

Carta al editor

Recientemente tuvo lugar la presentación de un genoma virtualmente completo de *Homo neanderthalensis*, diez años después de la conclusión del primer genoma de nuestra especie. Pocos dudan de que estos proyectos emblemáticos, junto con otros de menor difusión general, como aquellos orientados a documentar la diversidad humana a escala genómica o subgenómica, la caracterización funcional de células y tejidos en estados normales y patológicos en base a transcritomas y proteomas, y los esfuerzos por documentar las bases genéticas de enfermedades humanas que eluden el abordaje gen a gen, han propiciado un estado de revolución permanente en la genética humana y las ciencias biomédicas. Naturalmente, las proezas tecnológicas que sustentan todos estos desarrollos no son sino una faceta de un proceso científico que involucra, entre otras disciplinas, al análisis filogenético y la genética de poblaciones. Cabe preguntarse en qué medida y de qué modo el estudio de la diversidad de los mamíferos se ha acoplado a las transformaciones de la genómica, término que usaré en el más amplio sentido para referirme al estudio de la variación genética y de sus productos a gran escala (digamos, dos o más órdenes de magnitud por encima de los abordajes clásicos basados en no más de algunas decenas de loci). Esta pregunta puede realizarse, en primer lugar, en el papel de observador, para detectar tendencias en curso en nuestro campo de estudio. Pero también importa plantearse qué podemos y debemos hacer para enriquecer nuestra actividad científica y educativa a la luz de estos desarrollos.

Uno de los campos que ha acompañado el creciente acceso a secuencias de ADN ha sido el del análisis filogenético. Los análisis basados en varios loci, aún lejos de la escala genómica, han modificado de manera sustantiva nuestra comprensión de las grandes líneas de diversificación de los placentados y del modo como dicha diversidad se ha asociado a la historia geológica del planeta. Los proyectos genómicos que buscan ampliar la representación de los mamíferos con criterios filogenéticos han comenzado a proveer una base comparativa más rica y cercana a los intereses de los sistemáticos que los clásicos estudios centrados fuertemente en los humanos y unas pocas especies de laboratorio. Muy pronto tendremos a disposición varios genomas de cada uno los órdenes de mamíferos, y la diversidad, calidad y cobertura de dichos genomas continuarán creciendo. Los mastozoólogos interesados en los procesos de diversificación evolutiva tienen en estas bases de datos una fuente inagotable de información, que representan: 1) un rico punto de partida para estudios filogenéticos con múltiples loci; 2) la posibilidad de contrastar patrones en genes candidatos a estar involucrados en procesos de diversificación adaptativa (en respuesta, por ejemplo, a una diversidad de ambientes y modos de vida) con otros presuntamente neutrales; y 3) grupos de sintenia relativamente conservados, que ofrecen oportunidades para mapear la variación genética, hasta cierto punto, aún en ausencia de mapas físicos detallados en los organismos de interés.

Varias bases de datos asociadas a los esfuerzos de secuenciación son de especial interés de los estudiosos de la diversidad de los mamíferos. Por aquellas dedicadas a catalogar las funciones y la localización temporal y espacial de la expresión de genes (“ontología de genes”) son de especial interés para los estudios fisiológicos y funcionales comparativos. Por ejemplo, ¿qué genes y regiones del genoma han estado involucrados en la adaptación al vuelo, a la inmersión prolongada, a la ecolocación, a la vida en ambientes

desérticos o en altas latitudes, o a la nectarivoría? Las ontologías de genes nos ofrecen la oportunidad de desarrollar al menos un primer conjunto de hipótesis, incompleto pero significativo, para orientar el estudio de estos problemas. Pero antes de apresurarnos a secuenciar genes candidatos a estar involucrados en estos procesos, debiéramos considerar estrategias alternativas, como lo son el estudio masivo de la expresión génica en órganos de particular interés (transcriptomas), o la comparación de grados de diversidad dentro y entre formas a escala genómica. En otras palabras, las estrategias “cerradas” u orientadas a genes o sistemas de genes predeterminados se complementan con abordajes “abiertos” a la detección de genes y regiones del genoma no necesariamente identificables *a priori*. Y debemos también recordar que la divergencia en secuencias codificantes para proteínas no es la única forma relevante de cambio adaptativo, y que cambios en el número de copias de los miembros de familias multigénicas y en su grado, localización, y tiempo de expresión son también importantes.

