

Genoma humano



José Luis García
Federico Baeza

Genoma humano

Del laboratorio al paciente



coordinadores de la colección:
Juan Vicente García Manjón y
José Luis Marín de la Iglesia

GENOMA HUMANO

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

QR code es una marca registrada por Denso Wave, inc.

DERECHOS RESERVADOS 2012, respecto a la primera edición en español, por

© Netbiblo, S. L.

netbiblo

www.netbiblo.com

NETBIBLO, S. L.

c/. Rafael Alberti, 6 bajo izq.

Sta. Cristina 15172 Oleiros (La Coruña) – Spain

tlf: +34 981 91 55 00 • fax: +34 981 91 55 11

www.netbiblo.com

editorial@netbiblo.com

Miembro del Foro Europeo de Editores

ISBN: 978-84-9745-896-2

Depósito Legal: C-908-2012

Directora Editorial: Cristina Seco López

Editoras: Lorena Bello y María Martínez

Imagen interior: © Photosani

Imagen cubierta: © Benjamine

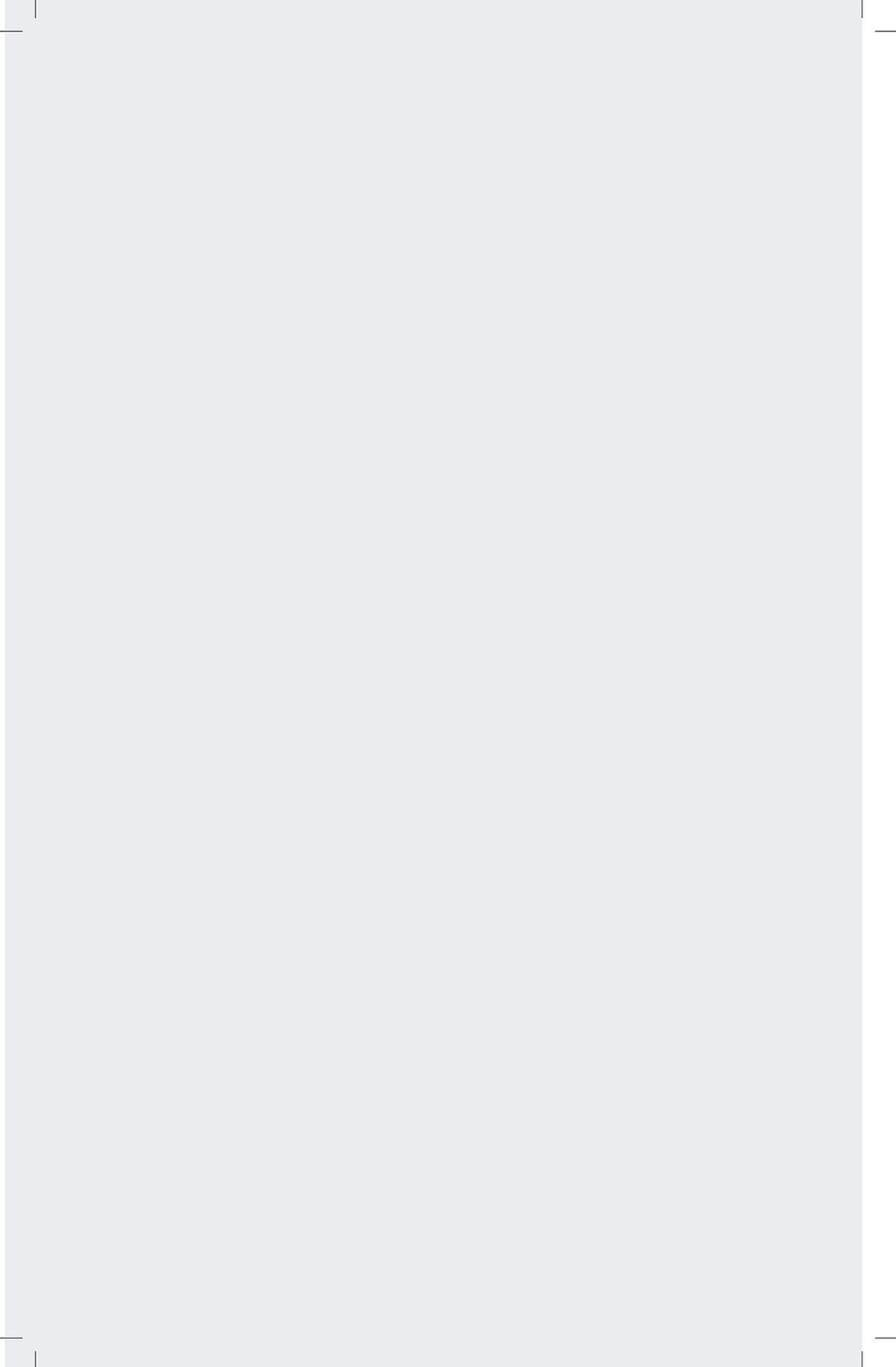
Producción Editorial: Gesbiblo, S. L.

Impreso en España – Printed in Spain

Los autores

José Luis García trabaja en el CSIC desde 1986 y es Profesor de Investigación en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC (Madrid) y líder del grupo de Biotecnología Ambiental, donde su labor investigadora se centra en los campos de bioquímica, genómica y biotecnología. Desde 1992 viene desempeñando numerosos cargos como Gestor y Asesor de Política Científica en distintos Ministerios. Ha sido fundador y presidente de la Sociedad Española de Biotecnología. En 2005 y 2007 ha fundado dos empresas dedicadas al diagnóstico genético (Secugen S.L.) y al análisis de genomas (Lifesequencing S.L.).

Federico Baeza, Doctor en Biología, creó, entre 1983 y 1990, el primer laboratorio de producción de animales transgénicos (ratones) de España como Investigador del CIEMAT (Madrid) y realizó estancias en centros de investigación de Inglaterra y Escocia. Después de desempeñar diferentes cargos como responsable y director científico de distintas empresas multinacionales del sector biomédico en Europa y toda América, actualmente, y desde el año 2004, es Subdirector General de la Fundación Cotec para la Innovación Tecnológica.



Pocket Innova

La serie POCKET INNOVA nace con el objetivo de acercar la disciplina de la innovación a directivos, académicos, estudiantes y técnicos de empresa interesados en conocer el qué y porqué de la innovación en nuestros días.

En un mundo en constante cambio y evolución, la innovación se ha convertido en la respuesta natural de aquellos que desean aportar soluciones creativas, basadas en el conocimiento y que aporten valor a las organizaciones y a la sociedad.

POCKET INNOVA pretende abordar, con cercanía y rigor, las distintas temáticas que componen la innovación. Para ello, la colección se estructura en cinco grandes bloques temáticos:

- **Tecnología.** Esta sección tiene como objetivo acercar a los lectores la información sobre las tecnologías emergentes, los últimos avances y las aplicaciones a nuevos productos y servicios.
- **Financiación.** Desde las subvenciones hasta el capital riesgo, los *business angels*, el VII Programa Marco de I+D y un largo etcétera, conforman los mecanismos de financiación de la I+D+i, los cuales serán abordados en la serie de una forma clara y práctica.
- **Actores.** Existen multitud de organismos y expertos que trabajan en materia de innovación en España, desde los organismos públicos hasta los privados, fundaciones, centros tecnológicos, expertos, redes... El quién es quién de la innovación en España y en Europa es el objetivo de esta sección.
- **Gestión de la innovación.** Sección central de la serie, la cual incluye metodologías prácticas que se pueden aplicar a la gestión de la innovación en las organizaciones. Desde la implantación de sistemas de I+D+i hasta la gestión de proyectos tecnológicos; desde la vigilancia tecnológica hasta la propiedad industrial y la transferencia tecnológica, todos ellos son temas cruciales para la puesta en marcha de organizaciones innovadoras.
- **Capital humano y creatividad.** Las personas son el elemento central de la innovación, su conocimiento, la creatividad, el trabajo en equipo, el liderazgo para la innovación y muchos otros temas componen una atractiva temática que todos aquellos que quieran adentrarse en el mundo de la innovación deben conocer.

1_	Las luces del alba	11
2_	Lo que hay que saber	
2_1	Buscando las raíces	16
2_2	La lectura de la herencia	22
2_3	¿Qué hay de lo mío?	36
2_4	En la salud y en la enfermedad.....	41
2_5	La decoración del genoma.....	49
3_	¿Cómo nos ayuda la tecnología?	
3_1	Ampliando las ventajas del conocimiento	53
3_2	Los traductores de la información	54
3_3	El todo por el todo.....	55
3_4	Cultivando y almacenando la vida	65
3_5	En busca del tesoro.....	66
3_6	Poniendo un poco de orden.....	67
4_	Curando de otra manera	
4_1	Nuevos medicamentos.....	70
4_2	Trabajar sobre los genes puede curar	72
4_3	Con las células también se cura.....	73
4_4	Lo más pequeño y sensible de la casa	75
4_5	Sorpresas que curan y alimentan.....	77
5_	Medicamentos y genes obligados a entenderse	
5_1	Comenzando a entenderse	83
5_2	Un trabajo de largo recorrido.....	86
5_3	Solo para mí	87
5_4	La alimentación vista de otra manera	90

6_	Vamos a ver cómo eres	
6_1	Unos pocos conocimientos básicos	92
6_2	Una ojeada a los genes	96
6_3	Nuestro futuro personal.....	103
6_4	El carné de identidad	104
7_	El conocimiento del genoma produce beneficios: La bioeconomía asociada al genoma humano	
7_1	De visita por el mercado del diagnóstico genético	114
7_2	Las medicinas que nos venden hoy y nos venderán mañana	124
7_3	La investigación como servicio	132
8_	Hay que cumplir las normas	135
9_	Mirando al futuro	141
	Glosario de términos	147
	Bibliografía	153



1_Las luces del alba



La secuenciación completa del **genoma humano** es uno de los grandes logros de la humanidad y para muchos científicos el mayor avance que el hombre ha realizado hasta la fecha con el propósito final de conocer dónde radica su propia identidad. Desde una perspectiva evolutiva, el conocimiento del genoma humano y el de todos los genomas de los seres vivos, incluyendo los genomas de especies extinguidas de las que aún se conservan algunos restos, va a permitir acercarnos a nuestros orígenes, ya que podremos responder preguntas tan importantes sobre cuáles fueron, cómo y cuándo se produjeron las modificaciones en el genoma de nuestros antecesores que originaron los cambios evolutivos que nos han proporcionado una mente consciente. Aunque aún no sabemos cómo sucede, las instrucciones que nos permiten desarrollarnos como individuos y apreciarnos al final de este desarrollo como seres vivos conscientes de nosotros mismos están codificadas en nuestro genoma.

Nuestra intención es que poco a poco, a través de los sucesivos capítulos de este libro el lector pueda introducirse en la terminología y en los conceptos básicos necesarios para comprender el significado y el alcance de este gran descubrimiento. Pero somos conscientes, nunca mejor dicho, de las dificultades que tienen para asimilar estos conceptos aquellos que no sean especialistas en Genética o al menos posean una formación básica en Biología. Por eso, hemos tratado de simplificar al máximo el uso del argot técnico aun a riesgo de ser menos precisos. Como soporte adicional, el lector encontrará al final del libro un glosario de términos que esperamos facilite la

comprensión del texto. Además, para poder profundizar en alguno de estos conceptos, el lector dispondrá de una bibliografía suplementaria accesible en su mayoría por Internet, principalmente en español, aunque en algún caso y para ir algo más lejos será necesario leer algunos de ellos en inglés.

