



PROGRAMA

Miércoles 4 de junio, 2014

19:00 horas

Sede: Auditorio de la Academia Nacional de Medicina

Presentación del trabajo de ingreso:

Plataformas genómicas y salud pública en México.

Análisis de los elementos implicados y prueba de concepto para tuberculosis multirresistente

Xavier Soberón Mainero

Comentario oficial

Salvador Luis Said y Fernández

SIMPOSIO:

**ESTADO DEL ARTE DEL CONOCIMIENTO EN
BIOTECNOLOGÍA EN 2014**

Coordinador

Hugo Alberto Barrera Saldaña

Introducción

Hugo Alberto Barrera Saldaña

Hitos de la biotecnología moderna

Hugo Alberto Barrera Saldaña

Medicamentos biotecnológicos

Jaime Uribe de la Mora*



Métodos diagnósticos
Xavier Soberón Mainero

Vacunas
Samuel Ponce de León Rosales

Transgénicos
Francisco Bolívar Zapata*

Discusión

*Por invitación

Inicia la sesión en punto de las 19:00 hrs. con la presentación del video de Protección Civil. Posteriormente el Dr. Enrique Ruelas presidente de la ANM da la bienvenida al Dr. Xavier Soberón Mainero para que presente su trabajo de ingreso: *“Plataformas genómicas y salud pública en México. Análisis de los elementos implicados y prueba de concepto para tuberculosis multirresistente”*. El Dr. Soberón además de agradecer a la ANM señala que la pregunta de investigación que tuvo para su trabajo fue: ¿Cómo el conocimiento del genoma tendrá impacto en los servicios de salud y como avanzar más rápidamente en ello? Y también el ¿cómo priorizar las enfermedades con relación en el uso de tecnología genómica?. Para ello estableció parámetros orientados a priorizar las enfermedades en salud pública, el potencial para tener una prueba tecnológica y los beneficios de ello. Continúa comentando que para establecer las prioridades se basaron en los DALYs y en los potenciales beneficios y el efecto esperado de acuerdo a su magnitud. Presenta el resultado de su análisis con un diagrama de flujo, como ejemplo señala que lo que genera mayor número de DALYS son los accidentes pero el fenómeno genómico no impactaría en ellos; por el contrario en la diabetes monogénica el efecto genómico sería de amplio impacto pero tiene pocos DALYS. Buscando alguna enfermedad donde existiera impacto en DALYS y donde el efecto del papel genómico fuera importante, encontraron las infecciones respiratorias bajas. De allí comenzaron su prueba de concepto para la determinación de



farmacoresistencia en tuberculosis. Desarrollaron un método de análisis genómicos iniciando con PCR hasta llegar a los micro arreglos y analizaron las virtudes de analizar uno u otro tipo. Concluyeron que la secuenciación masiva de última generación era lo mejor (PCR de 9 regiones asociados a la farmacoresistencia). Posteriormente continuaron con el análisis de conservación de aminoácidos pasando por el Ion Torrent PGM, eliminación de errores, etc. Cuando alinearon con los genes asociados, encontraron las mutaciones. Es así que pueden analizar centenas de pacientes en una sola corrida y detectar las mutaciones previamente reportadas, encontrando también que el 32% de mutaciones fueron nuevas concluyendo que eran inocuas, y el 13% eran de resistencia predichas. Presenta tablas de concordancia entre el análisis microbiológico y la secuenciación y concluye mencionando que las perspectivas son analizar el esputo y lavado bronquial con un tiempo de proceso de 3-4 días hábiles y que hoy día el costo es de alrededor de 1000 pesos por muestra.

