



INVESTIGA I+D+i 2012/2013

GUÍA ESPECÍFICA DE TRABAJO SOBRE EL "DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN EL SIGLO XXI"

Texto de D. Fco. Javier Alonso García de la Rosa

Octubre de 2012

INTRODUCCIÓN

Todos en alguna ocasión hemos oído decir a alguno de nuestros familiares que nos parecíamos a uno u otro de nuestros padres. También hemos oído comentar que tal persona había desarrollado una enfermedad que también padeció uno de sus progenitores. Incluso, hablamos de que hemos heredado tal o cual gesto de nuestros padres. Somos como somos por nuestros genes, por nuestro ADN, heredado de generación en generación. Palabras como genética, genoma, ADN o enfermedades hereditarias forman parte ya de nuestra vida.

La forma en que esta información era transmitida de padres a hijos, resultó ser un enigma hasta mediados del siglo pasado. En 1944, O.T. Avery, C. McLeod y M. McCarty, realizaron una serie de experimentos que demostraban que el ADN (el ácido deoxirribonucleico) era la molécula que portaba la información genética y que esta molécula se transmitía de una generación a la siguiente. Unos años más tarde, en 1953, se produce uno de los hitos más importantes en la historia de la genética, cuando James Watson y Francis Crick, publicaron la estructura tridimensional del ADN, la doble hélice. En 1962, James Watson, Francis Crick y Maurice Wilkins recibieron el premio Nobel por este descubrimiento, que a la postre cambió por completo, nuestro modo de entender la vida. Tras el descubrimiento de la estructura del ADN, se sucedieron una multitud de descubrimientos sobre los mecanismos de regulación génica, se descifró el código genético y se identificaron multitud de enzimas que podían utilizarse para manipular el ADN. Entre los científicos que contribuyeron a alcanzar estos logros se encuentra el científico español D. Severo Ochoa, laureado con el premio Nobel de Medicina en 1959 por sus

descubrimientos sobre los mecanismos implicados en la síntesis biológica de los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico.

Otro de los avances más importantes fue el descubrimiento de los métodos de secuenciación de ADN por Frederick Sanger y Walter Gilbert (Nobel de química de 1980), que permitieron descifrar la secuencia de bases A (adenina), C (citosina), G (guanina) y T (timidina) que formaban el texto de la molécula de ADN. Y unos años más tarde, se produjo uno de los descubrimientos esenciales en el desciframiento del genoma humano, el descubrimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, en sus siglas en inglés) por el que su inventor, K.B. Mullis recibió el Nobel en 1993. Este método revolucionó la investigación genética, permitiendo el desarrollo de todas las tecnologías que permitirían, años más tarde, a finales del siglo XX, la secuenciación del primer genoma humano.

El genoma de una persona está formado por 3.000 millones de nucleótidos A, C, G y T repartidos en 23 pares de cromosomas. Si escribiéramos la secuencia de nucleótidos de cualquiera de nosotros en papel, completaríamos aproximadamente 3.000 tomos con 1.000 páginas cada uno, lo que da una idea de la enorme cantidad de información almacenada en nuestro genoma. Esta molécula de ADN contiene los genes, los elementos que codifican para las proteínas que participan en todos los fenómenos celulares. Estos genes definen nuestra apariencia física (el color de la piel, de los ojos, la longitud del dedo meñique o porqué tenemos dos brazos y no tres), pero también nuestra susceptibilidad a padecer enfermedades. No es de extrañar pues, que la comunidad científica se marcara el objetivo de descifrar el genoma humano completo, con la esperanza de encontrar la respuesta a muchas de las enfermedades humanas.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

El siguiente paso en la comprensión de las bases moleculares de la vida, y por tanto de la enfermedad, fue el desciframiento de la secuencia completa del genoma humano. En mi opinión la secuenciación del genoma humano representa uno de los hitos más importantes de la humanidad, comparable a la llegada del hombre a la Luna.

La puesta de largo del Proyecto Genoma Humano se llevó a cabo el 26 de Junio del año 2.000 en la Casa Blanca, donde compareció el entonces presidente Bill Clinton, acompañado de los científicos Francis Collins, and Craig Venter, directores de los consorcios público y privado. Los resultados se publicaron simultáneamente (una cosa que ha ocurrido muy pocas veces) en las dos revistas científicas más importantes, Nature y Science. El proyecto genoma humano se completó aproximadamente en 10 años con un coste

estimado de más de 2.000 millones de euros. Para ello fue necesaria la utilización de miles de secuenciadores automáticos que trabajaron día y noche en centros especializados. Este tipo de secuenciadores automáticos se siguen utilizando en la actualidad en las unidades de diagnóstico genético de todo el mundo para el estudio de genes y secuencias de ADN concretas.

El desciframiento de la secuencia completa del genoma humano sentó las bases de la medicina moderna, permitiendo el descubrimiento de nuevos genes asociados a la enfermedad.

LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Como se ha comentado anteriormente, fueron necesarios una decena de años e inversiones millonarias para descifrar el primer genoma humano. Sin embargo, en los últimos años han aparecido unas nuevas tecnologías de secuenciación denominadas secuenciación masiva o ultrasecuenciación (o Next Generation Sequencing) que permiten la secuenciación del genoma completo de una persona en unos pocos días y a un coste extraordinariamente inferior (unos 2.000 euros) si se compara con el coste que supuso la secuenciación del primer genoma humano. Estas nuevas tecnologías de secuenciación masiva son las que están permitiendo la realización de proyectos internacionales como el proyecto 1.000 genomas, que consiste en la secuenciación completa del genoma de 1.000 individuos representativos de las diferentes razas humanas o el consorcio internacional sobre el genoma del cáncer (ICGC, International Cancer Genome Consortium) que permitirá conocer las mutaciones más frecuentes que caracterizan a los tumores más frecuentes y que permitirá el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de estas dolencias.

Si el estudiante se acerca a las páginas web de estos proyectos internacionales, podrá rápidamente darse cuenta de la enorme cantidad de información que están generando, y de cómo esta información está redundando en beneficio de nuestra salud.

Todos estos proyectos generan una enorme cantidad de información que hay que procesar, almacenar e interpretar, lo que ha llevado al establecimiento de una nueva disciplina denominada bioinformática encargada del desarrollo de las aplicaciones que son necesarias para el análisis de estos datos y que tiene un enorme futuro profesional.

Pero al final, lo realmente importante, es cómo trasladamos toda esta información a la práctica clínica y el tratamiento de las enfermedades. Es lo que ha dado en llamarse la medicina personalizada

LA MEDICINA PERSONALIZADA

Como su propio nombre indica, la medicina personalizada no es ni más ni menos que la aplicación de tratamientos hechos a la medida del paciente, para conseguir los mejores resultados con los menores efectos secundarios posibles. Para seleccionar los mejores tratamientos deberemos disponer de una información lo más detallada posible de la enfermedad en el contexto de cada paciente en concreto. En este campo, el diagnóstico genético desempeñará un papel decisivo.

Imaginemos un paciente que padece un tumor maligno. El estudio del genoma del tumor nos permitirá conocer que mutaciones han aparecido en su ADN y qué genes están, por tanto, alterados. Esta información nos será de gran utilidad para identificar un fármaco que actúe específicamente contra los genes alterados. Pero además, si estudiamos el genoma del individuo podremos saber si los fármacos que emplearemos serán más o menos tóxicos para el paciente. El análisis de todas estas informaciones nos dará la combinación de fármacos más adecuada para cada enfermedad en cada uno.

Pero además, la determinación de la secuencia de cada uno de nuestros genomas nos permitirá saber si seremos más o menos susceptibles a padecer una determinada enfermedad (por ejemplo, hipertensión), cuyos riesgos podrían ser minimizados mediante la realización de análisis preventivos o modificaciones en los hábitos de vida.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Cada nuevo avance en ciencia, especialmente en temas tan sensibles como el que nos ocupa, tiene siempre implicaciones en el ámbito de la ética. Al fin y al cabo nuestro genoma es de nuestra propiedad. ¿Estaremos preparados para los cambios que la genética del siglo XXI tendrá en nuestras vidas?

Por ejemplo, ¿Qué límites tendremos que poner a la generación de información genética?, ¿Quién podrá tener acceso a esta información?, ¿Modifica nuestra definición de enfermedad un mayor conocimiento sobre nuestra predisposición a desarrollar enfermedades?. ¿Es ético utilizar la información genética para, por ejemplo, elegir a la persona con la que queremos tener hijos, con el objeto de evitar enfermedades en los mismos?. Estas y otras preguntas, que probablemente todavía no podemos imaginar, irán apareciendo a medida que los análisis genéticos globales se vayan generalizando.

BIBLIOGRAFÍA

Un blog con enlaces interesantes:

<http://medicina-genomica.blogspot.com.es/2011/03/enlaces-sobre-medicina-genomica.html>

Artículos en diarios nacionales relacionados con el tema. Algunos son ejemplos de la aplicación de las nuevas tecnologías de secuenciación de ADN al diagnóstico genético. Otros invitan a reflexionar sobre el estado y los riesgos de la denominada “medicina personalizada” y la proliferación de servicios genéticos sin control.

