

Proyecto 1000 Genomas: Chile ingresa a la era genómica.

Miguel L Allende
Director
Centro de Regulación del Genoma
Noviembre de 2016

Breve reseña.

Los antecedentes se resumen en los siguientes puntos:

1. Chile posee un patrimonio genómico de alto valor por su historia y particularidades geográfico-climáticas.
2. Es urgente y estratégico que los científicos chilenos exploren este patrimonio y sea el país el principal beneficiario de sus riquezas.
3. Es imprescindible conocer la composición genética de los chilenos para abordar los principales problemas de salud que nos aquejan.

Propuestas:

1. Secuenciar el genoma de 1000 chilenos para generar un repositorio nacional público utilizable por el sistema de salud y por los investigadores en genética humana.
2. 2. Secuenciar el genoma de 1000 especies nativas de Chile, para revelar las estrategias que han usado para adaptarse a los diversos ambientes que habitan.

El Genoma Humano Chileno

El avance científico-tecnológico ha impactado en el desarrollo de la civilización de diversas formas, con la evidente mejora en las condiciones de vida de miles de seres humanos, sobre todo en los últimos 100 años. En el presente siglo, se esperan avances aún más prodigiosos y revolucionarios. El área que más directamente influirá sobre el futuro del ser humano en su dimensión física es, sin duda, el de la medicina personalizada y el tratamiento de las enfermedades desde el punto de vista individual. Este cambio conceptual ha resultado del desciframiento del genoma humano, por un lado, y del entendimiento de que las personas son una mezcla irrepetible y única de constitución genética, historia de vida y contexto ambiental. Estamos hoy, el 2016, al borde de que las decisiones médicas dependan de información genética detallada de los pacientes lo que derivará, sin duda, en que la futura ficha médica incluirá la secuencia de su genoma. El costo de obtener esta información, siendo aún alto, ha disminuido en varios órdenes de magnitud desde el año 2001, cuando se obtuvo por primera vez la secuencia del genoma humano, lo que predice que no será diferente de lo que nos cueste un análisis por tomografía o scanner. Si bien, existen razones éticas para estar atentos a las consecuencias de este desarrollo, especialmente en cuanto al potencial mal uso o abuso de la información genética, estamos frente a una tendencia irreversible dado que los beneficios claramente sobrepasan los perjuicios.

Aún sin tener acceso a secuenciar el genoma de todo individuo que lo necesite, es importante que conozcamos que particularidades contiene el genoma humano típico de nuestra nación. Somos una mezcla de razas que no se repite en ninguna otra parte del mundo. A pesar de que la combinación Amerindio-Europeo-Polinésico pueda darse en otras partes del continente, nuestra especificidad es evidente: hay enfermedades y características genéticas privativas de nuestra población. Varios proyectos pioneros en el país, entre ellos un reciente estudio del Centro de Regulación del Genoma, han mostrado que el genoma del pueblo originario predominante de nuestro país guarda las claves para entender - y combatir- el origen de enfermedades tan “chilenas” como el cáncer vesicular y gástrico o la litiasis. Es imprescindible ahora, contar con una muestra más amplia y representativa de la población para completar el

puzzle del acervo genético de nuestra patria. Se estima que secuenciar unos 1000 individuos (los “1000 genomas” proverbiales) entrega suficiente información como para poder relacionar la gran mayoría de las enfermedades de origen genético con secuencias específicas en el genoma, que pueden ser luego fácilmente pesquisadas en exámenes rutinarios en pacientes. Como mínimo, Chile debe disponer de esta información, la que debe ser puesta a disposición del sistema de salud para su aprovechamiento. El costo relativo es bajo y el ahorro-país que se alcanzaría, si se usa preventivamente la información, sería inmensamente superior.

Este proyecto considera la secuenciación de **1000 genomas humanos** de chilenos que sean representativos de las diversas etnias, condiciones sociales y regionales que tenemos en el país. Apuntamos a que la información obtenida sea pública: abriremos un repositorio genómico nacional usando la infraestructura informática disponible y la experticia en el análisis biológico de nuestros científicos. Trabajaremos para que las bases de datos que incluyan esta información no sólo estén disponibles a la comunidad médica sino que sean de uso amigable y efectivo. Es un recurso del cuál Chile podrá sentirse orgulloso y que demostrará que la inversión en ciencia y tecnología ofrece inmensos retornos si somos creativos, eficientes y audaces.