En este libro resumiremos las aplicaciones más relevantes que ya están comercializándose derivadas del conocimiento de nuestro genoma y valoraremos su importancia en la salud y en la **bioeconomía**, así llamada por tratarse de la economía que surge de la comercialización de los productos biológicos, en este caso los derivados del conocimiento del genoma humano. Ahora bien, hay que tener en cuenta que la mayoría de las aplicaciones derivadas de este conocimiento están aún por desarrollarse, ya que nos hemos encontrado, como quien dice de golpe, con la posibilidad de obtener ingentes cantidades de información que aún costará bastantes años ordenar y asimilar para obtener de ella todo el rendimiento posible. Por lo tanto, aunque trataremos de prospectar el futuro, el lector debe asumir que este libro refleja solo el principio de una larga aventura que comenzó justo el primer año del siglo XXI, en el que se hizo público el primer borrador de la secuencia del genoma humano.

Por todo ello, el objetivo fundamental de esta obra es poner en manos del lector la información básica suficiente para que pueda vislumbrar el significado del gran avance en el conocimiento que ha supuesto la secuenciación de nuestro genoma, y las consecuencias presentes y futuras que del desarrollo práctico de este conocimiento se derivarán.



2_Lo que hay que saber



Como hemos prometido, en este capítulo vamos a proporcionar al lector algunos conocimientos básicos de genética para que pueda comprender en qué consiste el genoma humano y cómo podemos utilizar la información que de su conocimiento obtengamos para contribuir a mejorar la salud de las personas. Para ello comenzaremos por situar este conocimiento en su contexto histórico, ya que los descubrimientos no surgen de manera espontánea de un día para otro sin que detrás de cada avance técnico o científico haya un enorme trabajo previo. Por ese motivo, queremos rendir un primer homenaje a todos los actores que han trabajado y trabajan en este gran escenario que constituye el mundo de la Investigación y del Desarrollo (I+D), que con sus pequeñas o grandes contribuciones hacen que nuestra calidad de vida mejore cada día.

Si nuestro apreciado lector se aproxima por primera vez al mundo de la genética le recomendamos que se entretenga algo más en leer y comprender los conceptos que se describen en este capítulo, ya que le facilitarán la lectura de los capítulos posteriores y, sobre todo, le permitirá valorar mejor el alcance de los avances que proporciona la secuenciación de nuestro genoma, para que utilizando su imaginación pueda ir más allá del futuro inmediato al que vamos a intentar transportarle.

2_1 Buscando las raíces

Para comenzar este apartado el lector ha de saber que la Genética tiene aproximadamente dos siglos de historia y, por consiguiente, en este capítulo hemos tratado de apuntar solamente algunos de los acontecimientos más relevantes que han sucedido durante este largo camino. Es, por lo tanto, muy probable que el lector más avanzado eche de menos algunos nombres o episodios de esta historia que a su juicio merecerían una cita, por ello y pidiéndole disculpas por estas ausencias le remitimos a la bibliografía donde podrá encontrar una historia más completa.

Lo primero es definir la genética y nada mejor que empezar por el significado de la palabra que proviene del griego γένος (gen) que significa “descendencia”. La

Genética es una disciplina de la Biología que estudia la herencia biológica que se transmite de generación en generación a los descendientes. Dicho con otras palabras, la genética estudia cómo se transmiten, generan y manifiestan, de una generación a otra, las características morfológicas, fisiológicas, bioquímicas o conductuales de los seres vivos bajo diferentes condiciones ambientales en el sentido más amplio (sustancias o agentes externos físicos, químicos o biológicos que puedan afectar al organismo por cualquier vía, por ejemplo, aérea o respiratoria, alimenticia o enteral, directa a la sangre, cutánea, etc.).

El genoma define lo que somos todos los seres vivos

Martín y sus compañeros de curso han tenido una clase práctica de Biología en el campo. Marisa, su profesora, les ha mostrado la gran diversidad de seres vivos que puede observarse en la naturaleza a nada que uno se entretenga en mirar a su alrededor. Aprovechando esta circunstancia les ha explicado que la diversidad surge como consecuencia de los procesos evolutivos a partir de unos seres vivos más antiguos, que a su vez evolucionaron a partir de otros todavía más antiguos y así sucesivamente. Por eso todos los seres vivos compartimos muchas características, ya que tenemos un mismo origen. Entre otras cosas, les comenta que todos los seres vivos tenemos un genoma donde se registra nuestra identidad como individuos y como especie, que son como diarios personales que están escritos en el mismo idioma, que se llama código genético.

Pero en el autobús de regreso a la escuela a Martín le surgen muchas preguntas: ¿cuál es ese ser vivo, el tatarabuelo del que todos provenimos?, ¿cómo puedo leer mi diario personal? Además, no se cree que su diario sea tan parecido al de ese pino donde se han resguardado del sol para comerse el bocadillo. Marisa le explica que todavía no sabemos muchas cosas y que, entre ellas, aún no conocemos al tatarabuelo de los seres vivos pero que gracias a algunas personas que hace tiempo se hicieron las mismas preguntas que él y se pusieron a buscar explicaciones, hoy sabemos bastantes cosas sobre nuestros diarios. Pero como ya están llegando al cole esa historia se la contará en la próxima clase.

Fuente: Los cuentos de las cajas son originales pero están inspirados por el libro *Your genes, your choices*. C. Baker. AAAS. 1997.

El hombre ha utilizado los principios de la genética desde hace miles de años, cuando en el neolítico abandona la caza y la recolección para convertirse en agricultor y ganadero cruzando desde entonces las especies para obtener nuevas variedades de plantas y nuevas razas de animales. Sin embargo, tuvieron que pasar varios miles de años hasta que, a finales del siglo XIX, en 1886, se publicaron los trabajos que el monje agustino Gregor Johann Mendel realizó en su huerto entre 1856 y 1863 (entonces en Austria, hoy perteneciente a la República Checa), estableciendo de forma razonada los principios de la genética, hoy conocidos como las Leyes de Mendel. Pero también hay que comentar que, aunque a Mendel se le otorga un papel trascendental en el desarrollo de la genética, entre mediados del siglo XVIII y mediados del siglo XIX se desarrollaron muchos otros estudios genéticos sobre cruces entre vegetales realizados por numerosos científicos¹ que constituyen un precedente de los trabajos de Mendel y forman parte también de la historia de la genética.

Unos años antes de que Mendel publicase sus trabajos, el botánico suizo Karl Wilhelm von Nägeli puso de manifiesto en 1842 la existencia de los **cromosomas** en las células de las plantas. También a mediados del siglo XIX, el biólogo suizo Friedrich Miescher, empeñado en aislar el núcleo de las células, descubrió en 1869 un nuevo grupo de sustancias ácidas ricas en fósforo a las que denominó “nucleínas”, que eran en realidad una mezcla de lo que hoy conocemos como **ADN** y **ARN** . Algo más tarde, Richard Altmann identificó en 1889 la naturaleza de estas sustancias y las rebautizó con el nombre de **ácidos nucleicos** . Aunque desde este momento se reconoció la presencia del ADN en las células y se identificó su entidad molecular, tuvieron que pasar 80 años para que se correlacionen los descubrimientos de Mendel con el ADN y se asumiera que esa molécula de ácido nucleico, y no las proteínas, era la portadora de la herencia genética.

¹Joseph Gottlieb Kölreuter, Williams Herbert, Christian Konrad Sprengel, Thomas Andrew Knight, Carl Friedrich von Gärtner, Augustin Sageret y Charels Victor Naudin, entre otros.

Regresando a Mendel, resulta curioso que investigadores ilustres de su época como Charles Darwin o Karl Nagel no hiciesen referencia a los trabajos del monje agustino. De hecho sus experimentos pasaron desapercibidos

durante muchos años hasta que, en 1900, los científicos Hugo de Vries, Carl Correns y Erich von Tschermak redescubren los principios de Mendel. En 1905 se escribe por primera vez la palabra genética (*Genetics*, en inglés) en una carta del científico William Bateson, y a partir de aquí los investigadores comenzaron a usar este término para describir esta nueva disciplina.

En los años que transcurren entre finales del siglo XIX y principios del siglo XX se desarrolló la base de la genética y una pléyade de científicos² contribuyeron a estudiar el papel de los cromosomas y a desarrollar los conceptos de **gen**, de **fenotipo** o **genotipo**, entre otros.

En los primeros años del siglo XX destacó la figura de Thomas Hunt Morgan que, trabajando en la mosca *Drosophila melanogaster*, también llamada mosca del vinagre o mosca de la fruta, demostró la implicación de los cromosomas en la herencia genética. Los trabajos de sus discípulos y de otros científicos³ contribuyeron a establecer los principios de lo que hoy denominamos la **Genética Clásica**.

De todas formas, antes de proseguir con la historia de la genética y dentro de este mismo periodo de tiempo, hay que hacer referencia a un médico inglés llamado Archibald Garrod que, a principios del siglo XX, comprobó que algunos rasgos hereditarios se correlacionaban con ciertas enfermedades metabólicas, que además se caracterizaban por la ausencia de una propiedad bioquímica conocida en los individuos que la padecían. Estos hallazgos se publicaron en un trabajo titulado "Errores congénitos del metabolismo", sentando las bases del estudio de las **enfermedades hereditarias**.

Pero en esta historia hemos perdido momentáneamente la pista del ADN, ya que durante muchos años esta molécula no atrae el interés de los científicos. Al retomar su rastro hay que mencionar a Robert Fuelgen, quien en 1914 inventó una técnica de tinción del ADN que facilitó la posibilidad de identificar con ayuda del microscopio óptico la presencia de este material en las células. Algo más tarde, en 1928, Frederick Griffith trabajando con ratones y el neumococo (bacteria *Streptococcus pneumoniae*) realizó un experimento trascendental para la

² Cabe citar entre ellos a Walther Flemming, Eduard Strasburger, Edouard Van Beneden, Walter Stanborough Sutton, Carl Johannsen, Edward Murray East o Herman Nilsson-Ehle.

³ Son relevantes Alfred Sturtevant, Herman Joseph Muller, Calvin Blackman Bridges o Ronald Fisher.

historia de la genética, que permitió descubrir que el material hereditario de las bacterias muertas podía ser incorporado en las bacterias vivas.

Acababa de descubrir lo que hoy conocemos como procesos de **transformación** genética, es decir, procesos de transferencia de material genético entre dos organismos, en este caso bacterias (fundamento de la ingeniería genética, véase más adelante). Pero desgraciadamente en ese momento Griffith no alcanzó a definir la composición de este material hereditario y ahí se volvió a parar la historia del ADN, hasta que en 1933 Jean Brachet demostró que los cromosomas contienen ADN y en 1941 Edward Lawrie Tatum y George Wells Beadle trabajando con una levadura (*Neurospora crassa*) demostraron que los genes codifican proteínas, estableciendo el Dogma Central de la Genética. Un contemporáneo, Salvador Luria aportó su granito de arena sentando las bases de la **Genética Bacteriana**, y Barbara McClintock descubrió los **transposones**, unas secuencias especiales de ADN que tienen la capacidad de “autoreproducirse” y que en cierta manera se han pretendido utilizar como ejemplo para sustentar el concepto del “*gen egoísta*”⁴.

Aunque como resultado de estos trabajos parecía evidente que el ADN tenía mucho que decir en la historia de la genética, no será hasta 1944 cuando Oswald Theodore Avery, Colin McLeod y Maclyn McCarty descubran que el ADN es el material genético responsable de las transformaciones que se producían en los neumococos utilizados por Griffith. Se demuestra así que el ADN es la molécula responsable de la **herencia genética**.

A partir de aquí y aún con ciertas reticencias por parte de algunos científicos que todavía se aferraban a la teoría de que el material genético eran las proteínas y no el ADN —teoría refutada en 1952 por el famoso experimento de Alfred Hershey y Martha Chase⁵— se inició una carrera sin precedentes para determinar la estructura del ADN. En este reto intervinieron muchos personajes ilustres como Erwin Chargaff, Max Delbrück, Max Perutz, William Thomas Atsbury, Rosalind Franklin, Maurice Wilkins, Linus Pauling y Robert Corey, entre otros, hasta que en 1953 James D. Watson y Francis Crick, utilizando los resultados de Rosalind Franklin, mostraron al mundo

⁴Dawkins R. (2000), *El gen egoísta: Las bases biológicas de nuestra conducta*. Salvat Editores, Barcelona.

