

Biomedicina

Genómica



James Watson sostiene un disco duro con 20 gigabytes de datos sobre sus genes.

R. CARSON / REUTERS

En España tan sólo hay dos empresas privadas que disponen de tecnología de secuenciación masiva. Manuel Pérez, director de Sistemas Genómicos, una de estas dos empresas, sostiene que “el dinero necesario todavía es descomunal. Y las cifras de las que se está hablando aún no están auditadas”. Añade que hay un desfase entre tecnología e investigación: “Aunque mañana mismo pudiésemos elaborar mapas, no sería posible decir nada nuevo”, sostiene. Ahora, las pruebas genéticas que se pueden realizar detectan genes concretos. Son técnicas de genotipado.

En el laboratorio que dirige Manuel Pérez se han desarrollado tests para 121 enfermedades monogénicas (que interviene un solo gen) y 10 poligénicas (intervienen varios genes). “Hay 8.000 monogénicas, y de momento sólo se han detectado los genes de 2.000. Además, en las poligénicas todavía no se conoce bien cómo influye cada uno de los genes”.

A juicio del presidente de la Fundación Genoma España, José Luis Jorcano, “se está infravalorando la dificultad que va a tener trabajar con secuencias enteras”. “Para las enfermedades más prevalentes, como el cáncer”, añade, “las neurodegenerativas, la diabetes o la obesidad, necesariamente pasaremos por el mapa genético”.

En 2003, Genoma España, junto con el Ministerio de Educación y Ciencia y el de Sanidad, creó el

Hay 8.000 patologías originadas por la alteración de un único gen, y de momento se han identificado los genes de apenas unas 2.000

Centro Nacional de Genotipado, que proporciona conocimientos e infraestructuras a investigadores españoles. Ante la posible creación de un centro de secuenciación público, Jorcano afirma que “es un servicio directo y las empresas privadas deberían ofrecerlo a precios competitivos, por lo que se está intentando llegar a acuerdos”.

Desde el punto de vista biomédico, los mapas genéticos individuales requieren nuevas técnicas de secuenciación para regiones concretas del ADN, explica Xavier Estivill, investigador del Centro de Regulación Genómica de Barcelona y Coordinador del Programa Genes y Enfermedad. “Por ejemplo, será muy importante resecuenciar una región muy variable del genoma en distintas enfermedades inflamatorias como el asma o la artritis reumatoide, en la que intervienen tres millones de nucleótidos”. Más allá de las máquinas, “hay que tener en cuenta la necesidad de personal especializado, lo que no se consigue subcontratando, sino creando infraestructuras”, sostiene. También es necesario profundizar en la comparación de mapas entre individuos.

El equipo de Estivill ha comparado las secuencias del proyecto público y el privado, y han encontrado que hay agujeros, secuencias que faltan o sobran y otras mal ordenadas, lo que refleja la complejidad del genoma de cada persona.

El empleo de *biochips* ha permitido identificar variaciones en el ADN que constituyen la base de siete enfermedades comunes y en apariencia distintas (la diabetes y el trastorno bipolar, entre ellas). El método usado se llama asociación genómica total y podría revolucionar el concepto y tratamiento de las enfermedades.

Distintos males, genes comunes

NICHOLAS WADE (NYT)

Aplicando una nueva técnica genómica a un amplio grupo de pacientes, unos investigadores de Gran Bretaña han detectado variaciones en el ADN que son la base de siete enfermedades comunes, y han descubierto vínculos inesperados entre ellas. Las variaciones establecen rutas biológicas ocultas en cada una de las enfermedades, y los investigadores esperan que al analizar dichas rutas aparezcan nuevos medicamentos y tratamientos. Las siete enfermedades comunes son el trastorno bipolar, la enfermedad coronaria, la enfermedad de Crohn, la hipertensión, la artritis reumatoide y la diabetes tipo 1 y 2.

El desvelar la complejidad genética de las enfermedades comunes era la recompensa que prometía el proyecto del genoma humano, que tuvo un coste de 2.250 millones de euros y concluyó en 2003.

Pero el progreso ha sido lento hasta el desarrollo reciente de dispositivos que en una sola operación pueden leer la secuencia del ADN hasta en 500.000 puntos del genoma del individuo. Con los *biochips*, los investigadores pueden comparar a gran cantidad de pacientes con individuos sanos, buscando diferencias en sus genomas que pueden estar asociadas con la enfermedad.