Los “otros” Genomas

Chile posee una riqueza y diversidad biológica envidiables. Nuestra geografía ha hecho que los organismos que co-habitan el territorio se hayan adaptado a las condiciones más extremas del planeta: desiertos hiperáridos, alturas hipóxicas y hielos eternos. Agreguemos fértiles valles, un vasto mar y curiosidades naturales de la más diversa índole para completar un cuadro que fue la envidia de Darwin, Humboldt y Ercilla. La era genómica también ha impactado fuertemente en cómo estudiamos y entendemos el mundo natural, no sólo por curiosidad y afán explorador sino porque los genomas nos dicen cómo ha evolucionado la vida, que trucos usan los organismos para sobrevivir y cuáles de ellos podríamos aprovechar en beneficio propio. Recordemos que dependemos totalmente de animales, plantas y bacterias para sobrevivir y que hemos pasado siglos pacientemente cultivando o seleccionando especies para hacerlas más susceptibles de ser usadas y consumidas. La biotecnología está, al igual que

la medicina, atravesando por la revolución que han traído los avances en genómica. Por un lado, el conocimiento del ADN de las especies cultivables o industriales acelera el proceso de selección genética y búsqueda de características ventajosas. Pero por otro, recientemente se ha abierto la puerta de la edición de genoma, la modificación a voluntad de las secuencias para mutar o reparar el material genético. Se ha impuesto una sensata moratoria para el uso de esta tecnología en humanos, pero la modificación genética ha llegado para quedarse como estrategia de mejoramiento en la producción animal, vegetal y de microorganismos. Afortunadamente para nuestra competitividad como país, poseemos una riqueza incalculable, almacenada -silente y oculta- en los genomas de las especies endémicas. Su ciudadanía chilena nos antecede por milenios, y el ineludible y eficiente camino evolutivo les ha concedido propiedades perfectamente adaptadas a los ambientes señalados. Sólo tenemos que ir a buscar esos secretos, mirando los genomas y descifrando las secuencias que son reflejo de esa historia selectiva. Nadie es dueño de las especies naturales, por lo que cualquiera podría venir y libremente hacerse de ese patrimonio. ¿No sería importante entonces que, al menos en parte, seamos nosotros mismos los que demos esa primera mirada al potencial genético de nuestras especies?

En el Centro de Regulación del Genoma, hemos participado en la secuenciación de especies exóticas (no nativas) porque son pilares fundamentales de nuestra economía; por ejemplo el Salmón del Atlántico y la uva Sultanina. También hemos iniciado un audaz proyecto que involucra secuenciar los genomas de decenas de especies de plantas, bacterias y animales del desierto altiplánico de Chile. Los primeros datos arrojan resultados interesantes y potencialmente aplicables en agricultura, minería y acuicultura. Es importante destacar también, que el conocimiento del patrimonio genómico ofrece una herramienta poderosa de conservación y protección de la naturaleza. Para combatir el deterioro ambiental causado por el humano, podemos usar lo que las mismas especies en riesgo -y otras- usan para sobrevivir y reparar su ambiente. Como mínimo, cualquier especie en peligro de extinción tendría que tener su genoma secuenciado en un breve plazo.

En esta propuesta país, **nos comprometemos a secuenciar los genomas de 1000 especies chilenas o exóticas de interés** y, al igual que para los genomas humanos, poner los datos a disposición de la comunidad

científica nacional, en un formato accesible y utilizable en los diversos programas de investigación básica y aplicada, y de las industrias interesadas. El costo relativo será menor que en el caso de humanos ya que incluiremos un alto número de genomas pequeños (de bacterias, organismos unicelulares como algas e invertebrados). La experiencia adquirida por nuestro equipo de investigadores con genomas de varias especies de peces y plantas, viabiliza la ejecución exitosa de esta propuesta.

Tenemos las capacidades

Chile, siendo un país pequeño y en vías de salir del sub-desarrollo, tiene una comunidad científica comprometida y capaz de realizar investigación de frontera, en parte gracias a la inversión sostenida a través de los últimos decenios (si bien aún insuficiente, en nuestra opinión) en la formación de jóvenes talentos y el apoyo a la investigación en las universidades. Desde hace unos 20 años, nuestro país ha apoyado la creación y funcionamiento de los Centros de Excelencia (FONDAP, MILENIO y BASALES), donde agrupaciones de científicos aprovechan la masa crítica existente en algunas de las áreas más desarrolladas y productivas de nuestra comunidad de investigadores. Hoy, la ciencia ha cambiado: es más competitiva, de mayor costo y multidisciplinaria, por lo que consideramos que la estructura que poseemos actualmente no nos permitirá enfrentar los desafíos del siglo XXI, entre ellos aquel propuesto aquí. Para abordar la propuesta, hemos construido una alianza entre cuatro centros de excelencia nacionales de primer nivel, que cubren distintos aspectos técnicos y científicos complementarios que se requieren para una ejecución exitosa. La experticia en secuenciación e, importantemente, en la interpretación y manejo de la información obtenida, la tiene el Centro de Regulación del Genoma, CRG. El Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas, ACCDiS, por su parte, reúne a un grupo selecto de expertos en salud humana, abarcando desde la investigación biomédica básica hasta el trabajo clínico directo con pacientes. De manera similar, el Centro de Gerociencia, Salud y Metabolismo, GERO, se preocupa de cómo enfrenta Chile el progresivo envejecimiento de su población, con el consecuente aumento en enfermedades de origen genético. Estos tres centros se encuentran financiados por el programa FONDAP, de CONICYT. Dado que el