⁵Hershey y Chase realizaron varios experimentos marcando con radioactividad las proteínas y el ADN del bacteriófago T2 para demostrar que solo el ADN del bacteriófago penetraba durante la infección en la bacteria y no sus proteínas, refutando así la teoría de que las proteínas eran el material hereditario.

la estructura tridimensional del ADN, la doble hélice. Franklin murió muy joven (con 37 años) en el año 1958 y no fue reconocida con el premio Nobel que concedieron en 1962 a Watson, Crick y Wilkins. En realidad, Franklin fue víctima de la discriminación de la mujer investigadora de su tiempo, porque ella fue la que obtuvo las imágenes de rayos X, en particular la denominada "Fotografía 51" que obtuvo cuando trabajaba en el King's College de Londres en el grupo de John Randall y que proporcionó la pista a Watson y Crick para realizar el modelo de la doble hélice del ADN. Fue Wilkins (el supervisor de Franklin) quien les facilitó esta foto copiando los apuntes de Franklin sin permiso. Aunque todos fueron después buenos amigos de Franklin nunca reconocieron que su modelo lo construyeron con sus imágenes.

El descubrimiento de la estructura del ADN desencadenó otra carrera para asentar los principios de la denominada genética moderna o genética molecular. Fueron numerosos los científicos que aportaron su conocimiento en este recorrido⁶, y creemos que merece la pena entretenerse en buscar sus notas biográficas en los libros de genética o en Internet. Estos investigadores descubrieron entre otras muchas cosas el papel del ARN (otro ácido nucleico distinto del ADN), cómo se replica el ADN, cómo funciona el **código genético**, cómo actúan las enzimas de restricción del ADN (enzimas que rompen el ADN en fragmentos de forma selectiva) y cómo se pueden ligar los fragmentos que éstas generan con enzimas específicas, consolidando los principios de lo que hoy denominamos la **Genética Molecular**.

Todos estos grandísimos científicos prepararon el camino para otro experimento trascendental mediante el cual los investigadores Stanley Cohen y Herbert Boyer llevaron a cabo en 1973 la primera recombinación de ADN *in vitro* (intercambio de material genético entre dos moléculas de ácido nucleico), abriendo las puertas a la era de la **Ingeniería Genética**. A partir de estos primeros experimentos la Ingeniería Genética se consolidó como una disciplina dentro de la Biología Molecular ampliando poco a poco la oferta de herramientas bioquímicas y genéticas, que permitirían manipular la información genética de los organismos, bien añadiendo nueva

⁶ Sugerimos que estudien las biografías de Elliot Volkin, François Jacob, Jaques-Lucien Monod, Lazarus Astrachan, Sydney Brenner, Seymour Benzer, Howard Temin, Joe Hin Tjio, Albert Levan, Matthew Meselson, Franklin Stahl, Werner Arber, Daniel Nathans, Hamilton Smith, Severo Ochoa, Arthur Kornberg, Marianne Grunberg-Manago, Har Gobind Khorana, Robert Holley, Marshall Nirenberg, Heinrich Matthaei, Philip Leder, Paul Berg, Janet Mertz y Ronald Davis.

información, bien quitando parte de la información existente, o simplemente sustituyendo una información por otra. Con estas herramientas los científicos pudieron comenzar a estudiar de una forma más precisa y racional la funcionalidad de los genes y, por lo tanto, comenzaron a sentarse las bases moleculares de la genética y de la evolución. Más aún, la Ingeniería Genética permitió rediseñar a la medida los organismos existentes proporcionando de esta forma organismos más útiles. Por eso y conscientes de la importancia de este avance, Cohen y Boyer crearon Genentech, la primera compañía de biotecnología dando paso a la era de la **Moderna Biotecnología** o **Tecnología del ADN Recombinante**.

Con la Biología Molecular y la Ingeniería Genética de la mano, se abrió una nueva época que hoy denominamos la era de la **Genómica** en la que actualmente vivimos y en cuyos inicios destacan científicos relevantes como Walter Fiers, Fred Sanger, Walter Gilbert o Kary Banks Mullis, quienes entre otros muchos sientan las bases para hacer posible la secuenciación del genoma humano y cuya historia más reciente iremos desgrendando a lo largo de este libro.

2_2 La lectura de la herencia

Para adentrarnos en el mundo de la genética y, en particular, en el campo de la genética humana es imprescindible manejar bien unos pocos conceptos básicos y por ello en este capítulo vamos a repasar de forma breve algunos de estos conceptos.

La estructura de los ácidos nucleicos

Comenzaremos por definir los ácidos nucleicos, el **ADN** (ácido desoxirribonucleico) y el **ARN** (ácido ribonucleico) que como se comentó en el capítulo anterior fueron descubiertos hace ya casi 150 años. Ambos son **polímeros** formados por una cadena lineal de azúcares que se van enlazando gracias a una molécula de fosfato (Figura 2.1). Además, los azúcares están decorados por unas moléculas que se denominan bases nitrogenadas púricas o pirimidínicas. Las moléculas formadas por el azúcar, la base nitrogenada y el fosfato se denominan **nucleótidos** y por

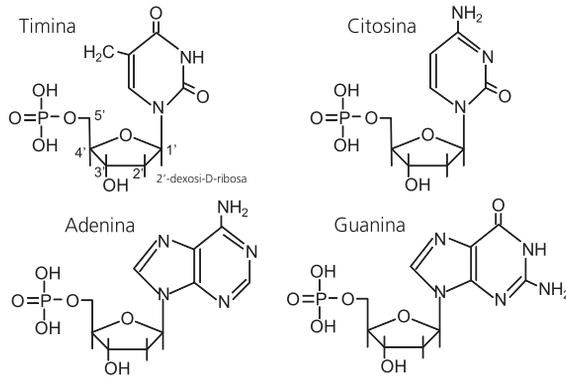
Nuestro aspecto lo heredamos de nuestros padres a través de los genes

María observa con cierta envidia los ojos azules de Laura, su compañera de pupitre, y se pregunta por qué ella tiene los ojos de color castaño como casi toda su clase. Cuando llega a casa comprueba que sus padres también tienen los ojos castaños como ella, y recuerda que el día anterior conoció a los padres de su compañera y ambos tenían los ojos azules. Su madre le explica que, desde hace cientos de años, los seres humanos hemos sido conscientes de que nuestros rasgos externos pasan de padres a hijos, es decir, son heredables. De hecho en muchas ocasiones, poniendo un poquito de atención, es fácil relacionar a los padres con sus hijos observando tan solo su fisonomía. Madre e hija se miran juntas en el espejo y María lo comprende inmediatamente. Lo mismo ocurre con los animales y las plantas, y de ello nos hemos servido para desarrollar la ganadería y la agricultura.

Sin embargo, aunque poco a poco aprendimos que los caracteres se mezclaban y evolucionaban, no hace mucho que hemos comprendido cómo se heredan y combinan estos caracteres. Gracias al desarrollo de la Genética hoy sabemos que el color de los ojos está condicionado por determinadas variaciones polimórficas en varios genes recesivos y dominantes, algunos de los cuales entre otras cosas contribuyen a determinar la cantidad de melanina que poseen las células y, por lo tanto, no solo influyen en el color de los ojos sino también en el color del pelo y de la piel. María no entiende casi nada de lo que le dice su madre y por eso ésta le propone que haga un esfuerzo y comience por aprender algunos rudimentos de Genética, entre otras cosas para que sepa que sus ojos castaños posiblemente le concedan alguna ventaja evolutiva a la hora de absorber más luz a determinadas longitudes de onda. De todas formas María insiste, ¿podré cambiarme el color de los ojos cuando sea mayor? Quizás, le responde su madre, pero para eso tenemos que aprender aún muchas cosas.

eso se dice que los ácidos nucleicos son polinucleótidos. Haciendo un símil, el ADN y el ARN serían como collares hechos mediante la combinación de perlas de distintos colores (nucleótidos). Las diferentes maneras en las que se suceden estas perlas de colores a lo largo del collar es lo que confiere a los ácidos nucleicos la posibilidad de codificar distintos mensajes en el collar.

Figura 2.1. Nucleótidos de la estructura del ADN.



Fuente: Elaboración propia.

La secuencia, es decir, el orden de los nucleótidos en los ácidos nucleicos proporciona la información que se utiliza para establecer el funcionamiento de las células que constituyen los distintos seres vivos y, al mismo tiempo, es lo que diferencia a unos organismos de otros.

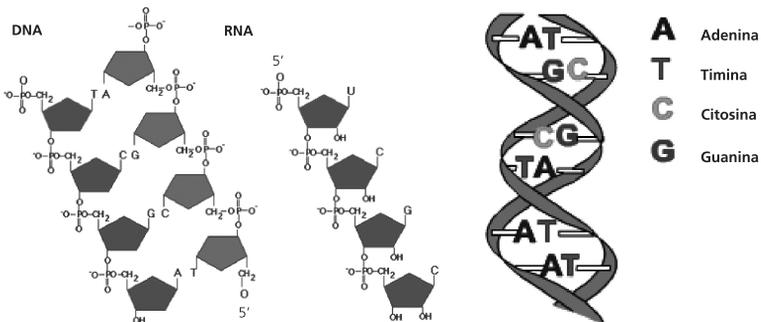
Aunque se verán con más detalle más adelante, si utilizamos el símil del collar, podemos entender fácilmente los conceptos de **genoma** y de **mutación**. Un genoma sería equivalente a un collar de ADN con un número de cuentas de colores ordenadas de una determinada manera. Por ello, los individuos de la misma especie tendrían collares similares o incluso idénticos, es decir, genomas muy parecidos o idénticos. Sin embargo, si en uno de estos collares una perla cambia de color, se habría producido una mutación (cambio) y aunque los dos collares seguirían siendo idénticos o muy similares, si los mirásemos con cuidado observaríamos la diferencia. El que se haya producido un cambio de color en una perla del collar (genoma) puede ser vital o no para la supervivencia del individuo en función de que ese cambio altere el mensaje contenido en ese código de colores

que forman las perlas del collar y de la importancia del contenido modificado. Es fácil de entender también que estudiando las secuencias de colores de las perlas de los collares podemos identificar organismos de la misma especie si tienen collares idénticos o muy parecidos.

Aunque, como acabamos de decir, el ADN y el ARN son polímeros muy parecidos tienen algunas características que los diferencian. El ADN está constituido por el azúcar 2'-desoxirribosa del que pueden colgar cuatro tipos de bases nitrogenadas diferentes; dos bases púricas, adenina (**A**) y guanina (**G**); y dos bases pirimidínicas, citosina (**C**) y timina (**T**) (Figura 2.1). Por este motivo decimos sencillamente que el ADN está constituido por la combinación de cuatro nucleótidos, A, G, C y T que se suceden de forma aleatoria formando una cadena o hebra (Figura 2.2).

El ADN puede encontrarse de manera natural como una sola cadena (banda o hebra simple, **sADN**) o como dos cadenas entrelazadas que adoptan la estructura de doble hélice (banda o hebra doble, **dADN**). Aunque en la naturaleza se pueden encontrar otras estructuras más complejas de ADN, es la estructura de doble hélice la que se encuentra en el genoma de los seres humanos y en la mayoría de los seres vivos.

Figura 2.2. Estructura del ADN doble cadena y del ARN de cadena simple.

