

Afirmação tropical

El emprendimiento pionero de la genómica nacional develó al país su faceta de productor científico competente y además sigue generando conocimientos

Mariluce Moura

La *Xylella fastidiosa* es a esta altura una vieja conocida tanto para los biólogos como para otros brasileños que siguen de cerca los relatos de la producción científica nacional, independientemente de su campo de actuación. Pero la muy bien investigada enfermedad que produce esta bacteria en naranjos y otros cítricos en Brasil, llamada clorosis variegada de los cítricos (CVC), más conocida en el país como plaga del amarelinho, aún resiste a las embestidas de los científicos que insisten desde hace más de una década en descifrarla íntegramente. “Sabemos cómo empieza la enfermedad y cómo ocupa la bacteria los vasos de la planta y se propaga por ellos, pero no somos capaces de controlar eficazmente el establecimiento de la afección”, dice Marie-Anne Van Sluys, docente titular del Departamento de Botánica de la Universidad de São Paulo (USP) y jefa del Laboratorio de Genómica y Elementos de Transposición (GaTE-Lab) de dicha universidad. Con todo, como el método científico no se deja paralizar por el desconocimiento y faculta a quienes lo siguen para la proposición simultánea de distintas hipótesis ante un mismo problema –o el cerco a un mismo objeto mediante diferentes abordajes–, se detecta en la actualidad y simultáneamente “una fuerte percepción de que el momento clave para el control de la enfermedad se registra cuando la bac-

Una plantación del interior paulista: la citricultura es una de las bases de la economía del estado más rico del país







Portada de *Nature* del 13 de julio de 2000: un reconocimiento internacional al emprendimiento brasileño

cribir los nuevos hallazgos científicos realizados durante ese proceso. Por ende, se trataba de hacer ciencia en la frontera del conocimiento, llevando a buen puerto un proyecto de biología molecular.

El segundo objetivo consistía en formar investigadores altamente calificados, en gran escala y en un corto lapso de tiempo, ampliando superlativamente la competencia de la investigación paulista y brasileña en el ámbito de la biología molecular. Y el tercero apuntaba a movilizar a la comunidad científica para estudiar problemas socioeconómicos significativos que ésta podría ayudar a resolver, tal como lo era la preocupante plaga amarilla o CVC a aquella altura. Mal se podría suponer entonces, entre las conversaciones que se sucedían en el cuarto piso de la sede de la Fundación, la importante dosis de audacia, confianza en las propias fuerzas y persistencia que se requeriría en los meses subsiguientes por parte de la gente y de las instituciones que se embrenarían en el ignoto terreno de la genómica en Brasil. “Las posibilidades de que algo saliera mal eran enormes”, recuerda sonriente el actual empresario y en ese entonces director científico de la FAPESP, el físico José Fernando Perez, uno de los principales artífices del hermoso vuelo de la biología molecular en el país que el proyecto de la *X. fastidiosa* representa. “Apuesto que fue el proyecto de secuenciación de genomas que comenzó con la peor preparación en el mundo”, dijo después de que todo había concluido, con mucho humor, el coordinador de ADN del proyecto, el inglés Andrew Simpson.

Pasados 28 meses de esa ceremonia de presentación, el 21 de febrero de 2000, los 192 investigadores que habían entonces concluido con éxito y arrebatos de júbilo la secuenciación del genoma de la *X. fastidiosa* se vieron aplaudidos con impactante entusiasmo por más de mil personas, reunidas en una fiesta en la hermosa Sala São Paulo, mientras recibían trofeos, medallas y diplomas al mérito científico y tecnológico instituidos especialmente para la ocasión por el gobierno del estado de São Paulo (es justo decirlo, cabe registrar, que la más prolongada ovación de la noche fue para Perez, una especie de director de orquesta, en la batuta de la obra).

En tanto, el 13 de julio de 2000, dos años y nueve meses después del lanza-

teria empieza a producir la biopelícula”, prosigue Marie-Anne.

Esta biopelícula, que suscitó escasa atención cuando la *X. fastidiosa* vivió su gran momento estelar, en el centro del proyecto pionero de las investigaciones genómicas hechas en Brasil en el año 2000, es un material de apariencia gelatinosa que se deposita junto a las paredes de los vasos de la planta, recostada sobre otra sustancia que la bacteria también produce: la goma xantana. Ésta sí, debido a su visible papel en la obstrucción de los vasos y el consiguiente impedimento del libre paso de la savia por el xilema de la planta, despuntó como un elemento importante para la caracterización de la CVC en el artículo científico que condujo a que tomara estado público el genoma completo de la *X. fastidiosa*. “La sensación que tenemos actualmente indica que, de romperse la elaboración del biofilm en el momento en que la bacteria empieza a producirlo o si esa producción se viera afectada de algún modo, estaríamos en buenas condiciones de controlar la enfermedad”, comenta Marie-Anne, en la actualidad coordinadora adjunta de la FAPESP en el área de Ciencias de la Vida.

