

PROYECTO GENOMA VEINTE AÑOS DESPUÉS: EL PRIMER 'PANGENOMA HUMANO'

*GENOME PROJECT TWENTY YEARS LATER: THE FIRST 'HUMAN
PANGENOME'*

*PROJETO GENOMA VINTE ANOS DEPOIS: O PRIMEIRO
'PANGENOMA HUMANO'*

Gilberto A. Gamboa-Bernal¹

DOI: 10.5294/pebi.2023.27.2.1

PARA CITAR ESTE EDITORIAL / TO REFERENCE THIS EDITORIAL / PARA CITAR ESTE EDITORIAL

Gamboa Bernal GA. Proyecto genoma veinte años después: el primer “pangenoma humano”. *Pers Bioet.* 2023;27(2):e2721. DOI: <https://doi.org/10.5294/pebi.2023.27.2.1>

PALABRAS CLAVE (FUENTE: DeCS): genoma humano; pangenoma; bioética; biología computacional; biojurídica; investigación; integridad científica.

KEYWORDS (SOURCE: DeCS): Human genome; pangenome; bioethics; computational biology; biolaw; research.

PALAVRAS-CHAVE (FONTE: DeCS): Genoma humano; pangenoma; bioética; biologia computacional; biolegal; pesquisa; integridade científica.

¹ <https://orcid.org/0000-0002-1857-9335>. Universidad de La Sabana, Colombia. gilberto.gamboa@unisabana.edu.co

En los albores del siglo XXI, específicamente el 26 de junio de 2000, se reunieron el presidente Bill Clinton, el primer ministro Tony Blair (vía satélite) y los científicos Francis Collins (director del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano) y Craig Venter (presidente y director científico de Celera Genomics), para dar una *gran noticia* al mundo: la finalización del Primer Estudio del Proyecto Genoma Humano (1).

Sin embargo, lo que ocurrió en 2002 fue solo la culminación del *borrador* del mapa genético completo de la especie humana, ensamblado a partir de fragmentos del ADN de varias personas, y que se convirtió en la secuencia de *referencia*, respecto a la cual se podría comparar todo el resto del ADN humano. El trabajo completo estuvo disponible hace justamente veinte años (2), pero las limitaciones técnicas de ese momento llevaron a que tal trabajo tuviera errores y lagunas.

Con el paso de los años, la investigación sobre el genoma se ha venido refinando (3) y ahora el mundo científico está en capacidad de confirmar un nuevo hito en la investigación: el pangenoma humano (4). Se trata de un atlas que servirá como nueva referencia para las posteriores investigaciones en genética, pues supone un conocimiento más complejo y profundo sobre la diversidad de las poblaciones humanas.

Al frente de este trabajo se encuentra el Consorcio de Referencia del Pangenoma Humano (HPRC, por su sigla en inglés), conformado por un centenar de investigadores y financiado por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano y por los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por su sigla en inglés) de Estados Unidos.

Sobre la base del genoma de referencia humano, versión preliminar de hace 20 años (y conocido como GRCh38), que contenía las secuencias primarias de la estructura representativa para cada cromosoma, el consorcio trabajó para conseguir la nueva referencia de pangenoma, que incluye secuencias del genoma de 47 personas (nativos americanos, asiáticos, africanos y otros grupos), en un atlas genético gigante que representa la sorprendente diversidad genética de la especie humana.

La versión preliminar de 2002 mostró rápidamente sus limitaciones, que pusieron en alerta a los genetistas del mundo y que los llevaron a buscar variaciones desconocidas del genoma humano. Uno de esos investigadores fue Evan Eichler, de la Universidad de Washington (Seattle). Eichler y su equipo de trabajo encontraron una porción muy grande de ADN (unas 400.000 bases nitrogenadas), con copias adicionales en genes provenientes de un antiguo grupo de homínidos, que se presentaban en el 80 % de los pobladores de Papúa, pero casi en ningún otro sitio (5). Les llamó la atención el tamaño, pues, aunque se sabía que en el genoma actual del ser humano hay segmentos arcaicos, nunca pensaron que fueran tan grandes. Este y otros hechos despertaron en los genetistas el afán de dar claridad sobre las deficiencias que tenía el GRCh38 y siguieron indagando para mejorar los mapas de genes, incluyendo material genético de más personas (6).