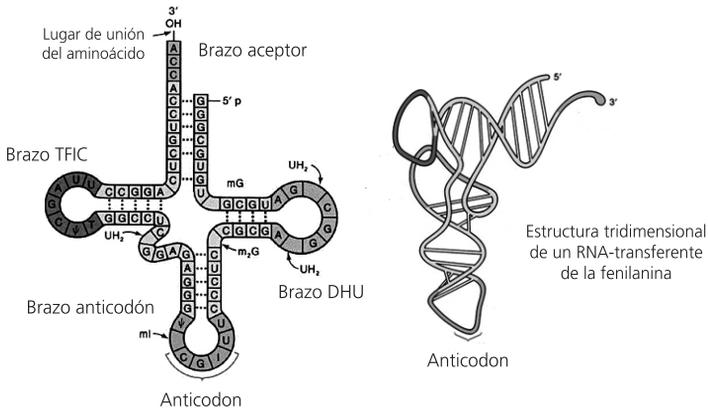


La estructura de doble hélice que descubrieron Watson y Crick, es una estructura especialmente estable ya que se genera de forma espontánea por el denominado efecto de apareamiento de las bases nitrogenadas que se localizan en las dos hebras, creando unos enlaces específicos que, actuando a modo de puentes, las mantienen unidas. Las dos cadenas de ADN que forman la doble hélice se sitúan en paralelo pero con sentidos diferentes, por eso se dice que las dos hebras son **antiparalelas**. El apareamiento entre las dos hebras se realiza de tal manera que la adenina (A) de una hebra establece un enlace específico (puente de hidrógeno) con la timina (T) de la otra hebra y lo mismo ocurre entre la guanina (G) y la citosina (C). Para que se generen muchos apareamientos entre las bases nitrogenadas de las dos cadenas y se forme una especie de cremallera, es imprescindible que las dos cadenas sean **complementarias** (Figura 2.2). El hecho de que las dos cadenas del ADN sean complementarias pero no idénticas posee un gran valor biológico y funcional, ya que las dos hebras pueden utilizarse de forma independiente para codificar información y funciones diferentes.

El ARN se diferencia del ADN en que el azúcar que forma el polímero es la ribosa y por eso, en este caso, los nucleótidos se denominan ribonucleótidos (Figura 2.2). Si nos fijamos bien observaremos que, además de diferenciarse en el azúcar, el ARN tiene otra diferencia con el ADN y es que en este caso las bases nitrogenadas son: A (adenina), G (guanina), C (citosina) y U (uracilo). Es decir, la timina (T) se sustituye por el uracilo (U).

El ARN se encuentra casi siempre en forma de hebra/cadena simple aunque en algunos virus (minoría) puede encontrarse en forma de hebra/cadena doble de manera similar a la doble hélice del ADN. Para estabilizarse, el ARN de cadena simple tiene la misma tendencia natural que el ADN a formar estructuras complejas con múltiples bucles (Figura 2.3).

Aunque al ADN se le otorgan habitualmente todos los premios, hay que destacar que el ARN es un polímero mucho más versátil funcionalmente que el ADN y así encontramos que en los seres humanos como en muchos otros seres vivos existen diferentes moléculas de

Figura 2.3. Estructura del ARN de transferencia (tARN).

Fuente: Elaboración propia a partir de www.ucm.es.

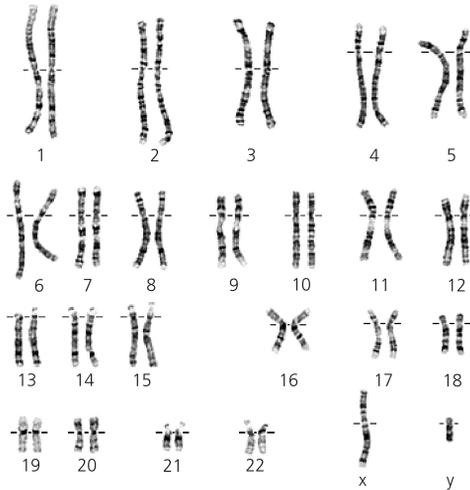
ARN: **ARN mensajero** (mARN), **ARN de transferencia** (tARN) (Figura 2.3), **ARN ribosomal** (rARN) y **ARN reguladores** de diferente tipo y estructura, que reciben este nombre porque desempeñan un papel regulador en el funcionamiento de los genes.

Los cromosomas

Una vez que ya sabemos cómo son las moléculas de los ácidos nucleicos vamos a ver dónde se localizan dentro de la estructura celular.

En los seres vivos, el ADN está contenido en los **cromosomas** (del griego $\chi\rho\acute{o}\mu\alpha$, $-\tau\omicron\varsigma$ chroma, color y $\sigma\acute{o}\mu\alpha$, $-\tau\omicron\varsigma$ soma, cuerpo o elemento) y el conjunto de los cromosomas constituyen el **genoma** (Figura 2.4). Los cromosomas contienen ADN en forma lineal (cadena abierta en sus extremos) o en forma circular (cadena cerrada en sus extremos). Como ya hemos comentado, casi todos los genomas contienen ADN de doble cadena, pero existen virus cuyo genoma es ADN de cadena simple, y otros que contienen ARN de cadena simple o doble en lugar de ADN.

Figura 2.4. Cromátidas. Cariotipo.



Fuente: <http://home.comcast.net>.

En las células **eucariotas** (células con núcleo diferenciado), que constituyen gran parte de animales y plantas y, por supuesto, los humanos, los cromosomas que forman el genoma del organismo pueden estar, además de en el núcleo, en otras localizaciones dentro de la célula. Por ejemplo, en las células de plantas se pueden encontrar cromosomas en el núcleo, en las mitocondrias y en los cloroplastos. Algunos microorganismos eucariotas también contienen información genética en **plásmidos**, que son moléculas circulares de ADN de doble cadena que se replican de manera autónoma y de los que pueden existir varias copias dentro del organismo.

Como se verá más adelante, en el hombre existen dos tipos de cromosomas, los cromosomas del núcleo (**genoma nuclear**) que contienen ADN lineal, y el cromosoma de las mitocondrias (**genoma mitocondrial**) que es circular como el de las bacterias y los plásmidos.

En las células **procariontas** (por ejemplo, las bacterias), como no tienen núcleo diferenciado, el genoma se encuentra distribuido en su citoplasma. Generalmente

los organismos procariotas contienen un único cromosoma con ADN circular, pero también existen células con varios cromosomas y con cromosomas lineales. Además, muchas células procariotas contienen varios tipos de plásmidos, algunos de ellos de gran tamaño.

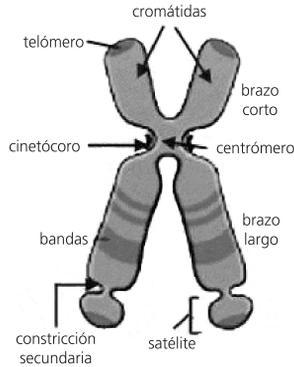
En los virus (los virus que infectan las bacterias se denominan habitualmente bacteriófagos), el genoma se encuentra dentro de una envoltura (cápsida) esencialmente proteica y su diversidad en cuanto a estructura y composición es mayor, ya que, como se ha comentado, pueden contener ADN o ARN en distintas formas.

Los cromosomas antes de constituirse como entidades independientes y visibles están formando parte de una especie de maraña de fibras denominada **cromatina**, constituida por ADN y proteínas (**histonas** y no histonas). Cuando se produce la división celular (**mitosis**), se produce también la división del núcleo y entonces los cromosomas tienen que estructurarse para facilitar esa división, haciéndose visibles al microscopio óptico y observándose su forma y número, lo que constituye el llamado **cariotipo**, que tiene relevancia para el diagnóstico genético. Las dos unidades idénticas que se forman después de que un cromosoma se replica se denominan **cromátidas** (Figura 2.4).

Los cromosomas poseen una región más condensada en su centro, denominada **centrómero**, y dos **brazos**, denominados brazo corto (**brazo p**) y brazo largo (**brazo q**) a ambos lados del centrómero (Figura 2.5). Hay que señalar que los extremos de los cromosomas eucariotas contienen unas secuencias repetidas denominadas **telómeros** que sirven para dar estabilidad al cromosoma. Los telómeros están siendo actualmente objeto de gran atención por parte de los científicos, pues muchos estudios relacionan la estabilidad de los mismos con el envejecimiento celular y el cáncer.

Retomando el concepto de cromosoma hay que saber que los organismos pueden tener uno o varios cromosomas nucleares de distinta forma y tamaño. Los organismos que contienen varios cromosomas pueden poseer un solo juego de cromosomas (organismo **haploide**), dos juegos de cromosomas formando parejas (organismo **diploide**) y hasta tres (triploide) o más juegos (organismo **poliploide**).

Figura 2.5. Cromosoma.



Fuente: <http://bilbo.unizar.es>.

Cuando los ADN de cada pareja de cromosomas del organismo son idénticos se dice que el organismo es **homocigótico** y cuando son distintos se le denomina **heterocigótico**. En cualquier caso, lo más frecuente es que en las parejas de cromosomas todas las regiones del ADN estén estructuradas de la misma manera y posean la misma información, aunque sus secuencias no sean exactamente idénticas. A estas regiones se les denomina *locus* (singular) o *loci* (plural). El genoma humano del núcleo, como se verá más adelante, está compuesto por 23 pares de cromosomas, de los que 22 parejas los tienen similares y la pareja restante determina el sexo. Por razones evidentes, la similitud entre los *loci* se pierde en gran medida en estos últimos, llamados cromosomas sexuales X e Y, porque son completamente distintos.

En las células germinales de los seres humanos, como en las de otros seres vivos con reproducción sexual, ocurre un proceso de recombinación o entrecruzamiento entre el ADN de cada pareja de cromosomas durante su separación en una división celular especial denominada **meiosis** (como si dos personas se juntaran, cruzaran sus brazos y piernas entre sí, e intercambiaran fragmentos antes de separarse). Por este motivo, las células resultantes son haploides, y después de un proceso de maduración

dan lugar a los **gametos** (óvulo y espermatozoide). Los gametos contienen un juego solo de cromosomas, que es nuevo pues su ADN es el resultado del intercambio/recombinación de pequeños fragmentos de ADN entre las parejas de cromosomas progenitoras, producido por su entrecruzamiento. El número de gametos distintos que se pueden formar mediante este proceso de recombinación está en función de cuántos *loci* distintos (heterocigóticos) existen en la célula del individuo. En el hombre se estima que en cada individuo existen de media unos 3.350 *loci* en heterocigosis.

Todo esto quiere decir que cada individuo puede formar gametos distintos, en un número superior al de átomos existentes en el universo y, en definitiva, esto significa que todas las células reproductoras de un individuo serán esencialmente diferentes entre sí. Por eso, es prácticamente imposible que los hijos de los mismos padres posean genomas idénticos entre sí, salvo en el extraordinario caso de los gemelos univitelinos.

Este concepto de recombinación también nos enseña que el cromosoma que aporta el gameto puede llevar información de dos *loci* que antes estaban en cada uno de los dos cromosomas de una pareja en el progenitor. Esto puede ser positivo, cuando en el gameto se excluyen **mutaciones** que causan enfermedades, o negativo, cuando esas mutaciones se juntan para transferirse a la vez.

Como concepto final, hay que saber que, cuando uno o ambos progenitores son heterocigóticos para un *locus*, no podemos saber *a priori* cómo será el genoma del nuevo individuo hasta que no se analice el embrión (véase más adelante cómo se hace el diagnóstico preimplantatorio de embriones). Evidentemente, este aspecto tiene gran importancia cuando sabemos que alguno de los progenitores porta una variante problemática de un gen.