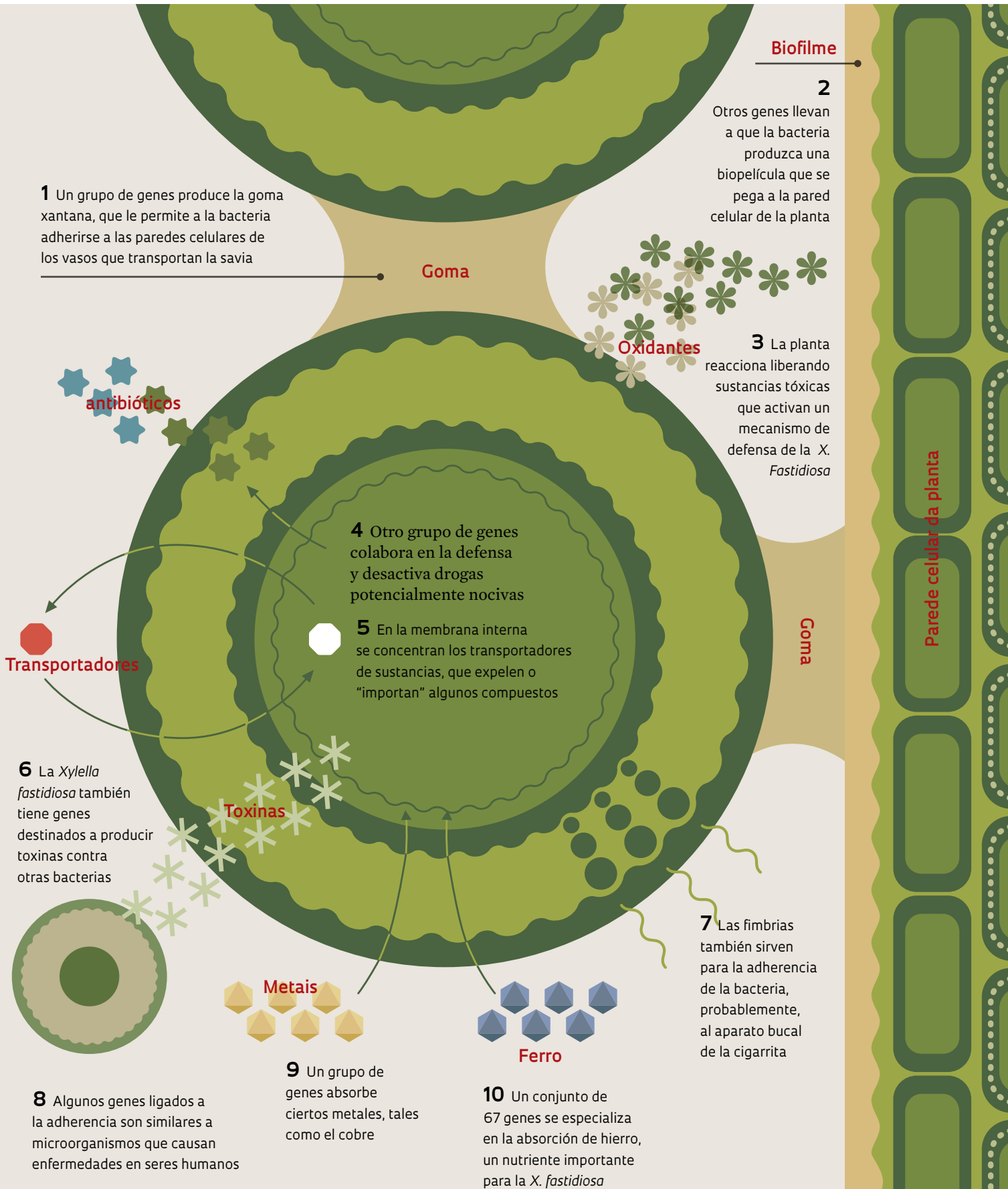
El control stricto sensu, cabe señalarlo, era un objetivo deseable, una especie de cereza del postre, pero no se encontraba entre los objetivos centrales del

El momento clave para el control de la enfermedad es posiblemente cuando la bacteria empieza a producir la biopelícula

proyecto de secuenciación del genoma de la *Xylella fastidiosa*, presentado con justicia en su lanzamiento como un emprendimiento destinado a revolucionar la ciencia brasileña. Aquella mañana del 14 de octubre de 1997, el público integrado por docentes, investigadores y empresarios que se abarrotaba en el auditorio de la FAPESP se enteró con lujo de detalles de que la ambiciosa iniciativa en la cual la Fundación invertiría 12 millones de dólares, un valor sorprendente para la financiación de un proyecto de investigación en la época, y al cual el Fondo de Desarrollo de la Citricultura (Fundecitrus) aportaría otros 650 mil dólares, tenía como primera meta secuenciar el genoma completo del patógeno y des-

La *Xylella fastidiosa* y los naranjos

La bacteria tiene 2,7 millones de pares de bases y 2.904 genes, de los cuales los investigadores brasileños lograron identificar las funciones del 47%





La cigarrita transmisora de la plaga amarilla

miento del proyecto, que en el transcurso de ese período fuera objeto de algunas críticas acerbas de algunos que creían que secuenciar un genoma no era hacer ciencia, en medio de los más numerosos comentarios sobre el salto científico que podría representar para el país, Nature destinó su portada al proyecto de la *Xylella*. La revista publicó en su edición 6.792, tomo 406, además del artículo científico de siete páginas con los hallazgos originales de la investigación, firmado por 116 científicos, una noticia detallada al respecto del estudio en la sección News and Views y un editorial en el cual sintetizó el proyecto pionero de la genómica brasileña como “una realización tanto política como científica”.