Los estudios de escala genómica han permitido visualizar la importante distinción, anticipada por la teoría, entre árboles de genes y árboles de especies. Así, es esperable que al comparar especies resultantes de eventos de divergencia que se han sucedido en poco tiempo, se detecten loci o regiones genómicas con distintos patrones de relaciones filogenéticas, y, por tanto, diferentes a las relaciones entre las especies muestreadas en una fracción de los casos. Las comparaciones a escala genómica entre nuestra especie y sus parientes más cercanos (el “hombre de Neandertal”, chimpancé, bonobo y gorila) así lo ilustran.

La comprensión de cómo y en qué medida se producen estas discordancias genalógicas entre loci nos lleva a otro de los grandes campos en estado de revolución permanente, el de la genética de poblaciones. La teoría de la coalescencia ofrece un marco natural para abordar este problema, tanto para loci estrictamente neutros como para aquellos que se apartan de la neutralidad. Más allá de cuestiones técnicas, conviene destacar que los patrones de variación de, por ejemplo, el genoma mitocondrial, deben ser vistos como realizaciones particulares de procesos estocásticos de resultados muy variables. Por una parte, esta perspectiva permitiría evitar los excesos que se han cometido y cometen en el campo de la filogeografía en base a la infundada convicción de que los árboles de genes mitocondriales pueden interpretarse de modo directo e intuitivo en términos poblacionales. Por otra parte, y en un sentido más positivo, un abordaje genético poblacional más integrador permite poner a prueba hipótesis de diversificación de un modo más informado.

Las técnicas de secuenciación y genotipado masivos de segunda generación han permitido éstos y otros desarrollos, transformando el campo de investigación genética, y acercando sus herramientas a la orilla de nuestra disciplina con costos cada vez menores. Para ofrecer algunas referencias muy crudas, digamos que en la actualidad un transcriptoma cuesta unos pocos miles de dólares y un genoma compacto un orden de magnitud más, y que un análisis de variación geográfica de un centenar de individuos a escala genómica o subgenómica cuesta unos veinte a treinta mil dólares. Naturalmente, no son costos que pueden cubrirse a la ligera, máxime cuando la obtención de los datos no es sino una primera etapa, y es bien sabido que la bioinformática y los recursos humanos capaces de ponerla a trabajar son los principales limitantes del uso eficaz de estos recursos. Y, como siempre, las ideas e hipótesis capaces de darle sentido a cualquier inversión en ciencia tienen un papel aún más crítico. Como si estos desafíos no fuesen suficientes, existen varias tecnologías en avanzado estado de desarrollo que seguramente transformarán nuevamente el campo, ofreciendo nuevos abordajes, más masivos, más simples, y, al menos así lo esperamos, más económicos. Si nuestra tarea incluye el ponernos a tiro con las modernas tecnologías y las oportunidades que ofrecen para nuestro campo de trabajo, hay que saber que se trata de un blanco móvil de rumbo poco conocido. Por

éste y otros motivos, es bueno notar una tendencia, en apariencia irreversible, a tercerizar la generación de datos, encomendándola a centros especializados. Aunque el equilibrio entre trabajo local y pago por servicios es cambiante y no responde solamente a los costos directos de la obtención de datos (la formación local de técnicos e investigadores también influye en el balance), es bueno notar que el abordaje clásico de hacerse de los equipos y ponerlos a funcionar localmente no es necesariamente el mejor.

Las implicancias de estos desarrollos para la formación de nuestros jóvenes científicos son múltiples. Para abordar los desafíos y oportunidades de la genómica y campos relacionados, las nuevas generaciones de sistemáticos deben contar con una sólida formación teórica, que incluya un buen manejo de las herramientas y conceptos de cálculo, probabilidad y estadística, así como de programación, y más en general informática. En los aspectos estrictamente biológicos, el conocimiento directo de los organismos en sus ambientes debiera seguir siendo un aspecto central de la formación, y el remedio contra el crecimiento vertiginoso de la biología no puede residir en un enciclopedismo memorista, sino en un mayor énfasis en el desarrollo de capacidades generales y en la resolución de problemas.

Enrique P. Lessa

Departamento de Ecología y Evolución
Facultad de Ciencias, Universidad de la República
Montevideo, Uruguay