El comentario oficial lo hace el Dr. Salvador Said y Fernández. Quien señala que es un honor comentar sobre el trabajo del Dr. Soberón mencionando de forma detallada el objetivo e hipótesis del estudio. Indica que la estrategia que siguieron fue evaluar factibilidad en corto plazo, y seleccionar las enfermedades que tuvieran mayor impacto social y factibilidad para hacer algo a corto plazo así como la evaluación financiera. Reitera sobre los resultados como la identificación de 16 grupos de padecimientos que pudieran realizar las pruebas genómicas, eligieron la tuberculosis farmacoresistente porque cumplía todos los requisitos. Comenta sobre la prueba de concepto que al pasar de la teoría a la práctica fue muy interesante. Menciona que los resultados fueron satisfactorios, pues encontraron diferentes posibilidades aún sin lograr tener valores 100 % sensibles y específicos. Enfatiza que este grupo al igual que otros continúan en esta línea de investigación. Concluye que se dio el primer paso para hacer un algoritmo para el tratamiento y el estudio de estos genes además de ampliar el conocimiento. El Dr. Ruelas le da la bienvenida al Dr. Soberón a la ANM.

A continuación da inicio el simposio de “*Estado del arte del conocimiento en biotecnología en 2014*” coordinado por el Dr. Hugo Alberto Barrera Saldaña. El Dr. Ruelas comenta que este simposio es parte de las celebraciones de los 150 años de la ANM para dejar testimonio para los científicos y médicos del futuro.



El Dr. Barrera quien además de agradecer a la ANM comenta que integrará las dos presentaciones tanto “*Introducción*” como su participación de “*Hitos de la biotecnología moderna*”. Hace un recorrido de los avances científicos en los últimos 100 años. Para los años 20s comenzaron, por curiosidad científica, los experimentos de observación de los procesos de cepas virulentas, avirulentas, ebullidas y la lisa ebullida descubriendo el principio transformado que fue la base para llegar al descubrimiento del DNA para los 50s que se postuló su estructura, con un lenguaje de la vida con cuatro letras de alfabeto (bases), presenta una imagen real del DNA. Antes con organismos simples extraían DNA por electroforesis. Para los 70s el avance fue la secuenciación, por una plantilla e iniciador que extendía las bases y permitía revelar la secuencia de los genes. Entre los 70s y 80s se logró extraer el DNA de fuente natural y lo perpetuaban en el laboratorio por “corte-confección” de genes que se sofisticó hasta trasplantar a los organismos algunos genes sobre todo para biología industrial. Posteriormente crearon los ratones transgénicos y de allí fue introducirlos también a las plantas. A continuación se realizó la clonación génica que llegó a los mercados internacionales. En los 80s manipulan la herencia con búsqueda también de producción industrial, donde algunos vacunos producen insulina humana. Aparece la técnica de PCR al multiplicar los genes en el tubo de ensayo de cualquier genoma, lo que facilitó la secuenciación y caracterización de fragmentos entre otras cosas. En los 90s fue posible obtener por células somáticas trasplantados en una célula madre y nació el clon Dolly. De allí secuencian los genes de la hormona de crecimiento humano y fue documentado que algún día esto se haría en el genoma humano, lo cual ya ocurrió. Celebra esto el feliz cumpleaños del DNA que fue en el 2003. De aquí llega a la era del genoma humano. Para los 10s el genoma se puede incorporar en el expediente clínico. Hoy abre la posibilidad de reprogramar la fisiología en los microbios para el beneficio de la humanidad. Menciona lo realizado por la FM de UANL cuando comenzaron con la biología molecular, con desarrollos importantes; posteriormente conceptualizaron como llevar el proyecto de semilla biotecnología genómica en México (aplicación al campo). Concluye que sería ideal tener un diagnóstico a la vanguardia con marcadores génicos. Comenta que hoy se requiere de la academia, empresa, estado y sociedad.

