



EDITORIAL

What does medical science hold for humans? A futuristic look

Qué nos depara a los humanos la ciencia médica? Una mirada futurista

Virgilio Galvis, MD, PhD^{1,2}

1 Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL), Floridablanca, Santander, Colombia

2 Centro Oftalmológico Virgilio Galvis, Floridablanca, Santander, Colombia

Autor de correspondencia: Centro Oftalmológica Virgilio Galvis

Dirección: Torre C.; 3° piso consultorio 301, Foscal Internacional. Calle 157 N° 20 94 Floridablanca

Correo electrónico: virgiliogalvis@gmail.com

Cómo citar este artículo: Galvis V. Qué nos depara a los humanos la ciencia médica? Una mirada futurista. Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología. Vol.53(2):60-64

Desde las primeras civilizaciones, son muchos los avances tecnológicos que apuntan a mejorar la salud y la calidad de vida de los humanos, y como oftalmólogo hago alusión a las primeras referencias sobre hechos oftalmológicos que se remontan a 3.500 años a.C., cuando ya los egipcios producían ojos artificiales con metal o piedras para sus momias y estatuas, y entre sus deidades se identificó a *Duau*, dios de los oftalmólogos, y a *Mechenti-Irti*, dios de la ceguera. En la pirámide de Giza, en 1920, se descubrió una estatua que representa a un oculista.

Ya desde la temprana Grecia, Hipócrates (460 a 377a.C.) describía detalles de la anatomía superficial del ojo y del tratamiento de sus enfermedades. Durante la época clásica, Platón, Demócrito y Pitágoras propusieron teorías sobre los mecanismos de la visión.

En el año 60 d.C. el médico Dioscórides introdujo el término “tracoma” en su libro *De materia médica*, y más tarde, Rufo de Éfeso, describió algunos conceptos de anatomía ocular, como la cápsula de Tenon, el quiasma óptico y la posición del cristalino en el globo ocular.

A finales del siglo XIII, el florentino Salvino D'Armato inventó los anteojos y en 1352, en la iglesia de San Nicolás, en Treviso, Italia, se registra la primera figura con anteojos: óleo con el rostro del Cardenal *Hugo de Proenza*, obra del maestro *Tomás Da Módena-Bacon*.

Ida Caroline Mann, una destacada científica oftalmóloga publica en 1928 su libro *The Development of the Human Eye*, obra que ha permanecido como referencia en Embriología Ocular hasta fechas recientes y ella es figura en el Hall of Fame de la ASCRS desde 2007.

Los avances en particular de la oftalmología se han venido acelerando vertiginosamente y se han ligado en su adelanto futurista al conocimiento del resto del organismo humano.

La progresión del saber ha pasado de incrementos aritméticos a geométricos y la actual necesidad de la comunidad científica para almacenar, analizar y difundir el cuasi infinito número de datos, le ha obligado a moverse hacia el majestuoso mundo de la computación cuántica.

Dos campos han evolucionado exponencialmente y se complementan a medida que sus aplicaciones se van dilucidando: en lo genético, la genómica y la terapia génica, y en lo cibernético, la inteligencia artificial.

Las hoy veloces y avanzadas técnicas de secuenciación NGS (*Next Generation Sequencing*)¹ permiten escudriñar el Genoma Humano.² Estas nuevas herramientas posibilitan el estudio a fondo de la estructura y función del ADN con sus más de 3 mil millones de pares de bases nitrogenadas que lo conforman. La tecnología NGS ha facilitado la secuenciación de miles de genomas de humanos provenientes de diferentes etnias, localidades geográficas, y con diferentes antecedentes sociales y culturales. Estas comparaciones a nivel global entre genomas y su relación con factores externos ambientales han permitido a los científicos identificar y comparar regiones de interés que contengan genes codificantes, no codificantes o zonas con función netamente regulatoria, y llegar a entender el trasfondo de muchas enfermedades complejas.

Hoy, la información naciente de estos dos campos del conocimiento científico, nos ha dado la oportunidad de identificar los factores de riesgo genéticos, y la inteligencia artificial nos ha permitido llegar con insospechada precisión al diagnóstico, brindando sustancial apoyo a los médicos para recomendar tratamientos.

En la evidencia científica, las grandes bases de datos almacenadas servirán para la creación de guías adaptadas a cada población, y esta tecnología ayudará a optimizar la prevención y a reducir en el mediano plazo el costo de los tratamientos.

La evolución telemática, tendrá la capacidad de transmitir datos por medios tecnológicos, los que de manera robotizada permitirán tener la información en tiempo real del funcionamiento de nuestro cuerpo. El registro metódico y masivo de todas las actividades diarias de un paciente contará con alarmas indicadoras de condiciones anormales y con la existencia de gigantescas bases de datos donde se pueda registrar la sintomatología y los signos presentados, y el computador hará diagnóstico y recomendará exámenes para el diagnóstico diferencial.