Es una definición precisa. En primer lugar, el proyecto de la X. fastidiosa generó inequívocamente un conocimiento científico que sigue desplegándose, 12 años después de concluida la secuenciación de la bacteria. Simultáneamente, cumplió su objetivo anunciado de ampliar rápidamente la capacitación brasileña en biología molecular, al tiempo que sirvió de anclaje para varios otros proyectos en el área de genómica que integraron el Programa Genoma FAPESP. Es más: el proyecto ayudó a reubicar a Brasil en el mapa de la producción científica internacional y contribuyó de manera decisiva a redibujar la imagen del país y del

Por encima de todo, el proyecto ayudó a reubicar a Brasil en el mapa de la producción científica internacional

exterior en cuanto a su capacidad para generar conocimiento científico. Como si no bastasen esos dividendos políticos, la arquitectura del proyecto, el ritmo en que se lo llevó adelante y el uso de un nuevo medio con el cual se efectuaría el intercambio de información y de datos entre los investigadores de tres decenas de laboratorios (internet) tuvieron un impacto evidente sobre el modo de producir ciencia en São Paulo desde entonces, catapultando al estado a la velocidad contemporánea. Y por último, el proyecto fue el punto de partida para la creación de empresas relacionadas con el negocio de la genómica, compañías spin-off actualmente absorbidas por el mercado.

Un buen derrotero para rescatar a partir de este punto algunos rasgos esenciales de la experiencia de la *Xylella* puede em-

pezar por los aportes a la genómica que aparecen expresados en el artículo publicado en Nature y que cobran relieve en la edición 55 de Pesquisa FAPESP, de julio de 2000. Allí se registra que se trata del 24° genoma completo de una bacteria desarrollado por la ciencia y del primero de un fitopatógeno. La secuenciación mostró que el microorganismo investigado posee 2.679.305 pares de bases nitrogenadas o nucleótidos en su cromosoma.

El cromosoma carga 2.904 genes, las regiones codificadoras de proteínas, de los cuales una tercera parte correspondía a algo nuevo para la ciencia en el año 2000. Del total, el grupo brasileño describió las funciones del 47% de los genes, un porcentaje que se ubicó un poco por debajo de aquéllos que otros grupos de investigación de genomas de bacterias habían obtenido. Por ejemplo, la descripción del 54% de las funciones de los genes de la *Thermotoga marítima*, el 52,5% en la *Deinococcus radiodurans* y el 53,7% en la *Neisseria meningitidis*. Los autores adjudicaron el resultado más bajo a la inexistencia previa de ninguna otra secuencia completa de un genoma de bacteria fitopatógena.

En el viraje del milenio, cuando Brasil era productor de casi la mitad del jugo de naranja concentrado distribuido en el mercado internacional, el ingreso nacional de la citricultura sumaba 2 mil millones de dólares anuales; los ingresos por exportaciones giraban en torno de los 1.600 millones de dólares por año y

Se trataba de aliar la ciencia a la producción y acercarla al PIB, a la riqueza nacional y al desarrollo social y económico

la actividad generaba en el estado de São Paulo 400 mil puestos de trabajo directos e indirectos. En medio de ese panorama, la enfermedad de los naranjos debida a la CVC, que afectaba en ese entonces al 34% de los naranjales paulistas, ocasionaba perjuicios estimados en los 100 millones de dólares anuales. Los datos de 2009 muestran que los ingresos totales de la actividad treparon hasta los 6.900 millones de dólares anuales, con exportaciones por alrededor de 3.150 millones de dólares, una cantidad mucho menor de empleos directos e indirectos, es decir, 230 mil puestos de trabajo, y la CVC afectando a una proporción idéntica de los naranjales paulistas, esto es, el 35%.

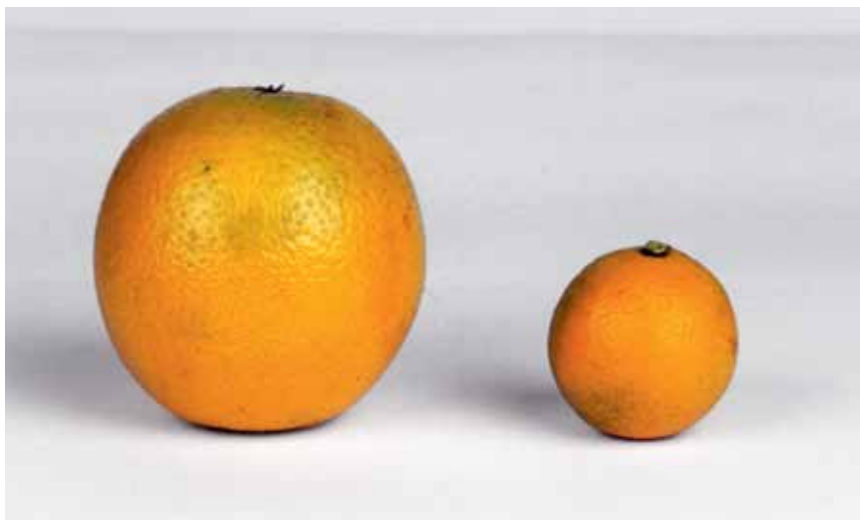
En el artículo de Nature se abordaba el metabolismo refinado de la *X. fastidiosa*, con su adaptación al uso de azúcares hallados libres en la savia del xilema y en la glucosa derivada de la rotura de la celulosa de las paredes de las células vegetales. Un descubrimiento de peso del proyecto consistió en la identificación de los genes que codifican moléculas implicadas en la adherencia de las células. Dichas moléculas, anteriormente vistas únicamente en patógenos de humanos y de otros animales, se hallan en la superficie celular de la bacteria y se encargan