A continuación el Dr. Jaime Uribe de la Mora, quien presenta el tema de “*Medicamentos biotecnológicos*”. Comenta como es la fabricación de



medicamentos, como se descubre la molécula con el ingrediente farmacéutico activo (IFA), y como llega al medicamento como innovador que son los que lo descubrieron y el genérico que es el mismo principio activo y en Europa se conocen como biosimilares o biocomparables. Señala que un desarrollo ideal es que todos sean descubiertos desde México para el mercado nacional. Presenta una gráfica de la historia de la producción de medicamentos en 50 años y la balanza comercial señalando que al inicio la fabricación tanto de medicamentos como del principio activo comienza un crecimiento, posteriormente llega una política de fomento industrial que aceleró el proceso en México hasta llegar a un nivel en 1988 del 90% de esta fabricación. A partir de allí comenzó a disminuir esta fabricación y hoy en 2013 la fabricación de medicamentos es del 60% y del ingredientes farmacéuticos activos hasta el 10% enfatizando que hay que buscar como revertir esta tendencia. Con respecto a los biotecnológicos, presenta los registrados en México que son 85, y señala su denominación, marca, innovador, principal indicación y las ventas que han tenido en los dos últimos años. Resumiendo estos 85 medicamentos registrados informa que todos son 100% importados. Solo 17 hay competencia en México con productos biocomparables, lo que implica para 2013 de alrededor de 150 millones de dólares en ventas. Pone como ejemplo la eritropoyetina: en 1999 como innovador se atendía solamente al 5% de los mexicanos con insuficiencia renal crónica y gracias a los medicamentos biocomparables actualmente se atienden casi el 100% que tienen algún tipo de seguridad social (el 40% de mexicanos no tiene acceso por no estar asegurados). Señala las 7 eritropoyetinas que se venden en México, comentando quienes la comercializan, la antigüedad de aplicación de la molécula en el sector salud, la los precios y la diferencia de los mismos de cuando era innovador a biocomparable y sobre todo que hoy la mayor parte de los mexicanos tienen acceso a este medicamento y su pago. Finaliza con la importancia del desarrollo y fabricación de medicamentos biotecnológicos en México concluyendo que es necesaria la necesidad de implementar una política de fomento a la biotecnología.

A continuación el Dr. Xavier Soberón presenta el tema de “*Métodos diagnósticos*”, comentando que el valor del diagnóstico es importante, por su valor médico y la poca inversión que tiene el mismo. Presenta las facetas del mismo con todos los elementos desde el genoma, proteoma, microbioma, exposoma, situación social, imagenología, entre otras. Posteriormente presenta



sobre el abaratamiento de la secuenciación como revolución genómica ya que hoy día se hace SNPs por ensayo y hoy son más de 5 millones y en 1997 era uno sólo. Esta tecnología da una visión modificada de los sistemas biológicos y presenta un diagrama del impacto de la genómica, de todas las enfermedades para las cuales ya hay listas de genes implicados. Comenta sobre los beneficios clave de la medicina desde detectar la enfermedad en la etapa temprana, estratificar a los pacientes en grupos, mejorar la selección de nuevos blancos, etc. Pero todos requieren un buen diagnóstico. Presenta imágenes de los agentes infecciosos, del individuo, del microbioma, el genoma de los tumores entre otros, dejando claro el diagnóstico temprano como un tamizaje del recién nacido, como hacer el diagnóstico de cáncer de mama, los tratamientos diferenciados, como en las neoplasias, y con ello ver que terapéutica se puede aplicar. Da como ejemplo un diagnóstico basado en secuencia completa de un caso de un niño de 4 años de edad con varias operaciones en colon, se hace la secuencia del exoma, y detectan un defecto en un gen del sistema inmune y se diseña su tratamiento. Hoy día está totalmente sano. Da el concepto de iPOP (perfil integrativo de omica personal) del manejo de información que implica hacer el DNA, microbioma, RNA, proteoma, metabolitos, etc, integrarlo en el tiempo y hacer un reporte del estado de salud de la persona y utilizar la fármaco-genómica para la modulación. El futuro es una super convergencia tecnológica, desde los dispositivos que lleguen en teléfono celular en tiempo real con un diagnóstico comprensivo para todos.