La relación médico-paciente entra en este punto y el profesional será entonces un asesor de salud que

guie al paciente y recomiende la mejor alternativa terapéutica basada en la evidencia.

Así como el médico actuará como elemento humanizante en esta relación impersonal que orientará la tecnología sobre las conductas a seguir por el paciente, el médico también deberá asumir la responsabilidad en caso de que las recomendaciones cibernéticas basadas en conocimientos científicos no diesen resultados. Los médicos especialistas, de la mano de los informáticos, aplicarán software supra-especializados para los diagnósticos de enfermedades raras o complejas.

La genómica y la terapia celular tendrán un papel importante en la predicción, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades oncológicas, vasculares y metabólicas, entre muchas otras y permitirán recomendar tratamientos y terapias preventivas para combatir enfermedades antes de que se den alteraciones de la salud.

Hace casi cinco décadas, científicos visionarios se atrevieron a predecir que la modificación genética a través de ADN exógeno podría constituir un efectivo tratamiento para combatir enfermedades hereditarias humanas, y hoy ya las terapias génicas han sido relativamente eficaces para insertar elementos funcionales ausentes o remover fragmentos genéticos generadores de enfermedad, reemplazando o reparando genes mutados, o haciendo que las células enfermas sean más visibles al sistema inmune.³ A lo largo de este tortuoso camino de la terapia génica, la ingeniería genética ha encontrado serios obstáculos debido a que la utilización de virus con el propósito de administrar genes terapéuticos, puede inducir respuesta inmune, mutagénesis secundaria a la inserción del material, tropismo viral, actividad realizada por fuera del objetivo, resultados clínicos no deseados o caminos de regulaciones aberrantes (que van desde la enfermedad hasta la muerte de participantes en ensayos clínicos)^{3,4}.

Los recientes y promisorios descubrimientos en virología, inmunología, y biología celular, con estudios clínicos en fase temprana, en múltiples campos de la medicina, incluyen a los **vectores lentivirales**, para las transducción de células madre con la adecuada información genética y a los virus adeno-asociados (**vectores AAV**), para el tratamiento de patologías

como la amaurosis “hereditaria” congénita de Leber tipo 2 (lanzamiento 2017 de Luxturna®).³

Además, se trabaja ahora con vectores no virales para agregar genes (plásmidos de ADN extracromosomales) y proteínas terapéuticas a las células diana, los que no resultan inmunogénicos, ni carcinogénicos y permiten manipular fragmentos de ADN de mayor tamaño terapéutico y de manera más eficiente y con costos de terapia más asequibles. Los desarrollos sobre métodos no virales seguirán siendo parte de futura investigación para la administración de ADN terapéutico^{5,6}

Por otra parte, los estudios desarrollados desde el 2012 por Emmanuelle Charpentier hoy en la Unidad de Ciencia de Patógenos del Instituto Max Planck en Berlín, Alemania, y Jennifer A. Doudna en la Universidad de California, Berkeley, Estados Unidos, pudieron ser aplicados a la terapia génica al lograr un RNA sintético, el que resulta como el adelanto más importante de la ciencia, que les valió a las dos científicas el Premio Nobel en Química en el 2020. Ellas lograron desarrollar un poderoso y versátil método para editar genomas. Este método se conoce como **editor de genes CRISPR-Cas9** (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* -CRISP associated 9; Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente interespaciada – Enzima No. 9 asociada a CRISP) el cual permite un corte preciso en la cadena de ADN deseada.⁷ En la naturaleza, el CRISPR-Cas9 forma parte del sistema inmune de *Streptococcus pyogenes*, cuyo genoma codifica para la enzima Cas9, capaz de “rebanar” los genes de virus invasores, y también para dos moléculas de RNA (crRNA y tracrRNA) encargadas de reconocer el virus y facilitarle el corte a la enzima.

Las dos científicas lograron la síntesis de un RNA de guía que contiene la secuencia de RNA complementaria a la del ADN objetivo.⁸ El método CRISPR-Cas9 es prometedor, de bajo costo, rápido y más fácil de usar que las herramientas previas para editar genes. Ya se han empezado a hacer test de terapias experimentales que usan esta técnica para tratar y potencialmente curar enfermedades genéticas raras y cáncer en humanos. Hoy en día se están empezando ensayos clínicos para “corregir” algunos de los 18 genes relacionados con la enfermedad de Leber, como la tipo Leber -10, donde ya han inyectado el CRISPR en el espacio subretiniano

en 1 de 18 pacientes que incluirán en la prueba (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872479>) y se espera que logre extrema precisión de corte para corregir la parte alterada del gen de manera local en la retina (EDIT101®).⁹

Las ciencias computacionales aplicadas a la modelización de la fisiología humana¹⁰ jugarán un rol importante en las pruebas de nuevos medicamentos, y reemplazarán los ensayos clínicos en animales y humanos, requeridos para demostrar su bioseguridad y eficacia.