El gen

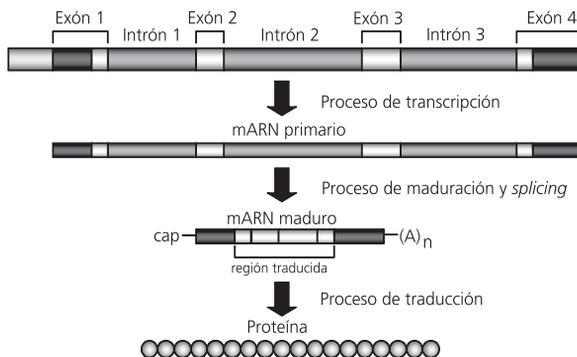
Profundicemos ahora en el concepto de **gen**. De manera muy genérica se puede decir que un gen es un fragmento de ADN que contiene la información necesaria para que se manifieste una característica heredable de un ser vivo. En la mayoría de los casos esta información sirve para fabricar una proteína, si bien hay genes cuyo único objetivo es simplemente generar una molécula

de ARN. En los organismos diploides se encuentran dos copias de cada gen a las que se les denomina **alelos**. Si la secuencia de ADN de los dos alelos es idéntica, se dice que los individuos son homocigóticos para ese alelo o, si es distinta, se dice que son heterocigóticos.

Los genes de células y organismos eucariotas y procariontes no poseen estructuras similares. Generalmente, los genes de las células eucariotas poseen unas regiones de ADN denominadas **exones** que contienen información de la proteína, y que están separadas por regiones de ADN que no contienen información de la proteína, denominadas **intrones**. Sin embargo, en las células procariontes los intrones son una excepción. Debido a la presencia de los intrones, las células eucariotas necesitan eliminar los intrones mediante un mecanismo muy complejo (**splicing, ensamblaje**) antes de que el mARN se pueda traducir en una proteína (Figura 2.6).

En el ser humano, y en general en las células eucariotas, se asume que el conjunto de todos los exones de los genes constituye el **exoma**. El exoma es, por lo tanto, una parte pequeña pero muy importante del genoma equivalente al conjunto de las regiones con información (codificantes) de proteínas de sus genes. Como referencia se asume que el exoma puede representar entre el 1-2%

Figura 2.6. Estructura de un gen eucariota y su proceso de transcripción y traducción.



Fuente: Elaboración propia.

del total del genoma, pero esto puede ser muy variable dependiendo del ser vivo del que se trate. El exoma humano está constituido por unos 180.000 exones que ocupan unos 30-40 millones de pares de bases, es decir, aproximadamente el 1% del genoma. Como curiosidad, podemos decir que si se asume que el genoma humano codifica algo más de 30.000 genes esto supone que aproximadamente cada gen humano está constituido en promedio por unos 5 exones.

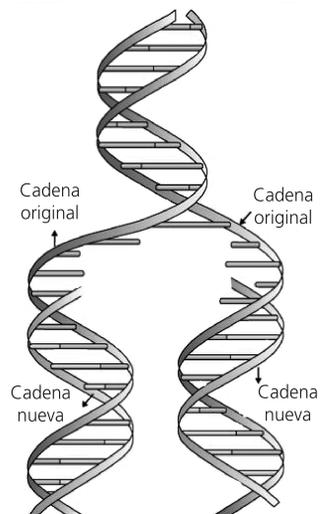
Conviene aclarar aquí que hay muchas regiones del ADN que no forman parte del exoma y que, sin embargo, juegan un papel importantísimo en la funcionalidad del genoma. Incluso hay que tener en cuenta que aún no sabemos todos los fragmentos de ADN que se transcriben ni la importancia que tienen muchas regiones que parecen no transcribirse. Por todo ello, es necesario que se entienda bien que el conocimiento del exoma proporciona solamente una aproximación al conocimiento del genoma, más sencilla y económica, pero que no reemplaza de forma absoluta al conocimiento que proporciona la secuencia completa del genoma.

La replicación del ADN

Para que las células que se dividen puedan mantener la misma información genética es necesario que el genoma, es decir su ADN, se copie exactamente o, lo que es lo mismo, que los cromosomas se repliquen para tener dos juegos completos de los mismos. La **replicación** es un proceso por el cual las dos hebras del ADN de cada cromosoma se copian a la vez, siendo utilizada cada una de ellas como molde para construir la nueva hebra que da origen a la nueva doble hélice (Figura 2.7).

Este proceso de replicación requiere de la aplicación de una maquinaria enzimática muy especializada. Además de la enzima **ADN polimerasa** responsable

Figura 2.7. Replicación del ADN.



Fuente: www.cobach-elr.com.

directa de fabricar la copia, intervienen otras muchas proteínas, ya que entre otras cosas no solo hay que copiar las hebras, sino que hay que corregir los errores que se pueden cometer durante el proceso de copia. Las tasas de mutación o error en el proceso de replicación del ADN dependen de cada organismo y, por ejemplo, se estima que en mamíferos la tasa de mutación es de 1 cada 2.200 millones de bases.

Es evidente que cuando algo se copia pueden producirse errores en el proceso y, si los errores no se corrigen a tiempo, se acumulan mutaciones en los genes que pueden hacer inviable la vida de la nueva célula que recibe esa copia errónea o, lo que es peor, si la célula no se muere, las mutaciones pueden causar alteraciones en la fisiología celular que den origen a alguna enfermedad en el organismo. Cuando esto se produce en una **célula somática** con cierto grado de madurez o diferenciada, las alteraciones se restringen al tejido correspondiente que las alberga y dichas alteraciones generan más o menos problemas dependiendo del tipo de alteración y en función de que tengan más o menos capacidad para dividirse. Cuando los errores se producen en una **célula madre**, con gran capacidad de división y diferenciación que puede ser también somática o ser germinal, las cosas pueden complicarse mucho más, ya que su potencialidad es mayor puesto que no solo puede dividirse y diferenciarse. En ocasiones, estas células pueden además migrar a otros tejidos. En el caso de las células germinales, las mutaciones no se transmiten a la descendencia, pero cuando el error se produce en una célula germinal, que dará lugar a la descendencia, la mutación podrá transmitirse a generaciones posteriores.

Si tenemos en cuenta la posibilidad de recombinación que puede ocurrir durante el proceso de producción de los gametos o células germinales que antes se explicó, y este nuevo concepto de alteraciones que pueden aparecer en las células germinales como resultado de la replicación e incluso de la influencia de distintos agentes del entorno, resulta evidente que el genoma que se puede transmitir a la descendencia no es 100% predecible, ya que puede portar mutaciones que no están presentes en el genoma de los progenitores. Todo ello nos indica que cuando se trata de hacer predicciones genéticas basadas

en los genomas de los progenitores hay que tener siempre presente el concepto de probabilidad, de que algo pueda suceder y, en el caso de que las circunstancias lo aconsejen, realizar análisis preimplantarios del embrión.

Aún así, para ser esencialmente precisos, nadie puede predecir lo que puede suceder en un embrión sano durante su desarrollo una vez implantado, pues, como ya hemos comentado, en el propio proceso de replicación se cometen errores que pueden dar lugar a alteraciones imprevisibles.

Alguien puede pensar que esto de cometer errores es un fastidio, sin embargo, si no se cometiesen estos errores, los seres vivos perderían una herramienta imprescindible para su evolución, que es la generación de una variabilidad genética que les permite la adaptación al entorno facilitando la supervivencia de las especies.

El código genético

Para que la información contenida en el ADN pueda convertirse en proteínas se necesita la participación de la enzima denominada ARN polimerasa que se encarga de hacer una copia en ARN de la cadena de ADN, proceso llamado **transcripción**. Una vez formado el ARN mensajero (mARN), éste se dirige a los ribosomas para que se pueda sintetizar una proteína mediante el proceso de **traducción** (pues del lenguaje de los ácidos nucleicos se traduce al lenguaje de las proteínas). Para ello, el mARN tiene que leerse/descodificarse de acuerdo con un patrón de lectura que está determinado por lo que llamamos el **código (traductor) genético**.

El código genético es, por lo tanto, un conjunto de normas por las que la información codificada en el material genético, primero en el ADN y luego en el mARN, se traduce en proteínas. El código define la relación entre secuencias de tres nucleótidos sucesivos, llamadas **codones** o tripletes, y los aminoácidos de las proteínas. Las posibles combinaciones de las cuatro letras A, G, C y U del ARN generan 64 posibles codones, de los cuales 61 se corresponden con aminoácidos específicos, siendo éstos los componentes o eslabones de las cadenas de proteínas. Los otros tres codones (UAA, UGA y UAG) señalan la terminación de la síntesis de la proteína o del

proceso de traducción. Por consiguiente, la secuencia de codones en el mRNA determinará la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada en ese mensajero.

Los conceptos de genotipo y fenotipo

Es importante tener muy claro el significado de estos dos conceptos, genotipo y fenotipo, para entender cómo se producen las enfermedades de origen genético.

El genotipo da cuenta de la totalidad de la información genética que posee un organismo. El genotipo y el conjunto de los efectos ambientales que afectan al individuo condicionan la aparición del fenotipo, que es el resultado de la interacción entre los genes y el ambiente.

El fenotipo configura los rasgos observables del individuo o de la enfermedad, si bien a veces la observación externa no es tan evidente pues el fenotipo se puede caracterizar por una propiedad bioquímica, como la presencia o ausencia de un determinado componente celular (proteína, metabolito, etc.) que no es observable a simple vista, pero sí con las tecnologías adecuadas. Puede suceder que un mismo fenotipo se origine por causas diferentes como ocurre en algunos tipos de cáncer cuya manifestación externa es similar aunque tengan orígenes genéticos distintos. Por este motivo, en algunos tipos de cáncer para diagnosticar la enfermedad no es suficiente un análisis morfológico del tejido canceroso, como se venía realizando hasta hace unos años, y es preciso realizar un análisis genético. De la misma manera, un mismo genotipo sometido a circunstancias ambientales diferentes se puede manifestar como fenotipos distintos.

2_3 ¿Qué hay de lo mío?

Como ya se ha mencionado anteriormente, el genoma de las células humanas está constituido por moléculas de ADN localizadas en dos orgánulos subcelulares diferentes que son el núcleo (**genoma nuclear, nADN**) y la mitocondria (**genoma mitocondrial, mtADN**), igual que sucede con el de otras células animales. Es decir, cuando hablamos del genoma humano en realidad tenemos que hablar de dos tipos de genomas, el nuclear y el mitocondrial.

Unas páginas antes, se comentó que el **genoma nuclear humano** está constituido por 23 parejas de cromosomas, esto es, **22** pares de **autosomas** y una pareja de cromosomas **sexuales**. Por lo tanto, una célula humana normal consta de **46 cromosomas nucleares**. Los **23 cromosomas** diferentes contienen aproximadamente unos 3 millones de nucleótidos o de pares de bases. Por eso, se dice que el tamaño del genoma humano es de unas **3 Gb**, aunque en realidad, considerando que está duplicado, habría que hablar de un tamaño de unos 6 Gb.

El **genoma mitocondrial humano** es mucho más pequeño que el nuclear, ya que consta de una única molécula de ADN circular de doble cadena que contiene **16.596** nucleótidos. Hay que tener en cuenta que en una célula puede haber muchas mitocondrias y en cada mitocondria puede haber varias copias del genoma. Por lo tanto, este genoma se encuentra repetido muchas veces, entre 1.000 y 10.000 veces por célula.

En tanto que en el genoma nuclear los cromosomas de las 23 parejas provienen del padre y de la madre, el genoma mitocondrial procede solamente de las mitocondrias del óvulo que, obviamente, procede de la madre, ya que las mitocondrias de los espermatozoides o no entran en el óvulo durante el proceso de fecundación o, aunque lo hagan, no se perpetúan.

No todas las células humanas poseen cromosomas y mitocondrias, pues por ejemplo los eritrocitos completamente diferenciados (glóbulos rojos) no tienen núcleo ni mitocondrias. Por otra parte, no todas las células poseen el mismo número de mitocondrias, siendo ese número y la integridad de su genoma elementos básicos para la salud de la célula en relación con su función en el organismo. Las células de los espermatozoides son las que menos mitocondrias poseen (700) y los óvulos los que más (100.000).