Los resultados de estos trabajos han llevado al concepto de pangenoma humano (en otras publicaciones, *superpangenoma*), entendido como el compendio de toda la variabilidad genómica posible para una muestra de especímenes que teóricamente comparten un ancestro común. Esto no implica necesariamente describir la composición genética de la especie humana, ya que esto solo podría lograrse

al secuenciar cada genoma de la especie. Se trata solo de la combinación de la información genética de todos los genomas muestreados, lo que resulta en una amplia y diversa gama de material genético.

Las ventajas de trabajar con el pangenoma estriban en que se puede detectar más variabilidad genética al no limitarse a un solo genoma; es posible estudiar la historia evolutiva de la especie; y se da más claridad sobre la base genética de determinadas enfermedades, para diseñar tratamientos más personalizados, al tener en cuenta el perfil genético de cada enfermo (7). Todo esto redundará en mejores conocimientos sobre la genética de las poblaciones, la medicina forense y, sobre todo, la llamada medicina personalizada.

Con el paso del tiempo, el HPRC sigue actualizando el genoma de referencia, de manera que se han llenado vacíos, corregido errores y agregado las variantes que se van descubriendo. Este consorcio funciona coordinando colaboraciones internacionales, interinstitucionales y multidisciplinarias, para la toma de consentimientos informados, la recolección del material genético y la aplicación de tecnologías de secuenciación, transcripción, etcétera. Como es obvio, esto ha requerido herramientas computacionales potentes y complejas.

Todo este trabajo llevó a la publicación, en 2022, del primer genoma humano completamente secuenciado, que incluye 3 mil millones de bases nitrogenadas (también las que se hallan y repiten en cada telómero). Esto ha permitido corregir muchos errores de las secuencias de referencia anteriores, y descubrir cerca de 100 genes que habían pasado inadvertidos y que probablemente codifican proteínas (3).

También es necesario decir que el HPRC conformó un equipo de académicos para el estudio y asesoramiento a los investigadores del consorcio en los temas éticos, sociales y jurídicos de su trabajo. Se asegura que ese equipo participa, además, en las reuniones del organismo donde se toman las decisiones relevantes del proyecto. Sin embargo, no solo el HGDP está trabajando en el pangenoma. Hay otros proyectos, públicos y privados, interesados en esta temática que se han beneficiado del trabajo realizado por el consorcio y también de las críticas, los cuestionamientos éticos que suscita, las diferentes respuestas a esas inquietudes y, en general, del debate que el proyecto primigenio ha suscitado a escala mundial (8). No se pueden desconocer las motivaciones disímiles en varios de esos proyectos, aunque utilizan métodos similares de trabajo.

Desde hace 20 años, se han venido alabando los beneficios que el conocimiento completo del genoma humano puede aportar, pero hay que decir que, en este periodo de tiempo, el avance en los métodos utilizados no es simétrico con los logros reales obtenidos, tal vez por la parcialidad de los resultados conseguidos hasta ahora y porque la comunidad de investigadores clínicos es todavía, en general, escéptica sobre ese impacto.

El uso de la versión de referencia del pangenoma puede llevar a los siguientes beneficios: se mejorará el diagnóstico genético de las variantes del genoma, pues una versión más completa obviamente llevará a mapeos menos ambiguos y más precisos, que sirvan mejor para comparar las muestras de las personas que se secuencian y analizan (9); se podrán descubrir alelos de riesgo de enfermedades genéticas conocidas y desconocidas (10); se cambia la forma de descubrimiento de las variantes genéticas humanas (11); la nueva secuenciación de material genético aumentará la sensibilidad y la precisión,

y bajará los costos del procedimiento, gracias al avance en las técnicas bioinformáticas (12).