de la adherencia al tejido epitelial en los huéspedes, y el hecho de encontrarlas en la *X. fastidiosa* expandió la evidencia de que los mecanismos de patogenicidad de las bacterias son los mismos, ya sea que infecten a plantas, animales o seres humanos.

Los desdoblamientos actuales de las hipótesis y observaciones de aquel momento corroboraron que las mismas eran correctas, y ha habido nuevos descubrimientos. El grupo de investigación encabezado por Marcos Machado y Alessandra de Souza, de la Agencia Paulista de Tecnología Agrícola Instituto Agronómico de Campinas (Apta-IAC) detectó la existencia de células persistentes en los vasos, lo que resulta en parte en la dificultad de control y en la persistencia de la enfermedad en el campo. También demostraron la ocurrencia de dos formas de vida de la bacteria: la fase planctónica y la fase de biofilm. A éstos estudios se suman los trabajos del grupo de Aline Silva, del Instituto de Química (IQ) de la USP, que demuestran la importancia de la adherencia de la bacteria a los vasos y de la señalización con hierro, lo que refuerza la observación de la existencia de 67 genes dedicados a extraer hierro y otros metales de la savia de la planta.

La síntesis de lo que hicieron los investigadores brasileños queda clara en las conclusiones finales del artículo de Nature. Determinaron “no solamente el metabolismo básico y las características de replicación de la bacteria, sino también numerosos mecanismos potenciales de patogenicidad. De algunos de estos nunca antes se había postulado su existencia en fitopatógenos, lo cual aportó nuevas percepciones en lo que hace a la generalidad de estos procesos”. Los resultados obtenidos permitirán, tal como se sostiene en el artículo, el comienzo de una detallada comparación entre patógenos animales y vegetales. Y, por añadidura, “las nuevas informaciones suministrarán las bases para una investigación experimental, acelerada y racional de las interacciones entre la *X. fastidiosa* y sus huéspedes, que llevarían a nuevos hallazgos en los abordajes destinados al control de la CVC, el famoso amarelinho”.

Esta terminología del paper se expresaba aún en el terreno de los sueños cuando, al abrir la ceremonia del día 14 de octubre de 1997, el entonces presidente de la FAPESP y su actual director científico, el físico Carlos Henrique de Brito Cruz, calificó al genoma de la *Xylella* como “un proyecto singular, destinado a erigirse en un hito en la historia de la ciencia y la tecnología del estado de São Paulo y de Brasil”. Justificó dicha visión anticipatoria echando mano de argumentos que forman parte de un pensamiento que viene depurando en el transcurso de los años relativo a la construcción de las sociedades del conocimiento. De este modo, sostuvo que el proyecto abarcaría aspectos de la ciencia básica y estudios ubicados en la frontera del conocimiento teórico con trabajos de investigación aplicada y desarrollo tecnológico. “Con este proyecto se va a hacer lo que ha sido una de las grandes preocupaciones de la FAPESP y de otras instituciones de ciencia y tecnología de São Paulo y de Brasil: aliar ciencia y producción, acercar la ciencia al PIB, a la riqueza nacional y al desarrollo social y económico”, dijo. Y avanzó por esa senda hasta calificar al proyecto como “revolucionario”.



La naranja menor salió de un naranjo infectado por la *Xylella*

A *Xylella mapeada*



La presentación al público de los orígenes y la arquitectura del emprendimiento de la *X. fastidiosa* estuvo a cargo del director científico, José Fernando Perez, no sin antes recurrir a algunas cifras, a los efectos de brindar asidero a su concepción, que apuntaban que se había vuelto perentorio e indispensable el montaje de un proyecto de tamaño envergadura. Dichas cifras, dadas a conocer poco tiempo antes por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, indicaban que mientras la participación brasileña en general en la producción científica mundial, registrada en la base de datos del Institute of Scientific Informations (ISI), prácticamente se había duplicado entre 1981 y 1995, pasando del 0,44% al 0,82%, el desempeño en cuanto a biología molecular había mostrado un avance sumamente lento. En otras palabras, si bien el número total de artículos brasileños indexados había crecido a un factor de 2,12, ante 1,35 para la producción científica mundial, en biología molecular la relación entre ambos factores estaba lejos de ser

holgada: 1,69 para la producción brasileña y 1,89 para la producción mundial. A propósito, aquí cabe acotarse que, si en 1996 los artículos de biología molecular correspondían al 4,20% del total de artículos científicos brasileños registrados en la base de datos Scopus, en 2007 representaban el 6,68%, y la producción registraba un crecimiento continuo a partir de 2002.