El planteamiento se conoce como asociación genómica total, y en las últimas semanas se ha hablado de estudios sobre la diabetes tipo 2, la cardiopatía y el cáncer de mama. Esas investigaciones y el nuevo estudio, que ha sido financiado por el Wellcome Trust londinense, demuestran el poder y la fiabilidad del método de la asociación genómica total, que contrasta con numerosas afirmaciones no corroboradas sobre genes de enfermedades realizadas anteriormente. “Éste es un nuevo despertar en la genética de las enfermedades humanas comunes”, comenta Peter Donnelly, un genetista estadístico de la Universidad de Oxford que fue presidente del consorcio de 50 instituciones que participaron en el estudio.

El consorcio comparó a 2.000 pacientes británicos enfermos con 3.000 individuos sanos de control, la mitad de los cuales nacieron en la misma semana de 1958. Los hallaz-

gos del consorcio se publicaron en la edición del 7 de junio de *Nature*, junto con informes de dos grupos que en buena medida confirman los descubrimientos genómicos del consorcio en grupos independientes de pacientes que sufrían enfermedad de Crohn y diabetes tipo 1. El consorcio halló unas 24 variantes que guardaban una estrecha relación con la enfermedad; en torno a la mitad de ellas ya habían sido encontradas por otros grupos y el resto son nuevas.

Uno de sus hallazgos más interesantes es que las variantes genéticas cercanas al gen *PTPN2* están asociadas con la enfermedad de Crohn y con la diabetes tipo 1. Ambas son enfermedades autoinmunes y que el gen ayuda a regular el sistema inmunológico. Los investigadores esperan que un análisis de las operaciones del gen dé lugar a un tratamiento para ambas afecciones.

El consorcio localizó también una variante genética del cromosoma 7 que comporta un gran riesgo de artritis reumatoide para las mujeres, pero ninguno para los hombres. Se conocen muy pocas de esas variantes en enfermedades comunes a los dos sexos, afirma Donnelly.

Anne Bowcock, genetista de la Facultad de Medicina de Universidad de Washington en Saint Louis, dice que el ensayo del Wellcome Trust fue un pulso que determinó cómo deberían realizarse los estudios a gran escala. Marie Nierras, de la Juvenile Diabetes Research Foundation, que respaldó el estudio complementario de la diabetes de tipo 1, señala que la investigación ha supuesto “un avance significativo que identifica otras rutas que deben estudiarse”.

Kari Stefansson, de DeCode Genetics, una empresa islandesa que ha dominado la búsqueda de genes de enfermedades comunes hasta la llegada del método de asociación genómica total, dice que el estudio de Wellcome Trust es “un gran compendio de trabajos realizados por gente muy buena”, pero que “no ha hecho ningún descubrimiento importante”. Según Stefansson, el estudio se demoró por problemas con el *chip* Affymetrix que utilizaba, y habría tenido un mayor impacto en este terreno de rápida evolución si hubiese aparecido varios meses antes.



Representación visual del ADN.

Genomas en la caja fuerte y en el testamento

En la funeraria del parque de la Paz, en Valencia, se ofrece un nuevo servicio: poder conservar una muestra de ADN del difunto. Aunque parezca un antojo macabro, no lo es. Desheredar a los familiares de esta información genética puede ser una manera de vetarles el acceso a datos que en un futuro pueden dar luz sobre su predisposición real a padecer ciertas enfermedades. “Hemos visto que hay muchas enfermedades hereditarias, como el cáncer, en las que no hay suficiente material biológico para determinar si la descendencia de la persona difunta presentará un riesgo real de manifestar la enfermedad y así poder tomar medidas preventivas”, explica Manuel Pérez, que trabaja en colaboración con el doctor Félix

Prieto, ex jefe del servicio de Unidad Genética de la Fe y actualmente investigador de Sistemas Genómicos.

Del mismo modo, algunas clínicas privadas españolas, entre ellas la Quirón de Valencia, cuando un paciente va a realizarse un análisis de sangre, le ofrecen un nuevo servicio para aprovechar la extracción: un *kit* en el que se conservará su ADN. “Lo puedes guardar en la caja fuerte, igual que las escrituras de tus propiedades, los datos de seguridad de tu disco duro... es un patrimonio valioso que puede utilizarse para identificar individuos en caso de catástrofes o para dejarlo en herencia como patrimonio genético familiar”, explica Manuel Pérez.