A pesar de lo anterior, las limitaciones actuales de las técnicas crean sesgos de referencia, pues se depende de un solo ensamblaje de mosaico, que no representa la secuencia de ningún ser humano, lo que menoscaba el descubrimiento de variantes en los estudios asociativos gen-enfermedad y la precisión de los datos genéticos (13). Así mismo, se siguen detectando errores, como configuraciones estructurales raras que son inexistentes en la mayoría de los genomas humanos y lagunas en sitios donde ha sido difícil el ensamblaje (14).

Pero también es cierto que la tecnología actual, a pesar de su avance, no está en suficientes condiciones para manejar la gran cantidad de datos que se van generando, y que es preciso analizar y luego almacenar, al mapear el pangenoma humano. Hasta ahora, se ha utilizado material genético de unos pocos individuos, pero los que serían necesarios para conseguir una representación precisa y confiable demandan avances bioinformáticos con los que todavía no se cuenta.

Los problemas éticos y jurídicos que, desde el principio, tuvo este proyecto han estado presentes en su desarrollo

y no se han podido resolver aún de manera satisfactoria. Esto ha motivado una reflexión ética más profunda (15) y, como se mencionaba atrás, también en el mismo seno del consorcio hay INTERÉS real por aclarar estos cuestionamientos.

Sin embargo, al consultar la página web de HPRC (16), no aparece ninguna referencia a los trabajos del equipo que sirve de consultor al consorcio en temas éticos. Pero sí hay una página web aparte (17) con el nombre de Programa de Investigación de las Implicaciones Éticas, Legales y Sociales (ELSI, por sigla en inglés), que fomenta la investigación básica y aplicada sobre tales implicaciones de la investigación genética y genómica, para individuos, familias y comunidades. Sin duda, el trabajo realizado ha sido muy valioso, pero ellos mismos reconocen que han tenido una definición inadecuada de su misión —lo que ha llevado a ineficiencias en la operación (18)— y hacen unas pertinentes recomendaciones.

En otra página web del Proyecto Genoma aparece una “Visión estratégica para mejorar la salud humana a la vanguardia de la genómica”, en forma de “Diez predicciones audaces para la genómica humana para 2030” (19), que son las siguientes (tabla 1):

Tabla 1. Diez predicciones audaces sobre la genómica humana para 2030

Predicción 1. La generación y el análisis de una secuencia completa del genoma humano será una rutina para cualquier laboratorio de investigación, y será tan sencillo como llevar a cabo una purificación de ADN.	Predicción 6. El uso habitual de la información genómica habrá pasado de ser una <i>boutique</i> a una corriente principal en todos los entornos clínicos, lo que hará que las pruebas genómicas sean tan rutinarias como los hemogramas completos.
Predicción 2. Se conocerán las funciones biológicas de cada gen humano; para los elementos no codificantes del genoma humano, dicho conocimiento será la regla y no la excepción.	Predicción 7. La relevancia clínica de todas las variantes genómicas encontradas será fácilmente predecible, lo que hará que la designación de diagnóstico “variante de significado incierto” quede obsoleta.

<p>Predicción 3. Las características generales del paisaje epigenético y el resultado transcripcional se incorporarán de forma rutinaria en los modelos predictivos del impacto del genotipo en el fenotipo.</p>	<p>Predicción 8. La secuencia completa del genoma de una persona junto con anotaciones informativas pueden ser accesibles de forma segura y fácil en un teléfono inteligente.</p>
<p>Predicción 4. La investigación en genómica humana habrá ido más allá de los descriptores de población basados en construcciones sociales históricas como la raza.</p>	<p>Predicción 9. Las personas de orígenes ancestralmente diversos se beneficiarán equitativamente de los avances en la genómica humana.</p>
<p>Predicción 5. Los estudios que involucran análisis de secuencias genómicas e información fenotípica asociada para millones de participantes humanos se presentarán regularmente en ferias científicas escolares.</p>	<p>Predicción 10. Los descubrimientos genómicos conducirán a terapias curativas que implican modificaciones genómicas para docenas de enfermedades genéticas.</p>

Fuente: elaboración propia a partir “Strategic vision for improving human health at the forefront of genomics” (19).