El 97% del genoma mitocondrial es codificante, es decir, está constituido por genes que dan origen a proteínas. En el genoma mitocondrial están codificados solamente 37 genes, pero estos genes son especialmente relevantes para el metabolismo energético celular y por eso se han clasificado varias decenas de enfermedades que tienen su

origen en las más de **150 mutaciones** o alteraciones del genoma mitocondrial descritas hasta la fecha.

Dado que hay muchas mitocondrias dentro de una célula, cuando se producen alteraciones en el genoma de alguna mitocondria puede que se produzca una coexistencia del genoma mitocondrial normal con el genoma mitocondrial mutado. Se dice que en este caso se produce una **heteroplasmia**. Lo normal es que en estos casos de heteroplasmia las mitocondrias estándar realicen la función que no pueden hacer las mitocondrias mutadas y, por eso, solamente cuando se han segregado las mitocondrias mutadas debido a varias rondas de división celular puedan verse en la célula los efectos de esas mutaciones. El efecto de la mutación se apreciará o no en función del tipo de mutación y del número de mitocondrias mutadas que posea la célula.

Hay que tener en cuenta que las moléculas de ADN de las parejas de los 23 cromosomas no son absolutamente idénticas. Además, la pareja de los cromosomas X e Y que determinan el sexo del individuo, estando presentes ambos en el sexo masculino y no en el femenino que tiene una pareja del cromosoma X, son obviamente muy diferentes. Las parejas de cromosomas portan variaciones o cambios de nucleótidos en su composición, lo que determina la individualidad de cada ser humano. A estas variaciones se les denomina **polimorfismos**. Estas variaciones son heredadas del padre y de la madre o son producidas durante el desarrollo del individuo, ya sea durante el desarrollo del embrión o con posterioridad al nacimiento a lo largo de su vida. Las variaciones serán o no transmisibles a la descendencia dependiendo del momento, de cómo se produzcan o adquieran y del tipo de célula que porte las variaciones.

A veces se producen alteraciones que van más allá de polimorfismos puntuales y se altera el número de cromosomas (**aneuploidía**) por disminución (**monosomías**, una copia de un cromosoma que hace un total de 45 en lugar de 46) o por aumento de un cromosoma (**trisomías**, tres copias de un cromosoma que hacen un total de 47 en lugar de 46). Los casos con más de tres copias son extremadamente raros. Estas alteraciones pueden afectar a los cromosomas autosómicos o a los sexuales. Así, en humanos se conocen varios tipos de trisomías causantes

de patologías como las de los cromosomas sexuales (síndromes XXX, XXY o XYY que pueden causar tanto en hombres como en mujeres alteraciones en la fertilidad, en el desarrollo, en el aprendizaje, etc.), o las trisomías del cromosoma 21 (síndrome de Down), del 13 (síndrome de Patau) o del 18 (síndrome de Edwards), entre otros. Las monosomías autosómicas en humanos no son viables pero sí se conoce una monosomía sexual en mujeres del cromosoma X (X0, Síndrome de Turner). A veces se producen alteraciones parciales de los cromosomas como reordenaciones (**inversiones** y **translocaciones**), duplicaciones parciales (trisomía parcial) o **deleciones** parciales (monosomía parcial) en alguna de las parejas. Algunas de estas alteraciones originan problemas graves que comprometen la supervivencia del individuo, aunque no siempre son letales e incluso algunas pasan desapercibidas.

El genoma nuclear contiene aproximadamente 1,1% de exones, un 24% de intrones y un 75% de regiones intergénicas. Los cromosomas 17, 19 y 22 poseen la mayor densidad génica y son los cromosomas 13, 18 y 21 los que tienen menor contenido de genes. Estos datos indican que la mayor parte del genoma no contiene secuencias con información génica. Sabemos que una parte de estas secuencias intergénicas desempeña papeles reguladores en la expresión de los genes, pero ciertamente hoy en día no sabemos cuál es la función de muchas de estas largas regiones del genoma no relacionadas aparentemente con ningún gen.

Se estima que en el genoma humano están codificados unos 35.000 genes, los cuales dan origen a más de 110.000 proteínas diferentes. El hecho de que a partir de un gen pueda originarse más de una proteína se debe a dos fenómenos:

1. Que los genes cuando se transcriben y se convierten en mARN sufren el proceso denominado de *splicing* alternativo que origina mARNs de distinta composición y tamaño en cuanto al número de exones que los componen.
2. Que las proteínas, una vez sintetizadas, pueden modificarse de varias maneras, por ejemplo se acortan o se fosforilan en una o más posiciones de la cadena de aminoácidos, o también diversas modificaciones químicas adicionales que pueden producirse dependiendo de la célula donde se sinteticen y de su estado fisiológico.

Tabla 2.1. El tamaño de los genomas.

Genoma	Tamaño (kb)
Fago lambda (λ)	50
<i>Escherichia coli</i>	4.000
Levadura	20.000
<i>Caenorhabditis elegans</i>	80.000
<i>Arabidopsis thaliana</i>	128.000
<i>Drosophila melanogaster</i>	200.000
Maíz	2.500.000
Humano	3.000.000
Pino	30.000.000
Pez pulmonado	132.000.000
<i>Paris japonica</i>	152.000.000

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a su tamaño y número de genes que contiene, el genoma humano no es de los más grandes ni de los más pequeños. En la Tabla 2.1 puede verse una comparativa con otros seres vivos.

El genoma de dos personas se diferencia en aproximadamente el 0,2–1,0%. Esto supone que entre dos genomas humanos se pueden encontrar entre 0,6 y 3,0 millones de cambios. Resulta curioso constatar que la diferencia del genoma humano con el genoma del chimpancé es de tan solo el 1,3%, lo que significa que posiblemente sea mucho más importante el tipo de cambios que su cantidad.

El genoma humano se secuenció gracias a los esfuerzos de un conjunto de laboratorios que constituyeron lo que se ha denominado como el **Proyecto Genoma Humano** (HGP, de sus iniciales en inglés).

El proyecto comenzó a gestarse entre la Universidad de California y el Departamento de Energía de Estados Unidos entre los años 1984 y 1986, pero se financió a finales de los años 80 y se realizó entre 1990 y 2003. Para coordinar los trabajos de investigación se creó la

Organización del Genoma Humano (HUGO) cuyo primer director fue el premio Nobel James D. Watson y, posteriormente, Francis Collins. El primer borrador de un genoma humano se presentó públicamente en abril del año 2000. La primera publicación oficial se realizó en febrero del año 2001 en las revistas *Nature* y *Science*, pero el genoma se completó esencialmente en el año 2003 y el último cromosoma se terminó de secuenciar en 2006. Así que este proyecto ha durado algo más de 13 años y se estima que el coste del proyecto ha superado los 2.300 millones de euros. Después de este primer logro se ha ido perfeccionando la tecnología de secuenciación y hoy disponemos ya de varios miles de genomas humanos secuenciados que, por supuesto, se han realizado a un coste infinitamente menor, muy por debajo de los 80.000 euros.

2_4 En la salud y en la enfermedad

Para comprender bien el origen de las enfermedades genéticas hay que manejar con soltura los conceptos de mutación y variabilidad que es lo que vamos a intentar hacer en las próximas páginas.

También los genes pueden transmitir o facilitar el desarrollo de enfermedades

Juan acaba de ingresar a su padre en el hospital con unas condiciones de salud muy complicadas. Los médicos después de varias pruebas le han dicho que su padre tiene un cáncer de próstata muy avanzado con muchas metástasis y que ya poco pueden hacer por su vida. Juan lo acepta con resignación pero retiene por unos momentos al doctor porque quiere saber algo más.

Juan ha oído que este cáncer puede ser hereditario y necesita saber qué tiene que hacer. El doctor le explica que el cáncer de su padre se originó porque algunas células de su próstata sufrieron algún cambio en su genoma y comenzaron a dividirse sin control, desordenadamente. Los genes que promueven la división celular se denominan oncogenes y en condiciones normales están controlados por otros genes que se llaman supresores de tumores. Cuando alguno de estos genes se altera se puede

producir el descontrol de la división celular que conlleva al cáncer. Pero Juan quiere saber si él también tendrá cáncer como su padre. Pacientemente, el doctor le comenta que si bien es cierto que existen factores de riesgo asociados a determinados genes que son heredables y que, por lo tanto, Juan tiene más probabilidades que otros de padecer este tipo de cáncer, el cáncer de su padre no es transmisible genéticamente, pues el cáncer como tal no se hereda. Así, existe por lo tanto una predisposición genética que es heredable pero no es seguro que Juan vaya a padecerlo porque puede que no haya heredado estos factores de riesgo (solo heredamos uno de los alelos de cada progenitor) y porque además los factores ambientales influyen mucho tanto en este tipo de cáncer como en otros, y obviamente éstos no son fácilmente previsibles.

“¿Entonces qué debo hacer?”. Pregunta decididamente Juan. “En primer lugar, es necesario que acudas con cierta frecuencia al urólogo para que, además de hacerte una exploración del tamaño de la próstata, te determinen los niveles en sangre de la proteína PSA (antígeno prostático específico) que sirve de marcador para el cáncer de próstata. Cuando las células de la próstata se descontrolan producen mucho más PSA que pasa a la sangre donde se puede medir. Si se diagnostica a tiempo, el cáncer de próstata tiene una alta posibilidad de supervivencia. Además, y eso es opcional, puedes hacerte un perfil genético para determinar tu predisposición a padecer este tipo de cáncer, si bien tengo que decirte que aún no tenemos claros todos los factores de riesgo genético y habrá que seguir investigando”.

“Y si los análisis genéticos me dicen que tengo una alta predisposición, ¿qué debo hacer?”. “Además de acudir con mayor frecuencia al urólogo debes controlar los factores ambientales de riesgo cuidando tu dieta, haciendo ejercicio y evitando las infecciones y los ambientes contaminados con sustancias tóxicas”.

Las mutaciones y la variabilidad genética

Decimos que en una determinada molécula de ADN se observa una mutación cuando la secuencia de nucleótidos original de dicha molécula se ha cambiado por otra similar pero no idéntica, y con que se produzca un solo cambio ya no lo es. Estos cambios a los que también denominamos como polimorfismos pueden ser esencialmente de tres tipos:

1. Cambio de un nucleótido por otro (**polimorfismo de nucleótido simple, SNP**).

2. Uno o varios nucleótidos de más (**inserción**) o de menos (**delección**).
3. Se mantiene la secuencia globalmente pero lo que se produce es un **reordenamiento** de la molécula de ADN, es decir, una parte más o menos grande de la misma salta de una posición a otra dentro de la misma molécula, con lo cual el efecto es más o menos similar al que produciría una delección y una inserción simultáneas.

La capacidad de mutarse que tiene el genoma ha sido y es la fuente de una gran variabilidad genética de la que se ha servido el proceso evolutivo para asentar la enorme variedad de seres vivos existentes, organizados taxonómicamente por nosotros en reinos, familias, géneros o especies. Pero cuando descendemos un poco más y comparamos individuos de la misma especie, las mutaciones dan origen a la individualidad genética, permitiendo diferenciar a los individuos entre sí.

Las mutaciones o cambios en los genomas se producen por muchos motivos y en muchos momentos de la vida del individuo como consecuencia de la interacción con el ambiente y por el hecho de que el ADN se replica, y dicha replicación puede ir acompañada de fallos, como hemos indicado anteriormente. Que las mutaciones se perpetúen en la especie depende de que éstas se produzcan en las células germinales, de que el individuo portador tenga descendencia y de que la mutación se haya transmitido a esa descendencia. Las mutaciones que se originan en las células somáticas no se pueden transmitir a la generación siguiente y su trayectoria evolutiva acaba con el individuo. Por otra parte, obviamente, los organismos con alta tasa reproductiva pueden perpetuar rápidamente las mutaciones, este es por ejemplo el caso de las bacterias y de algunos insectos.