La secuencia de ADN que salvó al pequeño Nicholas (El País):
http://elpais.com/diario/2011/01/08/sociedad/1294441204_850215.html

La basura genómica ya es medicina (El País):
http://sociedad.elpais.com/sociedad/2012/09/08/vidayartes/1347129121_354448.html

Tu ADN en un día, y por el precio de un iPad (El País):
http://elpais.com/diario/2012/02/04/sociedad/1328310001_850215.html

Cumpleaños del genoma: muchos logros y todavía más promesas (El País):
http://sociedad.elpais.com/sociedad/2010/04/06/actualidad/1270504806_850215.html

Tratar cada tumor como una enfermedad única (El País):
http://sociedad.elpais.com/sociedad/2012/02/03/actualidad/1328295516_423464.html

La nueva era del genoma (El Mundo):
<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2011/02/09/biociencia/1297268402.html>

Nace en España el primer niño sin un gen ligado al cáncer (El Mundo):
<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2011/03/17/oncologia/1300354515.html>

Científicos de todo el mundo redefinen el genoma humano (El Mundo):
<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2012/09/05/biociencia/1346861423.html>

“No creo en la medicina personalizada tal y como se practica hoy” (El Mundo):
<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2012/07/20/nutricion/1342771838.html>

Una macrobiblioteca del genoma del cáncer (El Mundo):
<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2012/05/03/oncologia/1336044441.html>

La inutilidad real de los test genómicos (El Mundo):

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2012/04/02/biociencia/1333368062.html>

Identificadas más de 1.000 mutaciones genéticas implicadas en la leucemia (El Mundo):

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2011/12/09/oncologia/1323458044.html>

Una variante genética que predispone al cáncer de ovario (El Mundo):

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2011/09/30/oncologia/1317406713.html>

Tratamientos tan únicos como cada paciente (El Mundo):

<http://www.elmundo.es/elmundo/2011/09/24/castillayleon/1316864660.html>

Los 'doctores House' descubren una nueva enfermedad (El Mundo):

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2011/03/10/biociencia/1299782924.html>

Salvar a niños de la ceguera (El Mundo):

<http://www.elmundo.es/elmundosalud/2010/12/10/noticias/1291981522.html>

Artículos de divulgación científica:

El médico detective. Brendan Borrell. Revista Investigación y Ciencia: 432 - septiembre 2012

Mutaciones silenciosas Chamary, J. V. y Hurst, Laurence D. Revista Investigación y Ciencia: 395 - agosto 2009

El genoma del cáncer Collins, Francis S. Y Barker, Anna D. Revista Investigación y Ciencia: 368 - mayo 2007

El genoma personalizado Church, George M. Revista Investigación y Ciencia: 354 - marzo 2006

Temas Investigación y Ciencia: 59 -¿Qué es un gen? (Monográfico)

Temas Investigación y Ciencia: 38 - Nueva Genética (Monográfico)

Bases de datos internacionales del genoma humano, donde se puede encontrar información molecular detallada sobre la localización de los genes en el genoma, su estructura, su función, etc... Conviene bucear por sus páginas para darse cuenta de la enorme cantidad de

información que albergan sobre el genoma humano (y otros genomas):

National Center for Biotechnology Information (Estados Unidos):

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/map_search.cgi?taxid=9606

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/guide/human/index.shtml>

UCSC Genome Browser (Universidad de California, Estados Unidos):

<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>

European Molecular Biology Laboratory – European Bioinformatics Institute – Wellcome Trust Sanger Institute:

<http://www.ensembl.org/index.html>

Bases de datos sobre enfermedades y test genéticos:

OMIM, base de datos de enfermedades hereditarias:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Orphanet, portal sobre enfermedades raras:

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

Eurogentest, portal sobre test genéticos:

<http://www.eurogentest.org/>

Proyectos internacionales para descifrar el genoma humano y la variabilidad genética de la especie humana:

Información sobre el Proyecto Genoma Humano, donde encontrarás múltiples videos y documentos sobre este proyecto internacional:

<http://www.genome.gov/10001772>

Proyectos HapMap y 1000 genomas, para caracterizar la variabilidad genética en la especie humana:

<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://www.1000genomes.org/>

Proyecto ENCODE, para caracterizar los elementos reguladores del genoma:

<http://genome.ucsc.edu/ENCODE/>

Proyectos internacionales para descifrar “los genomas” del cáncer:

CGAP (Cancer Genomic Anatomic Project):

<http://cgap.nci.nih.gov/cgap.html>

The International Cancer Genome Consortium

<http://icgc.org/>

Grandes centros de investigación sobre el genoma humano:

Wellcome Trust Sanger Institute (Reino Unido):

<http://www.sanger.ac.uk/>

National Human Genome Research Institute (Estados Unidos):

<http://www.genome.gov/>

Proyecto del Instituto Nacional de la Salud (NIH) estadounidense para el estudio de enfermedades no diagnosticadas:

<http://www.genome.gov/27544402>

Empresas que desarrollan tecnologías de secuenciación masiva. Encontrarás información detallada sobre las diferentes tecnologías utilizadas y algún video interesante (imira también en youtube!).

Illumina

<http://www.illumina.com/>

<http://www.youtube.com/watch?v=77r5p8IBwJk>

Ion Torrent

<http://www.iontorrent.com/>

<http://www.youtube.com/watch?v=yVf2295JqUg>

454

<http://www.454.com/>

<http://www.youtube.com/watch?v=kYAGFrbGI6E>

<http://www.youtube.com/watch?v=bFNjxKHP8Jc>

Pacific Biosciences

<http://www.pacificbiosciences.com/>

<http://www.youtube.com/watch?v=v8p4ph2MAvI>

Oxford Nanopore

<http://www.nanoporetech.com/>