Ya no solo la genómica sino la proteómica, con la identificación de biomarcadores, ha venido ganando singular importancia en los diagnósticos rápidos; la heparanasa y la proteína inducible por prolactina (PIP) para la detección precoz del queratocono y esta última también para el cáncer de seno, constituyen buenos ejemplos.^{11,12}

La tele-cirugía robótica será un complemento para que expertos realicen a distancia y con gran precisión, sofisticados procedimientos quirúrgicos y así poder ofrecer los mejores resultados terapéuticos.^{13,14}

Ahora imaginemos un mundo en el que se pudiera tener la opción de reemplazar células, tejidos u órganos defectuosos por sanos. La medicina regenerativa, basada en las impresiones tridimensionales con tejido de células cultivadas y andamiaje de materiales biodegradables, nos prodirá estas soluciones.¹⁵

Hoy la combinación de Bio-impresoras tridimensionales y materiales biosintéticos o biológicos como andamios para fabricar personalizadas partes corporales, es ya una realidad. Se reconocen cuatro niveles de complejidad en su fabricación:

- 1-Órganos planos, como la piel;
- 2- Órganos tubulares, como la uretra y vasos;
- 3 - Órganos huecos no tubulares, como la vejiga, la vagina y el estómago;
- 4-Tejidos sólidos como huesos para malformaciones congénitas o traumáticas craneofaciales, cartílagos, ligamentos entre otros. Estos últimos ya en buena parte se implantan exitosamente de manera experimental en animales y en algunos casos en humanos.¹⁶ Con órganos sólidos como el riñón, el hígado y el corazón, no se han logrado grandes avances, pues son más complejos, dada su alta densidad y variedad celular.¹⁵

Creo que la medicina regenerativa llegará finalmente a estos notables logros.

El refuerzo tisular en órganos sólidos, inyectando células madre pluripotenciales, que ante un ambiente celular especial, se transforman en los tejidos deseados del órgano blanco, ya es una realidad; por ejemplo la regeneración del músculo cardíaco en pacientes con infarto severo, después de esta terapia, permite llegar a fracciones de eyección suficientes para alcanzar una vida normal.^{17,18}

Ya conocemos que algunos animales invertebrados y vertebrados auto-regeneran extremidades, y cómo lo hacen hará parte de nuestro futuro científico.

La capacidad de regeneración de tejidos se da especialmente en anfibios, que tienen la fascinante capacidad de regenerar extremidades, y parcialmente órganos (corazón y cerebro). Algunos tritones, (*Notophthalmus viridescens*), logran **la regeneración del cristalino** durante toda su vida, y la salamandra mexicana lo hace también por un corto período de tiempo y durante las primeras etapas de vida. Otros, como planarias, estrellas de mar e hidras, pueden reconstruir simétricamente los ejes corporales a partir de pequeños fragmentos. Ya también esta capacidad se ha demostrado en algunos mamíferos como el ratón espinoso africano, que regenera su piel sin cicatrices.^{19,20}

Recientes estudios han demostrado in vivo que amputando porciones de brazo de estrella de mar (*Archaster typicus*) y extrayéndoles los biomateriales activos, y aplicándolos luego a manera de extractos en la herida de un pez zebra, llevan a la regeneración tisular de su mandíbula inferior.²¹

La clonación terapéutica en los seres humanos, peligrosamente hará parte de los avances controvertidos de la ingeniería genética.

Evito hablar de la clonación humana reproductiva como herramienta futurista, pues me resulta impensable y que es éticamente inaceptable. Simplemente este camino desde la clonación del primer mamífero, la oveja Dolly,²² queda abierto como parte del futuro, como el caso de animales extraordinarios, extinguidos, adorables mascotas o caninos detectores de droga.²³

Para humanos, existen regulaciones internacionales punitivas muy estrictas que obligan al respeto por la vida.

Finalmente es necesario tocar el tema de las redes sociales. Estas han venido manipulando la mente humana y denunciar el abuso que con patrones de inteligencia artificial recogen bases de datos que les permite conocer de manera críptica conocer los intereses de cada persona y les permite la caracterización de su mente, para luego de manera subrepticia utilizar la información y bajo prácticas de matriz DOFA (debilidades, oportunidades fortalezas, amenazas), vender la información o utilizarla sobre los individuos o las masas que hayan logrado tipificar, y así inducir en ellos, tendencias o nuevas conductas.²⁴

Sobre la temática tratada en este editorial, debemos finalmente considerar el impacto bioético y legal que traerá cada una las nuevas tecnologías citadas, y dimensionar los conflictos de intereses tanto comerciales como industriales, que han de nacer sobre estos temas.