En este punto, es necesario pasar ya a comentar algunos problemas éticos del proyecto pangenoma, que, entre otras cosas, no están en los problemas que ha estudiado a fondo el Programa ELSI.

DETERMINISMO Y DISCRIMINACIÓN A COMUNIDADES E INDIVIDUOS POR SU INFORMACIÓN Y ESTRUCTURA GENÉTICA

Tal vez el problema más serio esté en este terreno: los efectos de la información genética pueden precipitar la discriminación a individuos o comunidades por tener una información genética determinada. En este sentido, la Declaración Universal de los Derechos Humanos es taxativa al afirmar que “Todos son iguales ante la ley y tienen, sin distinción, derecho a igual protección de la ley. Todos tienen derecho a igual protección contra toda discriminación que infrinja esta Declaración y contra toda provocación a tal discriminación” (20). Y aún con más contundencia, la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, en su artí-

culo 6, dice: “Nadie podrá ser objeto de discriminaciones fundadas en sus características genéticas, cuyo objeto o efecto sería atentar contra sus derechos y libertades fundamentales y el reconocimiento de su dignidad” (21).

PROPIEDAD DE LA INFORMACIÓN GENÓMICA Y ACCESO A LOS DATOS

Asignar la propiedad de la información genómica es problemático, pues la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos afirma que el genoma es patrimonio de la humanidad, aunque anota que lo es “en sentido simbólico”. Sin embargo, reconoce que la propiedad intelectual sobre la información genética ha de ser tenida en cuenta. El acceso abierto a los datos es un compromiso de quienes trabajan en el proyecto, pero las empresas que no son públicas, en general, disponen dificultades para acceder a ellos. No obstante, en varios sitios web, utilizando el entorno de la nube, se puede no solo acceder a los datos, sino también a herramientas especializadas para su análisis (22).

MANEJO DE LOS DATOS: PRIVACIDAD, INTERCAMBIO Y ALMACENAJE

Otro asunto que tiene que ver con el manejo de los datos es la necesidad de resguardar la privacidad de los sujetos de los cuales se tomó material genético. En este sentido, las pautas existentes son claras y no se prestan a equívocos, pero no sobra insistir en preservar esa privacidad. El mismo cuidado hay que tener cuando se intercambian y se almacenan esos datos, y se debe garantizar, hasta donde sea posible, la correspondiente protección para evitar usos indebidos. Aunque las plataformas mencionadas tienen una serie de seguros, los *hackers* pueden sustraer datos y entonces es muy difícil limitar su mala utilización. Pero el éxito en la investigación en estas materias depende en buena medida del grado de confianza pública en las instituciones que la realizan (23).

USO DE LOS PERFILES GENÉTICOS POR PARTE DE EMPLEADORES Y ASEGURADORES

El uso que se les puede dar a esos datos, si no están convenientemente anonimizados, puede ir en contra de los sujetos cuando los empleadores o las empresas aseguradoras los utilizan para no contratar o desestimar las solicitudes de seguros médicos, entre otros escenarios (24). Esto no tiene un nombre distinto que discriminación (25) y ya se mencionó el rechazo categórico a esa situación, que debe ser denunciada, investigada y sancionada.