conocimiento biológico debemos complementarlo con la construcción de herramientas y plataformas para adquirir, almacenar y distribuir los datos, tarea no menor si se considera la magnitud de ellos, se hace también imprescindible contar con la participación del Centro de Modelamiento Matemático, CMM, un centro BASAL de CONICYT. Este centro reúne a ingenieros y científicos matemáticos interesados en desarrollar metodologías que hagan sentido de la información masiva, destacándose además el hecho de que poseen el hardware necesario para hacerlo. Junto con un número considerable de colegas de otros centros y universidades, del mundo público, de la empresa privada y de colaboradores internacionales, hemos formado una red capaz de enfrentar el desafío aquí planteado exitosa y eficientemente. La ciencia de este siglo debe organizarse de esta manera para ser eficaz y productiva, como ya ocurre en el primer mundo científico. Creemos que este tipo de estructura (super-centros multidisciplinarios de masa crítica superior) representa el futuro, siendo la iniciativa, en ese sentido, pionera en Chile.

¿Cuánto cuesta?

El proyecto requiere de una fuerte inversión de fondos y energía para las diversas tareas que tenemos por delante. Partiremos por lo más importante: contratar jóvenes investigadores altamente calificados, muchos de los cuáles existen hoy en día gracias a los generosos programas de becas de doctorado y post-doctorado, otorgadas en recientes años para realizar estudios en instituciones de excelencia en el extranjero. Segundo, tendremos que aumentar nuestra capacidad de almacenamiento computacional, pues estamos hablando de cientos de Terabytes de memoria. Junto con ello, será necesario levantar las bases de datos y generar plataformas de acceso para ellas, lo que requiere de una potente ingeniería. Y obviamente, habrá un gasto significativo en la secuenciación misma, la que buscará aprovechar la infraestructura instalada en Chile para tal efecto, con el consiguiente beneficio para esas plataformas.

Evidentemente, una propuesta de esta naturaleza es costosa, especialmente si se piensa en los términos y montos habituales de la ciencia chilena tradicional. Los países más desarrollados científicamente nos llevan delantera en el tema y ya han hecho inversiones considerablemente mayores a las estimadas como mínimas para poner a

caminar esta iniciativa. Conscientes de que el aspecto económico nos puede postergar peligrosamente, hemos pensado que reunir a todos los actores interesados en el éxito de esta propuesta, con aportes razonables de cada uno, puede permitir alcanzar los recursos mínimos necesarios. Partiremos por nosotros mismos usando el financiamiento que ya tenemos asignados en los proyectos FONDAP y BASAL. Como ejecutores, nos comprometemos a invertir al menos una cantidad equivalente de recursos a aquellos que obtengamos específicamente para esta iniciativa desde fondos públicos. Nos proponemos también contar con aportes privados, sector que entiende perfectamente el valor de lo que obtendremos y ya ha participado en co-financiamientos para este tipo de investigación. Nos comprometemos a levantar fondos de todas las fuentes disponibles, las que incluyen donaciones y aportes individuales a través de la “Fundación 1000 Genomas” que crearemos. Los auspicios o contratos de servicios que podamos obtener serán bienvenidos.

Siendo claros, es posible llevar adelante el proyecto sin financiamiento adicional al que ya tenemos. De hecho, el proyecto ya ha comenzado pues tenemos secuenciados los genomas de varios individuos chilenos así como también de decenas de especies nativas y exóticas. Y aunque tenemos el propósito de continuar en esta iniciativa, sería a riesgo de demorarnos décadas y de no hacer un trabajo suficientemente relevante en el contexto científico mundial. No realizar esta propuesta con los suficientes recursos frescos mínimos, pondrá además en riesgo nuestra competitividad futura como país y limitará los potenciales beneficios en salud y bienestar de nuestros compatriotas. Un cálculo conservador pone el costo de la propuesta en unos \$2.000 millones de pesos anuales adicionales a los aportes con que cuentan los centros de excelencia participantes para los próximos 5 años. Sabemos que hay muchas prioridades en el país. Sin embargo, si el discurso habitual reconoce que el camino al desarrollo de nuestro país requiere de una priorización de la inversión en ciencia e innovación, es una propuesta como esta la que ofrece un camino claro de acción.