Las cifras que exhibió Perez, articuladas con el argumento de que si se ampliase el desfase brasileño en un área científica esencial en relación con varias otras, puras o aplicadas, se estaría trabando el desarrollo deseable del país, parecían destinadas a refrenar de antemano las críticas que ciertos grupos de la comunidad científica ensayaban contra la nueva inversión de la FAPESP. Pero las críticas no cesaron. Durante un buen lapso de tiempo, la Fundación debió entrar en debates y exhibir otros números para probar que no había una concentración perversa de sus inversiones en la investigación genómica en detrimento de los restantes campos científicos.

Una década después, en el marco de una conferencia que integró un ciclo organizado por Pesquisa FAPESP en simultaneidad con la exposición “Revolución Genómica”, montada por el Instituto Sangari en el actual Pabellón de las Culturas Brasileñas del Parque Ibirapuera (lea en Pesquisa FAPESP, suplemento especial de septiembre de 2008), Perez sostuvo que entre 1997 y 2003 la FAPESP había invertido en el conjunto de los 20 proyectos que integraron su Programa Genoma, 39 millones de dólares. “La inversión nunca superó el 2,4% del presupuesto de la Fundación”, enfatizó. Por otro lado, las contrapartidas aportadas por instituciones y empresas asociadas a las diferentes iniciativas del programa llegaron a los 11,7 millones de dólares. Esto incluyó aportes del Fundecitros, en el proyecto Xylella, de Copersucar, en el genoma de la caña de azúcar (lea el reportaje de la página 54), del Departamento de Agricultura de Estados Unidos, en la XylellaHay quienes ven desde otra óptica las críticas dirigidas al proyecto de la *X. fastidiosa*, tal como es el caso de su primer mentor, junto a



Perez, y posteriormente uno de sus coordinadores, el biólogo Fernando Reinach. “El proyecto era revolucionario”, dijo en una larga entrevista ping-pong, para la edición 100 de Pesquisa FAPESP. “Hubo una resistencia muy grande por parte de la gente más vieja (...). Se decía que no era ciencia. En definitiva, era la resistencia al cambio. Y sólo logramos llevar adelante el proyecto porque los jóvenes que habían conseguido ingresar en el sistema ya no se encontraban bajo el dominio de la gente más vieja. Cuando emitimos el pliego para la selección de laboratorios, la gente joven dijo: ‘nosotros lo haremos’. Cuando los más viejos dijeron ‘no cuenten con nosotros’, eso fue muy sintomático de lo que estaba sucediendo.”

Interesantes detalles sobre la génesis del proyecto de la X. fastidiosa, ilustrativos sobre cómo transcurre en el mundo real el proceso de decisiones que impulsan la producción del conocimiento o los cambios en el ambiente de la producción científica, aparecieron en passant durante la ceremonia de lanzamiento. Recién más adelante, en las voces de Perez o

Se buscaba una idea para cambiar la biotecnología y crear aptitud

Reinach, se convertirían en elementos de la historia de aquél que parece ser el más narrado proyecto de investigación brasileña, dentro y fuera del país.

“Necesitábamos una idea nueva que aportase un cambio en la biotecnología brasileña, creando aptitud”, recordó Perez en la conferencia de 2008. Percibía que era un área estratégica con capacidad como para responder “a las características económicas, a la biodiversidad, a la agricultura, a la ganadería y a los problemas de salud pública específicos del país”. En tal sentido apuntaban sus diálogos con los asesores a comienzos de 1997, en especial con Fernando Reinach, en ese entonces profesor titular de bioquímica de la Universidad de São

Paulo (USP) y uno de los coordinadores de área de la dirección científica de la Fundación. Y fue como continuación de esas conversaciones que se produjo un llamado telefónico decisivo de Reinach a Perez.

“Durante un fin de semana, el 1º de mayo de 1997, me hallaba en mi casa de campo de Piracaia y pensé: en vez de hacer un proyecto de infraestructura, hagamos un proyecto de genoma, juntemos a todo el mundo alrededor de un mismo objetivo. Era una idea muy extraña para mí. Lo llamé a Perez, que estaba en Santos, y entonces él se vino acá al campo. Conversamos y la idea se cristalizó.”

Durante la propia semana posterior al feriado, Perez inició las gestiones tendientes a organizar el proyecto. El microorganismo que sería secuenciado aún no había sido elegido, pero seguramente sería una bacteria, con un genoma lo suficientemente grande como para permitir que mucha gente trabajase en ello y lo suficientemente pequeño como para que no dejase de ser factible su realización. Desde Estados Unidos, donde entonces trabajaba tres meses por año, Reinach le envió a

Perez, poco tiempo después, a pedido de éste, el primer borrador del proyecto. Según el ex director científico de la FAPESP, todas las ideas fundamentales que se aplicarían en la estructura que sosten

tendría el proyecto estaban allí presentes.