CONSENTIMIENTO PARA QUE LA INFORMACIÓN PUEDA SER COMPARTIDA

La toma del consentimiento informado no se restringe a que los sujetos conozcan que se les tomará una muestra

de su material genético y cuáles son los alcances de la investigación que se realiza. Es necesario garantizar, en cada caso, el consentimiento de los sujetos para que su información pueda ser compartida con terceros (26). También hay que decir que el avance del proyecto también depende, en buena medida, de la capacidad que se tenga para compartir esos datos, pero cuidando siempre el contar con el consentimiento debido (27).

INVESTIGACIÓN CON SERES HUMANOS PERTENECIENTES A GRUPOS ANCESTRALES

Una de las críticas que ha tenido el proyecto del pangenoma y sus predecesores (28,29) hace referencia, precisamente, a la protección del material genético de los grupos ancestrales. Otra crítica se refiere a que no se han respetado suficientemente las personas individuales y las comunidades a las que pertenecen: no se mostraban con claridad los objetivos de los estudios ni el beneficio real para los pueblos indígenas; se utilizaba ese material para estudios distintos a los informados inicialmente; y es frecuente que no se mencionen las aplicaciones comerciales que se hacen utilizando la información del material genético extraído y que no estaban estipuladas previamente (30).

RIESGOS DE LA INVESTIGACIÓN COLABORATIVA

Cualquier investigación colaborativa, sobre todo si se realiza en poblaciones vulnerables, tiene el cercano riesgo de infringir varias pautas éticas. En el estudio *trust* (31), se identificaron muchos de estos riesgos, en seres humanos, instituciones, comunidades locales e, incluso, en países y en el medio ambiente: problemas de equidad; escaso o inexistente acceso a los resultados o a los beneficios de las investigaciones; incentivos indebidos;

falta de simetría con las necesidades de investigación locales; explotación de investigadores o personal local; indisponibilidad de instrumentos legales y dificultad de acceso a mecanismos para quejas o para corregir errores; relaciones de poder desiguales; creencias espirituales y religiosas individuales incompatibles o ignoradas; decisiones sobre *qué es lo mejor* tomadas solo por los investigadores o los comités de ética; ignorancia sobre los requisitos locales para la participación efectiva de la comunidad, etcétera.

UTILIZACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE LOS **BIG DATA**

Este campo del pangenoma es una muestra clara de la necesidad de dar un buen manejo a la gran cantidad de información, pero el problema que genera el *big data* va mucho más allá de la simple cantidad de información para recopilar y analizar, con implicaciones éticas bien precisas. Así como en la educación superior se están presentando diversos desafíos éticos con el uso del *big data* (32), especial atención hay que prestar al *big data* biomédico, habida cuenta del cuidado que demanda la sensible información médica que corresponde a seres humanos. Un metaanálisis más o menos reciente identificó once áreas claves de preocupación en este campo (33) (tabla 2):

Tabla 2. Áreas de preocupación en el *big data* biomédico

1	Consentimiento informado.
2	Privacidad (incluida la anonimización y la protección de datos).
3	Propiedad.

4	Epistemología y objetividad.
5	“Grandes brechas de datos” creadas entre los que tienen o carecen de los recursos necesarios para analizar conjuntos de datos cada vez más grandes.
6	Los peligros de ignorar los daños éticos a nivel de grupo.
7	Importancia de la epistemología en la evaluación de la ética de <i>big data</i> .
8	Naturaleza cambiante de las relaciones fiduciarias, cada vez más saturadas de datos.
9	Necesidad de distinguir entre prácticas de <i>big data</i> “académicas” y “comerciales”, en términos de daño potencial a los interesados.
10	Problemas futuros con la titularidad de la propiedad intelectual, generados a partir del análisis de conjuntos de datos agregados.
11	Dificultad de otorgar derechos de acceso significativos a interesados individuales que carecen de los recursos necesarios.

Fuente: elaboración propia a partir de Braunack-Mayer (33).