Ya hemos comentado que el genoma humano está constituido por 23 parejas de cromosomas y un cromosoma mitocondrial. Todos estos cromosomas están constituidos por ADN de doble cadena de diferente longitud y con una secuencia definida en función del cromosoma en cuestión y de su origen, ya sea materno o paterno. Ya hemos aprendido que cuando comparamos entre sí las secuencias de los ADN de cada pareja de cromosomas nos encontramos con la sorpresa de que dicha

secuencia es parecida pero no idéntica, ya que hay algunos nucleótidos que cambian (se estima que hay un SNP por cada 10.000 nucleótidos). Dos personas no emparentadas pueden compartir un 99,9% del genoma pero el 0,1% restante que es diferente resulta muy importante pues define la identidad genética de cada una.

Si comparamos el ADN de uno de nuestros cromosomas con el ADN del cromosoma equivalente de otra persona, encontraremos probablemente muchos cambios similares a los que vimos entre nuestras parejas de cromosomas pero también otros diferentes ya sea un familiar u otra persona no emparentada con nosotros. Ahora bien, es evidente que cuando se comparan los genomas de dos familiares entre sí, se observará un número menor de cambios que cuando se comparan los genomas de dos personas no emparentadas. Las únicas personas que poseen genomas prácticamente idénticos son los gemelos univitelinos, ya que proceden de un mismo embrión que se segmentó en dos con su primera división celular.

Cuando uno de los alelos está mutado y el otro alelo es normal se pueden producir varias circunstancias en cuanto a la funcionalidad del gen en cuestión. Antes de nada, hay que explicar que por alelo normal se entiende el alelo que posee la secuencia considerada como consenso entre muchos individuos sanos (genoma estándar). Puede suceder que la mutación no altere la función del gen o de la proteína y, por lo tanto, la mutación pasa desapercibida desde el punto de vista funcional y no afecta a la salud del individuo. En segundo lugar, puede ocurrir que la mutación reduzca parcial o totalmente la función del gen o de la proteína y, por lo tanto, el individuo tendrá que utilizar el otro gen para compensar este déficit, pero incluso con la ayuda de este gen no siempre se puede compensar. También puede ocurrir que la mutación incremente la función del gen mutado y se produzca, por consiguiente, una ganancia de la actividad del gen o de la proteína que tendrá o no consecuencias en el funcionamiento y la salud del individuo dependiendo de que dicha ganancia produzca o no efectos letales y de que dicha ganancia pueda ser o no compensada por el otro gen. En algunas circunstancias, especialmente cuando se trata de proteínas multiméricas

formadas por varias subunidades, puede suceder que el gen mutado no incremente su función pero interfiera con la formación de la proteína normal y cause un problema de funcionalidad.

Cuando el alelo normal no puede compensar la ganancia o pérdida de función del alelo mutado se dice que la mutación es **dominante**, ya que su efecto se pondrá de manifiesto alterando la salud del individuo. La dominancia se puede producir, por lo tanto, por insuficiencia de función (haploinsuficiencia), por ganancia de función o por dominancia negativa. En el caso contrario, cuando el alelo normal puede compensar la alteración que ocasiona el gen mutado se dice que la mutación es **recesiva**, y no tendrá apenas consecuencias en su salud. Por consiguiente, una mutación recesiva solo tendrá efecto cuando los dos alelos estén mutados, en tanto que una mutación dominante tendrá efecto incluso cuando uno solo de los alelos lo esté.

Las personas que portan mutaciones recesivas que no afectan a su salud se denominan portadores sanos. Aunque estas mutaciones no se manifiestan como enfermedad, en esos individuos sí que pueden manifestarse en su descendencia cuando se dé la circunstancia de que los hijos hereden la mutación en homocigosis, es decir, cuando el descendiente adquiere un alelo mutado del padre y otro alelo mutado de la madre.

Un caso típico de mutación recesiva es lo que sucede en la enfermedad conocida como fenilcetonuria (PKU). Esta enfermedad está causada por un defecto en la fenilalanina hidroxilasa, una enzima que transforma el aminoácido fenilalanina en tirosina. Cuando uno de los alelos está mutado no ocurre nada porque el otro lo compensa, pero cuando los dos están alterados no se puede sintetizar suficiente enzima y se acumula mucha fenilalanina en la sangre afectando al cerebro, especialmente durante el desarrollo. Para detectar esta enfermedad se realiza en los niños recién nacidos un análisis enzimático conocido como el test de Guthrie utilizando una pequeña gota de sangre. La enfermedad se puede paliar reduciendo la ingesta de fenilalanina en la dieta.

Un caso típico de **haploinsuficiencia** es lo que sucede en la enfermedad denominada telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler-Weber-Rendu) que

provoca alteraciones vasculares generando vasos sanguíneos anormales en la piel, en las mucosas y en vísceras. Esta enfermedad está causada por una mutación en el gen *ENG* que codifica una proteína receptora del factor de crecimiento tumoral TGF-beta. Aparentemente el factor TGF-beta no es capaz de ejercer un efecto suficiente cuando de la proteína receptora sólo está presente la mitad de la cantidad normal.

Una mutación dominante negativa causa la osteogénesis imperfecta también llamada enfermedad de los huesos de cristal. Es un trastorno congénito que induce una fragilidad excesiva de los huesos como consecuencia de una deficiencia congénita en la elaboración del colágeno. En general, se produce por la expresión defectuosa de las cadenas de procolágeno del tipo I (precursor del colágeno) en uno de los genes. Aunque el otro gen sea normal, la presencia de proteínas defectuosas afecta al ensamblaje del tropocolágeno normal que es una de esas proteínas **multiméricas**, que comentábamos anteriormente, formada en este caso por tres **subunidades** de colágeno (triple hélice de colágeno, tropocolágeno). Como consecuencia de ello, no se pueden formar adecuadamente las fibrillas que dan soporte a los tejidos y, en este caso, a los huesos.

Si existiese un genoma humano de referencia a modo de un estándar internacional, las variaciones frente a éste se marcarían como mutaciones o polimorfismos. Al conjunto de estas mutaciones o polimorfismos se le denomina **haplotipo**. Por lo tanto, haplotipo se usa para referirse a una combinación de alelos de diferentes *loci* de un cromosoma que son transmitidos juntos (ligados), pudiendo referirse a un solo *locus*, a varios *loci* o a un cromosoma entero. Con haplotipo también se puede hacer referencia a un conjunto de polimorfismos que parecen transmitirse asociados en un cromosoma particular por análisis estadísticos en una población determinada de individuos. Es una herramienta útil en la determinación de las relaciones génicas entre los individuos de una población y ayuda a encontrar el origen genético de algunas enfermedades (estudios de ligamiento).

Algunas estimaciones asumían que el genoma humano contiene entre 6 y 30 millones de polimorfismos de

nucleótido único (SNPs). A partir de aquí se suponía que podían ser necesarios más de 300.000 SNPs por persona para rastrear las enfermedades complejas, como el cáncer o las enfermedades del corazón, en una población dada. Para resolver estas cuestiones, en octubre del año 2002 comenzó el Proyecto Internacional **HapMap** cuyo objetivo era la determinación de un mapa de haplotipos del genoma humano a partir de los patrones genéticos de cientos de personas de diferente origen étnico. El **Consorcio SNP** del Proyecto HapMap ha determinado un mapa genético humano de alta densidad con más de 4 millones de SNPs⁷. Según los datos derivados del Consorcio SNP, se estima ahora que entre la población total de seres humanos se pueden detectar 10 millones de SNPs, de los que al menos el 1% son SNPs raros. Cuanto más juntos estén los SNPs en el cromosoma mayor es la posibilidad de heredarlos juntos, debido a que la probabilidad de entrecruzamiento entre ellos es más baja, por una mera cuestión mecánica. Muchas regiones cromosómicas contienen solamente un pequeño número de haplotipos comunes con frecuencias de aparición en el entorno del 5%, dando cuenta de la mayoría de las variaciones entre las personas.

La huella genética

La **huella genética** es una técnica que se emplea para diferenciar individuos de una misma especie en virtud de las diferencias que existen entre sus genomas. Esta técnica la inventó Alec Jeffreys de la Universidad de Leicester en 1984 y fue utilizada por primera vez en medicina forense para condenar a Colin Pitchfork en los asesinatos de Narborough (Reino Unido) en 1983 y 1986.

La técnica utiliza las diferencias que existen entre dos individuos en unas regiones del genoma que tienen secuencias repetidas altamente variables denominadas minisatélites o satélites, ya que en dos seres humanos no relacionados es poco probable que tengan el mismo número de minisatélites en un determinado *locus*. La huella genética se utiliza en medicina legal para identificar sospechosos de un delito y en pruebas de paternidad, en medicina forense para la identificación de los restos humanos y en medicina clínica para establecer

⁷<http://snp.cshl.org>.

la compatibilidad en la donación de órganos. Además también se utiliza para el estudio de las poblaciones y para el establecimiento del origen o la composición de alimentos, entre otras muchas aplicaciones.

La singularidad del genoma nos permite identificar a mis ascendientes biológicos

Pedro se acaba de enterar por la prensa de que durante la década de los sesenta, que es cuando él nació, se produjeron robos de bebés en los hospitales, argumentando a los padres que sus hijos habían fallecido después del parto. Pedro siempre ha tenido la sospecha de que era un niño adoptado y, después de hacer distintas indagaciones, sus padres adoptivos se lo han confirmado. Aunque le gustaría encontrar a sus padres biológicos, su problema es que no sabe cómo hacerlo.

Afortunadamente gracias a Internet se entera de que hoy en día es posible identificar a los padres mediante una prueba de ADN y que además existe un banco de ADN que se está gestionando para tratar de relacionar padres e hijos robados. Pedro se pone manos a la obra y cede una muestra de saliva para que le extraigan su ADN y mediante unas pruebas no muy complejas le determinen su huella genética. Los técnicos que van a hacer el análisis le explican que la huella genética resulta ser algo parecido a un código de barras.

A los pocos días los técnicos que han realizado su huella genética le informan de que existe una alta probabilidad de que hayan encontrado a sus padres al comparar su huella con las huellas del banco de ADN, pero que para confirmarlo tienen que hacer unas pruebas adicionales. A Pedro le habían dicho que la prueba era infalible y por eso no entienden por qué tiene que hacerse más pruebas. Los técnicos le explican que no es lo mismo las pruebas de paternidad que las pruebas criminalistas. En estas últimas la huella genética del acusado y la huella del ADN utilizado como prueba tienen que ser idénticas, dado que se trata del mismo individuo. Sin embargo, en las pruebas de paternidad las huellas del hijo y de los padres se parecen solo parcialmente ya que únicamente se hereda un cromosoma de cada progenitor. A veces en las pruebas de paternidad se pueden encontrar falsos positivos cuando se analiza sólo el ADN nuclear si se trata de individuos de poblaciones pequeñas muy emparentadas. Por eso, para estar completamente seguros se utilizan las huellas del ADN mitocondrial, que procede de la madre, o el cromosoma Y del padre en el caso de los hijos varones. Finalmente, después de hacerse estas pruebas adicionales los técnicos le confirman a Pedro que han encontrado a sus padres biológicos.

Para llevar a cabo el análisis de la huella genética se utilizan diferentes tecnologías como por ejemplo las denominadas **RFLP** (polimorfismos en la longitud de fragmentos de restricción), **AmpFLP** (amplificación de regiones polimórficas) o **STR** (amplificación de pequeñas repeticiones sucesivas o en tándem).

Para aumentar la discriminación entre dos individuos, en algunas ocasiones estas pruebas se complementan con el análisis del genoma mitocondrial derivado de la madre o con el análisis del cromosoma Y derivado del padre en el caso de hijos varones.

No hay que confundir la huella genética con la **impronta genética** que tiene que ver con el concepto de epigenética que se verá a continuación.