Las discusiones sobre el proyecto fueron incorporando a nuevos protagonistas, al tiempo que el tema era sometido a debate en el seno del consejo superior de la FAPESP. Paulo Arruda, biólogo, docente de la Universidad de Campinas (Unicamp) y Marcos Machado, del Centro de Citricultura Sylvio Moreira, se encontraban entre los primeros participantes en esas discusiones. Más adelante, Ricardo Brentani le sugirió a Perez que incorporase al grupo al investigador Andrew Simpson, un inglés radicado en Brasil desde hacía algunos años. Era necesario contar con consultores internacionales de peso ya desde la fase de la discusión de las características del proyecto y Paulo

Arruda llevó a la FAPESP al belga André Goffeau, quien, entre otras calificaciones, era sumamente experimentado en bioinformática. Por cierto, ésa era un área clave en un proyecto genoma y podría volverse crítica, dada la experiencia prácticamente nula del país en esas técnicas. Una de las ideas que propuso Goffeau fue que se hiciera esa parte del trabajo en Francia. Pero Reinach sugirió una conversación entre el grupo y dos jóvenes del Instituto de Computación de la Unicamp: João Setúbal y João Meidanis, que venían trabajando con bioinformática en simulación de genomas y habían publicado un libro sobre el tema, si bien nunca habían trabajado con un genoma real. “Por eso sobrevolaba en el aire una cierta inseguridad. Los asesores internacionales no confiaban en que nosotros íbamos a lograr resolver los problemas de la bioinformática, pero allí radicó uno de los grandes éxitos del proyecto”, comentó Perez en una de sus evaluaciones posteriores referentes al emprendimiento de la *Xylella*.

El grupo de esos asesores externos, el steering committee, estaba compuesto, además de por Goffeau, por Steve Oliver y John Sgouros, también británico. Y fue precisamente en una reunión con Oliver, en la FAPESP, cuando se definió la estructura de mando del proyecto: habría dos laboratorios centrales a los cuales se reportarían todos los laboratorios involucrados en el trabajo de secuenciación, más el laboratorio de bioinformática y un coordinador general. El pliego de convocatoria a los laboratorios, publicado poco después de la presentación del proyecto, siguió estrictamente esa orientación al definir las plazas. Fue así como Andrew Simpson se convirtió en coordinador general de ADN del proyecto, incluso con la responsabilidad de suministrarles clones de la bacteria a todos los laboratorios. Reinach y Arruda quedaron como coordinadores de secuenciación y Meidanis y Setúbal, como coordinadores de bioinformática.

La selección de los 30 laboratorios, entre casi un centenar que se presentó en el marco del pliego licitatorio, contempló, de acuerdo con Reinach, que 10 de ellos deberían contar con algún conocimiento previo de secuenciación, otros 10 deberían contar en sus filas con investigadores ligados a la agricultura, con alguna noción sobre la *Xylella*, y otros 10 podrían tener al mando investigadores que no conociesen la bacteria ni tuviesen práctica

de secuenciación, “pero eran personas incuestionablemente competentes en términos científicos, siempre con ganas de aprender más; tal era el perfil de José Eduardo Krieger, por ejemplo”.

En la entrevista que le concedió a Pesquisa FAPESP una vez concluida la secuenciación (Especial “El futuro de la genómica en Brasil”, edición 51, marzo de 2000), Simpson, que se manifestaba orgulloso de su rol en el proyecto y había celebrado mucho el hecho de que Brasil hubiera “entrado a una selecta fiesta sin haber sido invitado, y lo había hecho fantásticamente”, detalló cómo había sido difícil superar el desconocimiento general con relación a la *X. fastidiosa*. Y recordó, siempre con su fino humor, otros obstáculos que debieron sortearse una vez que se inició el trabajo. “Había un coordinador que nunca había secuenciado un genoma, no había trabajado con bacterias y ni siquiera sabía lo que era la *Xylella fastidiosa*. Había un coordinador de informática que nunca había trabajado con un proyecto de ADN en su vida y un equipo disperso por todo el estado de São Paulo. Varios integrantes no sabían casi nada de biología molecular. Y lo que es peor: nadie en el estado contaba con una bacteria viva, ni mucho menos con ADN, y menos aún con la biblioteca de ADN. Empezamos sin ninguna evidencia de que el trabajo pudiese funcionar”. Según Simpson, fue la promesa de Bové de suministrar la bacteria y el ADN necesario lo que les aportó la confianza para empezar. “Al final, Marcos Machado, del Instituto Agronómico de Campinas (IAC), suministró todo el ADN que yo empleé en el proyecto.”