ALGUNOS PROBLEMAS LEGALES O MIXTOS

Derecho a la privacidad, a la protección de los datos y a la propiedad

El hecho de que los datos del pangenoma sean masivos no puede hacer perder de vista que dichos datos provienen de individuos particulares y que será posible contener la secuencia completa del material genético de cada uno de ellos. Como se trata de datos personales y sensibles, hay que garantizar su privacidad y protección, para evitar su uso indebido, en el sentido de que se impida la identificación o discriminación, a través de ellos, de individuos o poblaciones (34). Por otra parte,

no está claro el tema de la propiedad de los datos: quién o quiénes tienen su titularidad y el derecho al acceso a ellos, o quién o quiénes determinan el modo de su utilización. Hay vacíos en el marco legal que ha de regular estos tópicos (35).

Patentes y propiedad intelectual del material genético: derechos de uso y usufructo

Dado que va siendo posible la identificación de un gen o grupo de genes como responsables de determinadas características o rasgos particulares, también es viable pensar en patentarlos, con las consecuencias derivadas respecto a los derechos sobre esos genes y su uso (36).

Privacidad y uso no autorizado de material genético

Ya fue mencionada la privacidad de la información, pero aquí hay que considerarla desde la perspectiva jurídica: como el derecho a proteger y las consecuencias que tiene no hacerlo, así como la utilización de la información genética sin las debidas autorizaciones. Esta perspectiva debería estar presente en los marcos legales del manejo de la información no solo de los individuos, sino también de los grupos poblacionales (37).

Utilización de información genética con fines forenses

En el derecho penal, se podría utilizar la información del pangenoma para la identificación de sospechosos, lo que implicará el surgimiento de los correspondientes debates sobre la confiabilidad y precisión de esa información, y su uso como evidencia (38).

Compra y venta de información genética por farmacéuticas o empresas de bioingeniería

El hecho de que la empresa privada esté muy interesada en los desarrollos del pangenoma revela, entre otras cosas, la posibilidad de lucro económico que hay detrás de él. Por eso, es necesario que en las regulaciones legales se tenga en cuenta hasta dónde es ética la venta de esta información y qué es lo *explotable* económicamente de su utilización. Lo que ha ocurrido con la compra de ADN por parte de las empresas que desarrollan pruebas genéticas directas es muy aleccionador. Aunque los costos de esas pruebas sean cada vez menores, es muy cuestionable el procedimiento desde la perspectiva ética, y esto debería servir de alerta para lo que está por ocurrir con el pangenoma humano. Como cada vez es más barato secuenciar el genoma y los precios de las bases de datos genéticas se incrementan, las compañías prefieren *comprar* directamente a las personas su ADN y sus datos personales a acudir a las empresas genéticas que venden esa información (39).

ALGUNAS PAUTAS PARA LO QUE RESTA DEL PROYECTO PANGENOMA HUMANO

Todo lo anterior no quiere decir que la viabilidad ética del proyecto pangenoma esté clausurada. Solo que hace falta que la reflexión ética y bioética sobre los puntos mencionados se haga más a fondo y con la suficiente transparencia para que la opinión pública sepa a ciencia cierta en qué consisten estos avances y cuáles son sus consecuencias. La tarea no está del todo concluida.

El panorama se podrá despejar más cuando los investigadores en estos temas y los comités de ética respectivos reciban una mejor formación en ética de la investigación,

en bioética y en integridad científica, para que estos aspectos estén presentes en la actividad investigativa cotidiana, desde el diseño, la selección de sujetos, la recopilación de los datos, su análisis y su difusión, con el estudio de sus correspondientes repercusiones legales y sociales, pero también en las reuniones empresariales donde se toman las decisiones determinantes sobre el futuro de las inversiones.

Vale la pena recordar y aplicar la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de la Unesco, pues sus planteamientos y directrices siguen teniendo vigencia y aplicabilidad, también en el campo del proyecto del pangenoma humano.