REFERENCIAS

1. Kulski JK. Next-Generation Sequencing — An Overview of the History, Tools, and “Omic” Applications. *Next Gener Seq - Adv Appl Challenges*. Published online 2016:3-60. <https://doi.org/10.5772/61964>
2. Venter CJ, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* (80-). 2001;291(5507):1304-1351. <https://doi.org/10.1126/science.1058040>
3. Dunbar CE, High KA, Joung JK, Kohn DB, Ozawa K, Sadelain M. Gene therapy comes of age. *Science* (80-). 2018;359(6372). <https://doi.org/10.1126/science.aan4672>
4. Verma I m., Somia N. Gene therapy - promises, problems and prospects. *Nature*. 1997;389:239.
5. Goswami R, Subramanian G, Silayeva L, et al. Gene therapy leaves a vicious cycle. *Front Oncol*. 2019;9(April):1-25. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00297>
6. Yin H, Kanasty RL, Eltoukhy AA, Vegas AJ, Dorkin JR, Anderson DG. Non-viral vectors for gene-based therapy. *Nat Rev Genet*. 2014;15(8):541-555. <https://doi.org/10.1038/nrg3763>
7. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A Programmable Dual-RNA – Guided. 2012;337(August):816-822.
8. Lapinaite A, Knott GJ, Palumbo CM, et al. DNA capture by a CRISPR-Cas9-guided adenine base editor. *Science* (80-). 2020;369(6503):566-571. <https://doi.org/10.1126/science.abb1390>
9. Ledford H. CRISPR treatment inserted directly into the body for first time. *Nature*. 2020;579(7798):185. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00655-8>

10. Andrew Pruett W, Clemmer JS, Hester RL. Physiological Modeling and Simulation-Validation, Credibility, and Application. *Annu Rev Biomed Eng.* 2020;22:185-206. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-082219-051740>
11. García B, García-Suárez O, Merayo-Llves J, et al. Heparanase Overexpresses in Keratoconic Cornea and Tears Depending on the Pathologic Grade. *Dis Markers.* 2017;2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3502386>
12. Sharif R, Bak-Nielsen S, Hjørtedal J, Karamichos D. Pathogenesis of Keratoconus: The intriguing therapeutic potential of Prolactin-inducible protein. *Prog Retin Eye Res.* 2018;67(February):150-167. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.05.002>
13. Choi J, Park JW, Kim DJ, et al. Lapabot: A compact telesurgical robot system for minimally invasive surgery: Part I. System description. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2012;21(3):188-194. <https://doi.org/10.3109/13645706.2011.579979>
14. Haidegger T, Sándor J, Benyó Z. Surgery in space: The future of robotic telesurgery. *Surg Endosc.* 2011;25(3):681-690. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1243-3>
15. Ali M, Anil Kumar PR, Yoo JJ, Zahran F, Atala A, Lee SJ. A Photo-Crosslinkable Kidney ECM-Derived Bioink Accelerates Renal Tissue Formation. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(7):1-10. <https://doi.org/10.1002/adhm.201800992>
16. Lopez CD, Witek L, Torroni A, et al. The role of 3D printing in treating craniomaxillofacial congenital anomalies. *Birth Defects Res.* 2018;110(13):1055-1064. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1345>
17. Herreros J, Chachques JC, Trainini J, Pontón A, Sarralde A, Genovese J. Regeneración celular cardíaca. *Cirugía Cardiovasc.* 2011;18(3):207-215. [https://doi.org/10.1016/s1134-0096\(11\)70056-0](https://doi.org/10.1016/s1134-0096(11)70056-0)
18. Fisher SA, Zhang H, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006536.pub4>
19. Arenas Gómez CM, Sabin KZ, Echeverri K. Wound healing across the animal kingdom: Crosstalk between the immune system and the extracellular matrix. *Dev Dyn.* 2020;249(7):834-846. <https://doi.org/10.1002/dvdy.178>
20. Goldman JA, Poss KD. Gene regulatory programmes of tissue regeneration. *Nat Rev Genet.* 2020;21(9):511-525. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0239-7>
21. Dai Y, Prithiviraj N, Gan J, Zhang XA, Yan J. Tissue extract fractions from starfish undergoing regeneration promote wound healing and lower jaw blastema regeneration of zebrafish. *Sci Rep.* 2016;6(August):1-11. <https://doi.org/10.1038/srep38693>
22. Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature.* 1996;380(6569):64-66. <https://doi.org/10.1038/380064a0>
23. Lee JH, Kim GA, Kim RS, et al. Reproductive ability of a cloned male detector dog and behavioral traits of its offspring. *J Vet Sci.* 2016;17(3):407-411. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.3.407>
24. Marcos y Redes Sociales: Abusos y Riesgos. Available <https://www.puromarketing.com/16/13720>