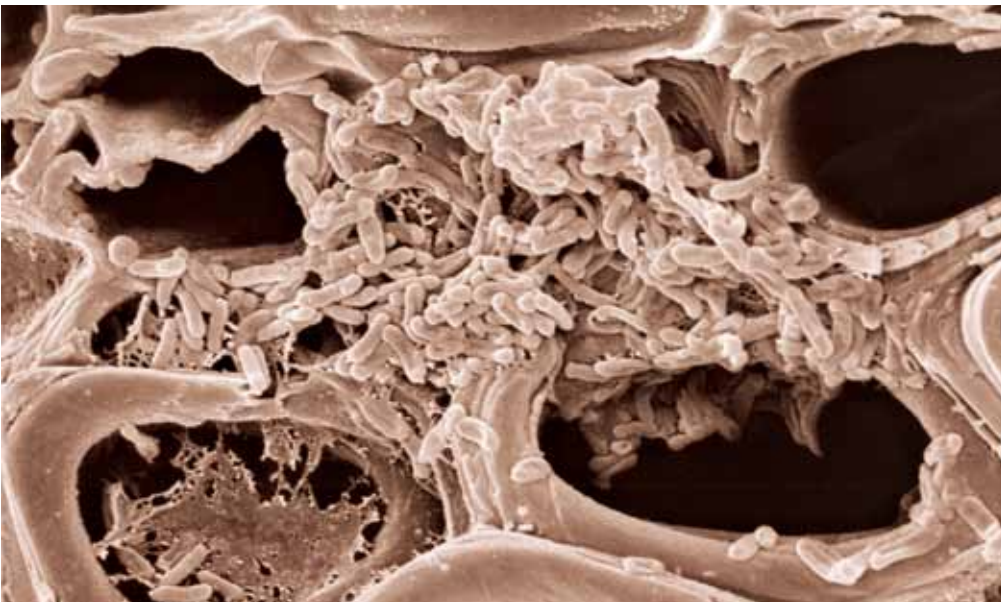
Aun cuando admitía la falta de condiciones previas como para concretar lo que había sido anunciado, Simpson no consideraba que ese comienzo fuese “una locura de brasileños”, en el cual hasta la conexión de internet para desarrollar un proyecto que dependía crucialmente de ella era todavía de una enorme precariedad. “Fue la confianza en la habilidad de la comu-

nidad para ejecutar cualquier tarea dada. No era ninguna locura”. Para Simpson, el momento más difícil entre todos fue la fase final, cuando era necesario sortear los gaps que restaban en la secuencia montada. “Primero yo no tenía ni la menor idea de cómo hacerlo. Nunca lo había hecho y los papers no decían precisamente cómo hacerlo. Había que inventar una solución. Segundo, teníamos muy poca información sobre la *Xylella* antes de empezar la secuenciación. No sabíamos ni siquiera el tamaño de los gaps, porque no sabíamos el tamaño total del genoma”. Por eso, tal como en esa época sostuvo Marie-Anne, una vez encajadas el 6 de enero de 2000 las últimas piezas del gigantesco rompecabezas, dos palabras, una especie de clave repetida por teléfono, dio marco por sobre todas las otras a la celebración que se repitió en los 35 laboratorios dispersos por el territorio paulista: “¡Se completó!”

El salto inmenso que dejaba definitivamente en el pasado los días de manejo torpe y lento de los secuenciadores importados a comienzos de 1998 se había completado cuando el investigador Luís Eduardo Aranha Camargo envió el read (parte de la biblioteca de clones) que completó el genoma. Y tomó estado público cuando Simpson les anunció ese cierre a los científicos reunidos en el I Encuentro de Genomas Microbianos Relevantes para la Agricultura, organizado por el Departamento de Agricultura de Estados Unidos en San Diego, California, durante los días 8 y 9 de enero. Brasil conquistaba así una expertise hasta entonces dominada solamente por otros 14 grupos de investigación de Estados Unidos, Europa y Japón.

En los días actuales, una sencilla búsqueda de la *X. fastidiosa* para el período situado entre 1995 y mayo de 2012 en la base de datos PubMed, un referente en publicaciones de calidad en el área de medicina, retorna con 343 artículos que la citan, de los cuales 330 se publicaron después del paper de los brasileños en *Nature*. De éstos, 110 artículos, es decir, un tercio del total,

Una búsqueda en PubMed retorna con más de 300 artículos que citan a la *X. fastidiosa*, de los cuales más de 100 son de Brasil



Una colonia de bacterias *Xylella infesta* y obstruye las paredes de los vasos que transportan la savia del naranjo

ELLIOT W. KITAJIMA/USP

tienen dirección en Brasil. Se trata de un aporte notable al conocimiento del tema.

“Las predicciones e hipótesis elaboradas en nuestro primer artículo se fueron demostrando con el correr de los años”, comenta Marie-Anne Van Sluys. Hoy en día, se indaga sobre el origen de la CVC y el rol de la biopelícula en la enfermedad. “Existen fuertes razones para sospechar que el control se puede ejercer mediante la intervención en la formación del biofilm –retoma el razonamiento Marie-Anne–, y hay una patente depositada por el grupo coordinado por Marcos Machado y Alessandra Alves (INPI: 018110011623 PCT: BR/2012/000003 Data depósito: INPI 31/03/2011 PCT: 9/1/2012) que hace uso de un análogo de cisteína para bloquear este proceso, una estrategia que ya ha sido utilizada con éxito para patógenos de humanos. Por otra parte, y dada la enorme cantidad de virus que aparecen en los genomas de los diversos linajes de *Xylella*, resultados observados a partir de los estudios de expresión por microarray realizados por los grupos de la doctora Suely Gomes (IQ-USP) y la doctora Marilís do Vale Marques (ICB-USP), junto con la secuenciación de múltiples linajes de *Xylella* coordinada por la doctora Aline Silva, sugieren que las condiciones ambientales pueden inducir a la multiplicación de las partículas virales hasta matar la bacteria. “Si el virus saliera del genoma y se propagase formando cápsidas víricas, podría hacer que la célula explote y así mataría a la bacteria”, imagina.