En el uso de la palabra, el Dr. Samuel Ponce de León presenta el tema de "*Biotecnología y vacunas*". Comienza agradeciendo a la ANM y continúa comentando sobre BIRMEX y el desarrollo genómico que es espectacular, y como ha iniciado desde conocer la historia evolutiva del organismo hasta diferentes aplicaciones. Señala el desarrollo que ha tenido BIRMEX y presenta en una línea de tiempo del desarrollo de las vacunas, así como la evolución de la producción de 1998 a 2010 donde sigue siendo el principal productor de vacunas para el gobierno. Como ejemplo menciona la poliomielitis donde la vacuna oral (Sabin) ha logrado la eliminación de la enfermedad y comenta que se debe replantear la política para la erradicación, como el cese paulatino de la vacuna triple y quedarse con una bivalente y después pasar a la IPV tipo Salk que es totalmente inactivada. La cuestión es la aplicación y administración de las mismas. Si se logra ello comenta que se logrará finalmente la erradicación



en breve. Presenta como ha sido el cambio en el México, desde el uso de la tPV, el uso de IPV con tOPV y pasar a IPV mas bOPV y terminar con la IPV esperando que esto sea para el 2018. Comenta también sobre el proyecto para la enfermedad de Chagas con un desarrollo de una vacuna, donde ya tienen los antígenos que indujeron respuesta inmune en ratones y están por hacer el escalamiento a nivel piloto. Otro proyecto es la vacuna de influenza con una planta terminada donde el país tendrá una mejor capacidad de respuesta para la producción de vacunas. El proceso de producción es de un desarrollo anual haciendo un pronóstico de que debe contener la vacuna y describe como es el desarrollo de la misma. La producción es de 30 millones de dosis de influenza al año y podría aumentar hasta de 90 millones y menciona que es un proyecto con SanofiPasteur. Termina señalando sobre las nuevas vías de administración de vacunas, como papelitos que se disuelven en la boca, y otras que no será necesario las agujas.

Finaliza el simposio con la presentación del Dr. Francisco Bolívar Zapata quien presenta el tema: "*Organismo transgénicos, sus grandes beneficios y la ausencia de daño*". Comenta que está recopilando la información para hacer de la biotecnología una arma importante para el desarrollo. Señala y define lo que es la biotecnología, las técnicas modernas para el aislamiento de genes y llegar a los organismos genéticamente modificados por diferentes técnicas que incluso ayudarán para el campo, los medicamentos que se han desarrollado entre otros ejemplos que señala. Su plática se enfoca a la parte de agronomía. Desde 2013 se sembraron a nivel comercial cultivos en 27 países con organismos genéticamente modificados. Las evidencias sobre ello es la declaración firmada por 25 premios nobel quienes señalan que son organismos seguros y que deben utilizarse para contribuir al bienestar humano. También el consejo asesor de las academias de Europa, la americana para el avance de la ciencia que avalan estas evidencias. La biotecnología de la academia mexicana de ciencias de México también la avala. La comisión europea concluye que se puede sustraer de los esfuerzos de más de 130 proyectos de investigación abarcando un periodo de más de 25 años donde declaran que estos no son más riesgosos. Así continúa dando diferentes evidencias al respecto del no riesgo al ser humano y de los beneficios que puede dar. Señala sobre el maíz transgénico y donde se retiró la publicación original de que causaba cáncer y cuando lo retiraron de la revista donde explican las fallas del estudio y que ni siquiera debió aceptarse como publicación. También



comenta que ninguna agencia regulatoria ha retirado estos transgénicos. Continúa mencionado sobre los efectos benéficos en la agricultura, el medio ambiente y la salud para la reducción de insecticidas químicos mostrando varios meta análisis. Señala que no se ha detectado ningún peligro significativo asociado directamente con el uso de cultivos genéticamente modificados. Con respecto a la soberanía alimentaria comenta la controversia y debate sobre el maíz transgénico y su peligro donde ninguno de los que hablan al respecto tiene sustento científico. Concluye que México deberá desarrollar sus propias semillas mejoradas, propiciar el uso de las mejores tecnologías para contender con las problemáticas del campo y la biotecnología y en particular el uso de los transgénicos es una de ellas. También que se debe estimular la investigación de empresas mexicanas para estos desarrollos. Que seguirá trabajando con las diferentes instancias del gobierno para sumar esfuerzos con base en el conocimiento científico sólido y el beneficio del uso de los transgénicos; y así como se demostró en el área de la salud también lo harán para el campo. Finaliza mencionando como está involucrada la presidencia de la república en el desarrollo de la tecnología y el papel preponderante que está tomando.