La bioinformática tiene que seguir desarrollándose para que sea factible cifrar o encriptar integralmente los datos genéticos de los individuos, y ofrecer así un mapeo completo y confiable del pangenoma humano. Como la capacidad de producir datos rebasa en mucho la capacidad de interpretarlos y saber lo que significan, hay que seguir ejercitando la prudencia en el manejo de ellos y eventualmente levantar el acelerador en la carrera por su obtención, mientras no se refinen los instrumentos para acceder a su significado.

Finalmente, no es superfluo que se revisen de nuevo y se reajusten las prioridades en la investigación sobre estas temáticas: los resultados que posiblemente se pueden alcanzar pueden estar obnubilando la conciencia ética del mundo científico, llevándolo a pensar que, si algo se puede hacer desde el punto de vista técnico, no existe ningún problema ético. Esta presunción ha llevado a no pocas aporías éticas en otros campos, por ejemplo, con las técnicas de reproducción artificial.

REFERENCIAS

1. National Human Genome Research Institute. June 2000 White House Event [Internet] [Consulta: 19 jun 2023]. Disponible en: <https://www.genome.gov/10001356/june-2000-white-house-event>
2. Noble I. Human genome finally complete; 14 abr 2003 [consulta: 19 Jun 2023]. Disponible en: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/science/nature/2940601.stm>
3. Nurk S et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022;376(6588):44-53. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>
4. Liao WW et al. A draft human pangenome reference. *Nature*. 2023;617:312-324. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05896-x>
5. Eichler EE et al. Adaptive archaic introgression of copy number variants and the discovery of previously unknown human genes. *Science*. 2019;366(6463):eaax2083. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aax2083>
6. Salzberg SL et al. Assembly of a pan-genome from deep sequencing of 910 humans of African descent. *Nat Genet*. 2019;51(2):364. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0335-1>
7. Abondio P, Cilli E, Luiselli D. Human pangenomics: promises and challenges of a distributed genomic reference. *Life*. 2023;13(6):1360. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13061360>
8. Aneli S, Birolo G, Matullo G. Twenty years of the Human Genome Diversity Project. *Hum Popul Genet Genom*. 2022;2(4):1-7. DOI: <https://doi.org/10.47248/hpgg2202040005>
9. Aganezov S et al. A complete reference genome improves analysis of human genetic variation. *Science*. 2022;376:eabl3533. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abl3533>
10. Miller DE et al. Targeted long-read sequencing identifies missing disease-causing variation. *Am J Hum Genet*. 2021;108:1436-1449 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.06.006>

11. Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE. Long-read human genome sequencing and its applications. *Nat Rev Genet.* 2020;21:597-614. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0236-x>
12. Computational Pan-Genomics Consortium. Computational pan-genomics: status, promises and challenges. *Brief Bioinform.* 2018;19:118-135. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbw089>
13. Schneider VA, et al. Evaluation of GRCh38 and de novo haploid genome assemblies demonstrates the enduring quality of the reference assembly. *Genome Res.* 2017;27:849-864 (2017). DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.213611.116>
14. Rhie A. et al. Towards complete and error-free genome assemblies of all vertebrate species. *Nature.* 2021;592:737-746. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03451-0>
15. Jordan B, Fu Chang TD. Whole-genome association studies for multigenic diseases: ethical dilemmas arising from commercialization- the case of genetic testing for autism. *J Med Ethics.* 2010;36:440-444. DOI: <https://doi.org/10.1136/jme.2009.031385>
16. Human Pangenome Reference Consortium [Internet] [consulta: 21 jun 2023]. Disponible en: <https://humanpangenome.org/>
17. National Human Genome Research Institute. Ethical, legal and social implications research program [Internet] [Consulta: 21 jun 2023]. Disponible en: <https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/ELSI-Research-Program-ethical-legal-social-implications>
18. National Human Genome Research Institute. Report on the Joint NIH/DOE Committee to evaluate the ethical, legal, and social implications program of the Human Genome Project [Internet] [Consulta: 21 jun 2023]. Disponible en: <https://www.genome.gov/10001745/elsi-evaluation-report>
19. Green ED, et al. Strategic vision for improving human health at the forefront of genomics. *Nature.* 2020;586:683-692. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2817-4>
20. Naciones Unidas. La Declaración Universal de Derechos Humanos [Internet] [Consulta: 21 jun 2023]. Disponible en: <https://www.un.org/es/about-us/universal-declaration-of-human-rights>
21. Naciones Unidas. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos [Internet] [Consulta: 21 jun 2023]. Disponible en: <https://www.ohchr.org/es/instruments-mechanisms/instruments/universal-declaration-human-genome-and-human-rights>
22. Schatz MC, et al. Inverting the model of genomics data sharing with the NHGRI Genomic Data Science Analysis, Visualization, and Informatics Lab-space. *Cell Genom.* 2022;2:100085. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2021.100085>
23. Horton R, Lucassen A. Ethical considerations in research with genomic data. *New Bioeth.* 2023;29(1):37-51. DOI: <https://doi.org/10.1080/20502877.2022.2060590>
24. Bélisle-Pipon JC, et al. Genetic testing, insurance discrimination and medical research: what the United States can learn from peer countries. *Nat. Med.* 2019;25:1198-204. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0534-z>
25. Chapman CR, et al. Genetic discrimination: emerging ethical challenges in the context of advancing technology. *J Law Biosci.* 2020;7:lsz016. DOI: <https://doi.org/10.1093/jlb/lsz016>
26. Rego S, et al. Informed consent in the genomics era. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2020;10:a036582. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036582>
27. Thorogood A, Chokoshvili D. Ethical and legal considerations in genomic data sharing: evolution of the discourse and the road ahead. En: *Handbook of bioethical decisions.* Cham: Springer; 2023. pp. 345-69. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-29451-8_19
28. Dodson M, Williamson R. Indigenous peoples and the morality of the Human Genome Diversity Project. *J Med Ethics.* 1999;25(2):204-08. DOI: <https://doi.org/10.1136/jme.25.2.204>
29. Couzin-Frankel J. Ethics. DNA returned to tribe, raising questions about consent. *Science.* 2010;328(5978):558. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.328.5978.558>
30. Devaney SA, Malerba L, Manson SM. The “All of Us” Program and Indigenous Peoples. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1892. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2028907>

31. Schroeder D, et al. Exploitation risks in collaborative international research. En: *Equitable research partnerships*. Springer Briefs in Research and Innovation Governance. Cham: Springer; 2019. pp. 37-50. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-15745-6_5
32. Braunack-Mayer A, et al. Ethical issues in big data: a qualitative study comparing responses in the health and higher education sectors. *PLoS One*. 2023;18(4):e0282285. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282285>
33. Mittelstadt BD, Floridi L. The ethics of big data: current and foreseeable issues in biomedical contexts. *Sci Eng Ethics*. 2016; 22(2):303-41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11948-015-9652-2>
34. Joly Y, Dalpe G. Genetic discrimination still casts a large shadow in 2022. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(12):1320-322. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01194-8>
35. Rehm HL, et al. GA4GH: international policies and standards for data sharing across genomic research and healthcare. *Cell Genomics*. 2021;1(2):1-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2021.100029>
36. Du L, Lin S, Kamenova K. Framing ethical concerns and attitudes towards human gene patents in the Chinese press. *Asian Bioeth Rev*. 2020;12(3):307-23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41649-020-00136-0>
37. Dhirani LL, et al. Ethical dilemmas and privacy issues in emerging technologies: a review. *Sensors*. 2023;23(3):1151. DOI: <https://doi.org/10.3390/s23031151>
38. Tozzo P, et al. Skin microbiome analysis for forensic human identification: what do we know so far? *Microorganisms*. 2020;8(6):873. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8060873>
39. Koplin JJ, Skeggs J, Gyngell C. Ethics of buying DNA. *Journal of Bioethical Inq*. 2022;19(3):395-406. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11673-022-10192-w>