En el ambiente bien abonado por el

proyecto pionero de la genómica, grupos de investigación que allí se consolidaron, formaron nuevos liderazgos y establecieron sólidas colaboraciones internacionales, se indagan en la actualidad sobre esto y mucho más: el grupo original de Marcos Machado, en el IAC, ahora con Alessandra Alves de Souza en la coordinación de la línea de investigación que involucra a la famosa bacteria, por ejemplo, se aboca a la interacción con la planta. El grupo de Marilís do Valle Marques ha venido trabajando en la obtención de mutantes de la *X. fastidiosa*, útiles para Aline Maria da Silva, del Departamento de Bioquímica de la USP, y lidera el estudio genómico de distintas cepas de la *X. fastidiosa* en Sudamérica, tres de las cuales infestan cítricos y las restantes cafetos, ciruelos e hibiscos [cayenas, rosas chinas], respectivamente, avanzando en la investigación de genes patogénicos de la bacteria.

Aparte de la continuidad de la investigación, cabe citar como otros testimonios del éxito del emprendimiento de la *Xylella*, la creación a cargo de investigadores ligados al proyecto de las empresas Alellyx, que trasladó tanto los recursos de los genomas como otras herramientas de la biotecnología a la agricultura; Scylla, que presta servicios de bioinformática; y CanaVialis, especializada en nuevas variedades de caña de azúcar. La primera y la tercera fueron adquiridas a su principal inversor, el fondo Votorantim Novos Negócios, también formado en la estela del proyecto pionero de la genómica y dirigido

por Reinach, y en 2008 por Monsanto.

El editorial de Nature sobre la *X. fastidiosa* en 2000 sostuvo, entre otros puntos, que el éxito del proyecto de la *X. fastidiosa*, sumado al hecho poco común de que una agencia del mundo avanzado e industrializado –el Departamento de Agricultura de Estados Unidos– haya contratado la investigación genómica de una variante de la *Xylella*, a un país en desarrollo, “endosa la determinación de Brasil de ingresar en la edad posgenómica de la mano de los científicos de los países más ricos”. ■

Los proyectos

1. Proyecto Genoma –FAPESP: Laboratorio de Secuenciación – nos 1997/ 13451-6, 1997/ 13457-4, 1997/ 13475-2 y 1997/ 13463-4 (1997-2000); **Modalidad** Programa Genoma; **Coordinador** Andrew John George Simpson –Instituto Ludwig; **Inversión** R\$ 1.329.975,72.
2. Proyecto Genoma –FAPESP: Laboratorio de Secuenciación – nos 1997/ 13451-6, 1997/ 13457-4, 1997/ 13475-2 y 1997/ 13463-4 (1997-2000); **Modalidad** Programa Genoma; **Coordinador** Fernando de Castro Reinach – USP; **Inversión** R\$ 1.535.926,46.
3. Proyecto Genoma –FAPESP: Laboratorio de Secuenciación – nos 1997/ 13451-6, 1997/ 13457-4, 1997/ 13475-2 y 1997/ 13463-4 (1997-2000); **Modalidad** Programa Genoma; **Coordinador** Paulo Arruda – Unicamp; **Inversión** R\$ 932.244,71.
4. Proyecto Genoma –FAPESP: Laboratorio de Secuenciación – nos 1997/ 13451-6, 1997/ 13457-4, 1997/ 13475-2 y 1997/ 13463-4 (1997-2000); **Modalidad** Programa Genoma; **Coordinador** Jesus Aparecido Ferro – Unesp; **Inversión** R\$ 1.534.700,66.

Artículos científicos

SIMPSON, A.J. *et al.* The genome sequence of the plant pathogen *Xylella fastidiosa*. The *Xylella fastidiosa* Consortium of the Organization for Neucleotide Sequencing and Analysis. *Nature*. v. 406, n. 6792, p.151-59, 2000.

SILVA, A.C. R. da *et al.* Comparison of the genomes of two *Xanthomonas* pathogens with differing host specificities. *Nature*. v. 417, n. 6887, p. 459-63, 2002.

De nuestro archivo

El salto cuántico de la ciencia brasileña, Edición nº 100 – junio de 2004; *De Xylella a Alellyx*, Edición nº 74 – abril de 2002; *Los descubrimientos se multiplican*, Edición nº 60 – diciembre de 2000; *Resultado de la cooperación, Dificultades superadas por el coraje de arriesgar, El futuro de la genómica en Brasil, ¡Felicitaciones, científicos!*, Edición nº 51 – marzo de 2000; *Xylella – Concluyen el genoma de la bacteria*, Edición nº 50 – enero y febrero de 2000; *Brasil se afirma en el selecto club de la genómica mundial*, Edición nº 48 – noviembre de 1999; *Los primeros resultados*, Edición nº 29 – marzo de 1998; *Un proyecto destinado a revolucionar la ciencia brasileña*, Edición nº 25 – octubre de 1997.