A continuación inicia la sesión de comentarios, discusión y preguntas. El Dr. Salvador Said comenta que los campesinos organizaron el usar plantas transgénicas, y si se está tomando la precaución de tener un termoplasma?, El Dr. Bolívar contesta que están trabajando en esto para que la biotecnología mejore lo del campo, señala que hay campesinos que ya lo utilizan como el algodón transgénico, que hay una ley de bioseguridad y hay que dejar de usar los insecticidas químicos con sistemas nuevos y más respetuosos de la biodiversidad. Menciona nuevamente sobre los genomas del maíz. El Dr. Martín Hernández comenta que le tocó vivir la pobreza del campo mexicano, y si se ha medido los efectos del sol en el humano. El Dr. Edgar Dávila pregunta sobre el uso del transgénico a largo plazo si pudiera ser cancerígeno. El Dr. Bolívar responde que insistió muchísimo en todas las evidencias científicas que han demostrado que no es así en más de 1800 artículos de los últimos 10 años publicados en revistas de gran prestigio y editoriales. El Dr. Pablo Marte pregunta sobre cuáles fueron los motivos para el desarrollo de una vacuna en la enfermedad de Chagas y si están interesados en otras micosis. El Dr. Ponce de León responde como nació este desarrollo y que desde luego están interesados en todos los desarrollos. Un participante de ciencias médicas pregunta que en manos de quien estaría el control de los transgénicos para



evitar la posible formación de monopolios. El Dr. Bolívar responde que hay un marco jurídico y reglamento para ello, así como una comisión intersectorial para evitar esto y que México ya tendrá la posibilidad de usar los genéricos en menos de dos años.

Se sede la palabra a Dr. Enrique Ruelas quien menciona las diversas preguntas realizadas por internet. Las respuestas y comentarios fueron las siguientes: Dr. Jaime Uribe comenta que el cambio tan drástico de la balanza comercial se fue perdiendo principalmente por la falta de una política de fomento industrial ya que se eliminó el requisito de planta, esto también ayudó. El Dr. Samuel Ponce señala la plataforma de vacunas y que actualmente en términos de rendimiento no hay capacidad de producción de huevo. Para garantizar la antigenicidad del producto puede haber alta variabilidad, la mejor alternativa es cultivo de células, y que la producción de vacunas es muy limitante por la seguridad de la producción. Comenta que el sistema actual es eficiente aun cuando tiene un tiempo largo, y a la fecha no hay un sistema de tiempo más corto que tenga la misma seguridad encontrada con el sistema actual. El Dr. Bolívar enfatiza que sigue dando conferencia sobre los OGM, donde se sustenta el bajo riesgo de los mismos comenta que hay foros sobre biotecnología al respecto y que ayude para una reforma del campo. El Dr. Soberón señala que hay una necesidad no cubierta del diagnóstico, y que es necesario hacer precisión en los diagnósticos y que debe considerarse como un área de oportunidad para el desarrollo y con respecto al perfil del médico es que se debe incorporar este tipo de conocimientos y de interactuar con un análisis mucho más completos en grupos especializados.

Acto seguido el Dr. Enrique Ruelas agradece la participación de los ponentes así como a el coordinador de este simposio y da por concluida la sesión a las 21:09.

Atentamente:

Dra. Elsa Sarti.
Secretaria Adjunta de la ANM.



"La humanidad es una totalidad abstracta; solamente al individuo se le ha concedido un alma". Albert Einstein (1879-1955) físico alemán.