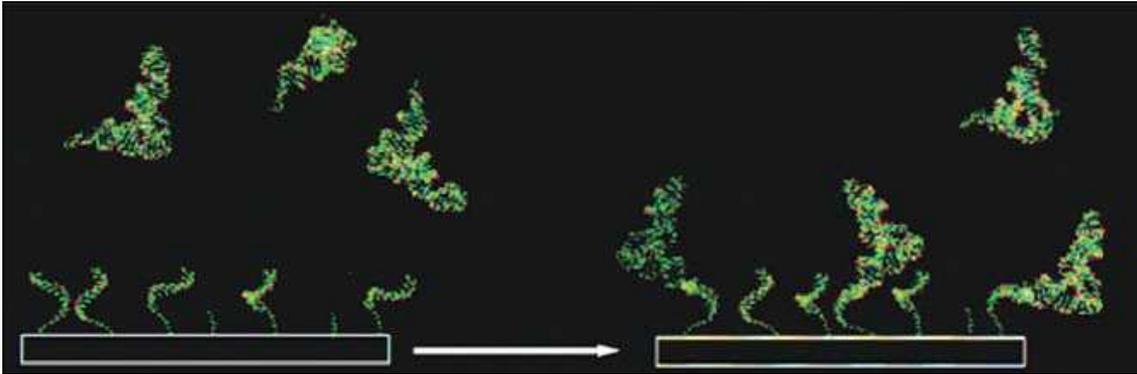
Ahora que la tecnología de micromatrices se ha fortalecido, no hay razón para que los científicos las elaboren en casa. Los precios han bajado gracias a volúmenes más altos, la competencia en el mercado y mejores técnicas de fabricación. A mediados de los años 90 menos de 10% de los chips Affymetrix aprobaban sus procedimientos internos de control de calidad mientras que 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. Hoy en día, los chips de ADN han revolucionado la investigación biológica; con la ayuda de una micromatriz, los investigadores pueden indagar todo el genoma al mismo tiempo, y lo que antes era imposible de realizar, ahora se puede hacer en unas pocas horas o días. Al poder observar todo el panorama, todos los genes y las variaciones genéticas, se pueden obtener respuestas más rápidamente y hacer nuevos descubrimientos.

Las micromatrices se han convertido en un producto básico para cualquier laboratorio y han llegado a casi todos los campos de la biología como la toxicología, la virología y el diagnóstico, así lo afirma Joe DeRisi, profesor de bioquímica de la Universidad de California de 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.

Los biochips o 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". Mientras los resultados de las micromatrices se perfeccionan, muchos creen que poseen el potencial de transformar la medicina, puesto que pueden 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 tienen una larga vida por delante.

Hasta ahora el mayor impacto de los chips de ADN ha sido en biología básica, al permitir a los científicos estudiar qué genes se activan o 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, y 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 frecuencia. Con base en la prueba, los médicos pueden seleccionar medicamentos apropiados para el paciente y ajustar la dosis para alcanzar resultados óptimos. Esto permite apreciar la capacidad de diagnóstico de esta tecnología.



Hibridación de las secuencias del ADN con las sondas inmovilizadas en un soporte sólido