2_5 La decoración del genoma

El término de **epigenética** lo creo Conrad Hal Waddington en 1953 para referirse al estudio de las interacciones entre los genes y el ambiente. La epigenética estudia los fenómenos de regulación de la expresión génica que están ligados a las modificaciones de la cromatina que no implican cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN. Esencialmente, hay tres procesos epigenéticos de regulación de la expresión:

1. La **metilación** del ADN.
2. La modificación química de las **histonas**.
3. El efecto de los ARN pequeños no codificantes.

Las citosinas del ADN se pueden metilar por la acción combinada de una enzima denominada ADN metiltransferasa y de otras proteínas, especialmente en las regiones promotoras (reguladoras) responsables de la expresión génica que tienen una alta concentración de citosina y guanina (llamadas islas CpG). Las proteínas denominadas histonas que forman parte de la cromatina y, entre otras funciones, participan en el empaquetamiento del ADN para formar los cromosomas visibles al microscopio óptico durante la división celular, pueden modificarse mediante fenómenos de **acetilación** o **fosforilación** alterando la estructura de la cromatina. Los ARN pequeños son elementos que, como ya se ha comentado, se unen al ADN y bloquean la expresión de los genes.

Actuando a través de estos procesos los fenómenos ambientales pueden establecer patrones de modificación específicos y causar el silenciamiento de algunas funciones celulares concretas. Pero quizás lo más interesante y sorprendente para la genética clásica, es que estos patrones de modificación epigenéticos se pueden transmitir de una generación a otra a través de los gametos. Hoy sabemos que los procesos de metilación juegan un papel importante en el desarrollo prenatal y en la generación de algunas enfermedades, pero todavía queda mucho por estudiar en este campo.

3_¿Cómo nos ayuda la tecnología?



En este capítulo vamos a introducir y explicar brevemente los fundamentos de un conjunto de tecnologías que son relevantes para entender cómo se puede utilizar la secuencia del genoma humano en nuestro provecho. La lista de tecnologías no es exhaustiva y, como en capítulos anteriores, si el lector siente más curiosidad o quiere profundizar sobre alguna de ellas le sugerimos que revise la bibliografía.

Puedo conocer mi riesgo de transmitir una enfermedad a mis descendientes

Marta y José quieren tener un hijo pero José tiene antecedentes familiares de fibrosis cística y quiere estar seguro de que su hijo no tendrá dicha enfermedad. La fibrosis cística es una enfermedad grave que ocasiona exceso de mucosidad y tapones en algunos órganos del cuerpo, en especial los pulmones y el páncreas. Cuando la mucosidad bloquea los pulmones, ocasiona dificultad para respirar y facilita la presencia de bacterias que atascan las vías respiratorias, provocan inflamación y causan daño pulmonar. La fibrosis cística es una enfermedad hereditaria recesiva y, por lo tanto, para que se manifiesten en el hijo los dos alelos precedentes del padre y de la madre deben portar la mutación.

Marta y José acuden a la consulta del ginecólogo y preguntan qué deben hacer. Su médico les aconseja que se hagan una prueba genética para estar más tranquilos. Al cabo de unas semanas el doctor comunica los resultados de la prueba que indican que José es portador del gen mutado pero Marta no posee la mutación. Por lo tanto, su descendencia podrá ser portadora o no del gen mutado pero no contraerá la enfermedad.

Ambos se quedan más tranquilos pero antes de marcharse de la consulta, preguntan al médico qué podrían haber hecho si los dos hubiesen sido portadores. Desde luego una opción sería arriesgarse, ya que el ser portadores no implica que el hijo herede necesariamente los dos alelos mutados, pero otra opción podría ser utilizar la fecundación *in vitro* con selección del embrión. En este caso se fecundan varios óvulos y antes de implantar los embriones se analizan mediante la extracción de una célula para saber si los dos alelos portan la mutación en cuyo caso se descarta y no se implanta. “Y ¿esto es posible hacerlo en nuestro país?”, pregunta Marta. “Sí, la tecnología existe —le responde el ginecólogo— aunque hay que seguir una serie de normas para que el procedimiento se pueda llevar a cabo”.

3_1 Ampliando las ventajas del conocimiento

La **clonación** es por definición un proceso por el que un fragmento de ADN es transferido al genoma de una célula con el objetivo de que este ADN se perpetúe y en muchos casos se exprese dando origen a una o más proteínas funcionales. La célula resultante y sus descendientes se denominan **clon** y al proceso se le denomina **transformación genética** (no confundir con transformación cancerosa). Se dice también que esta célula transformada ha sido modificada genéticamente y que, por lo tanto, es un **OGM (Organismo Genéticamente Modificado)** o GMO en inglés).

Cuando la clonación del ADN se realiza con un material genético procedente de otra especie, el clon u OGM resultante que recibe este nuevo material genético, se dice que es un clon **transgénico**. Hay que decir que hoy en día se suele llamar transgénico a cualquier OGM y que ambos términos se confunden, aunque como hemos dicho no son necesariamente idénticos.

El primer experimento de transgénesis *in vitro* por ingeniería genética propiamente dicho lo hicieron en 1973 los americanos Stanley Cohen, médico de la Universidad de Stanford, y Herbert Boyer, bioquímico de la Universidad de California en San Francisco, que curiosamente se conocieron un año antes mientras presentaban unos trabajos en un congreso en Hawái. Se comenta que ambos investigadores no estaban interesados en patentar su descubrimiento pero Niels Reimers, creador del Programa de Comercialización de Tecnología de la Universidad de Stanford en 1970, después de mucho insistir, les convenció para que presentaran la patente. Estuvieron a punto de perder esta patente que constituye la referencia de la biotecnología moderna.

También, hay que señalar que la modificación genética de los genomas se puede llevar a cabo por otros procedimientos artificiales que no implican transferencia de genes o por procedimientos naturales que sí implican dicha transferencia, pero en este caso no se considera que el clon resultante sea un OGM. Esta distinción es poco relevante a nivel biológico puesto que estos organismos

desde el punto de vista fisiológico también se han modificado genéticamente, sin embargo la manera en la que se realiza la modificación genética tiene una gran relevancia desde el punto de vista legislativo y regulatorio.

Esencialmente, todas las células procariotas y eucariotas, incluidas las humanas, son susceptibles de recibir ADN e integrarlo en su genoma. La transferencia de ADN entre las células es un proceso natural que ocurre especialmente en el mundo microbiano y que en sí mismo constituye un mecanismo esencial para la evolución de las especies. Con el desarrollo de la ingeniería genética hemos aprendido a controlar estos procesos de transferencia y hoy podemos transferir ADN de forma voluntaria y controlada a la práctica totalidad de los genomas de los seres vivos.

Un proceso de clonación algo particular por su complejidad y por el volumen de información transferido es la **clonación nuclear**, llevada a cabo por primera vez en un mamífero por Ian Wilmut y Keith Campbell en el Instituto Roslin de Edimburgo (Escocia) en 1996. Este es el famoso caso de la oveja Dolly donde se transfirió el núcleo completo de una célula adulta a una célula embrionaria **anucleada** (se le había extraído su núcleo) para dar origen a una oveja portadora del genoma contenido en el núcleo de la célula donadora adulta. La clonación de animales es, hoy en día, un proceso relativamente frecuente en algunos animales como por ejemplo vacas, aves o cerdos con diferentes fines biotecnológicos.

Por el momento en el hombre no se han llevado a cabo procesos de clonación de este tipo, pues la legislación lo prohíbe.

Como se verá más adelante, los procesos de clonación/transformación de células en general y, en particular las células humanas (incluidos los embriones), está perfectamente regulado por distintas legislaciones nacionales, e internacionales y monitorizado por distintos comités de bioseguridad y de bioética.

3_2 Los traductores de la información

Para que la información contenida en el ADN pueda realizar las funciones que en ella están codificadas es necesario que se produzcan los procesos de **transcripción**

de ADN a mRNA y de traducción del mRNA a proteínas, antes mencionados. Cuando esto ocurre decimos que los genes se expresan o, lo que es lo mismo, que hay **expresión génica**. Se trata, por tanto, de un proceso natural que las células realizan de forma permanente mientras están vivas.

Sin embargo, cuando en ingeniería genética hablamos de clonación y expresión génica a lo que nos referimos es a que el fragmento de ADN clonado en una **célula hospedadora** pueda llegar a generar algún tipo de función en dicha célula, generalmente (pero no siempre) a través de la producción de una proteína. Para que se lleve a cabo la expresión génica de un fragmento de ADN clonado, éste tiene que presentar una estructura específica adecuada a la célula receptora y además se tienen que dar una serie de circunstancias en su integración para que dicho fragmento sea reconocido como material propio por la maquinaria celular. Hoy en día sabemos bastante bien cómo controlar estos procesos en casi todo tipo de células.

La clonación y la expresión génica se utilizan, no solo para estudiar cómo funcionan las células, sino que también tienen numerosas aplicaciones biotecnológicas en animales, plantas o microorganismos para llevar a cabo todo tipo de productos de interés industrial desde los más sofisticados medicamentos hasta los biocarburantes como el etanol, más conocido como bioetanol.

3_3 El todo por el todo

Cuando nos fijamos en la complejidad de los componentes de una célula, podemos entender que los biólogos celulares, los bioquímicos, los microbiólogos y todos aquellos científicos que trataban de comprender cómo funcionaba un ser vivo comenzaron por abordar los problemas estudiando uno a uno sus componentes. Muchos científicos han dedicado su vida, y la siguen dedicando, a estudiar un único gen, una proteína o un determinado metabolito celular durante toda su carrera. Sin embargo, hoy en día gracias a los nuevos desarrollos tecnológicos otros científicos son capaces de analizar de una sola vez lo que sucede con todos los genes, todas

las proteínas o todos los metabolitos celulares a la vez. A estas tecnologías se les conoce como tecnologías **ómicas**, esto es **genómica**, **proteómica**, **transcriptómica**, **metabolómica**, entre otras muchas. Es decir, hoy en día aplicamos el término de ómica a cualquier proceso que trate de estudiar un conjunto de productos o procesos celulares de forma global en lugar de hacerlo uno por uno.

Entre las técnicas asociadas a las ómicas se pueden resaltar la **PCR (reacción de la polimerasa en cadena)**, **secuenciación masiva** de ADN, los **chips de ADN**, la resonancia magnética nuclear o los espectrómetros de masas.

En las tecnologías ómicas nos encontramos con una serie de etapas y conceptos básicos para su aplicación que podemos resumir en:

1. Selección del órgano, tejidos o células objeto del estudio.
2. Extracción del material genético o bioquímico que se pretende analizar (ADN, ARN, proteínas, metabolitos).
3. Preparación del material para el análisis, lo que supone en ciertos casos el etiquetado o marcaje del material, en otros casos una amplificación previa y a veces una hidrólisis total o parcial.
4. Análisis propiamente dicho donde se separan e identifican todos los componentes del material extraído y preparado.
5. Interpretación de los resultados con la ayuda de la bioinformática.

La reacción de la polimerasa en cadena. PCR

Merece la pena detenerse en la explicación de la PCR, ya que esta es una de las técnicas más potentes con la que cuentan los biólogos moleculares y la biotecnología. La PCR fue desarrollada en 1986 por Kary Mullis, premio Nobel de química, mientras trabajaba en la compañía americana CETUS. Su objetivo es amplificar el ADN, es decir, que actuando a modo de una fotocopidora se trata de generar un gran número de copias de un determinado fragmento de ADN, el que nos interesa, y partiendo de una sola copia del mismo. Las consecuencias y

aplicaciones de este proceso de amplificación del ADN son numerosas y resultan de una enorme importancia para el desarrollo de la genética molecular. Se puede decir que en la genética hay un antes y un después desde la puesta en práctica de esta tecnología.

El hecho de que el ADN se pueda amplificar nos permite analizar muestras de ADN que están en cantidades muy pequeñas, por ejemplo nos permite analizar el contenido del ADN en un pelo de un individuo o en una gota de sangre para pruebas criminalistas. La PCR nos permite analizar la presencia de un material biológico contaminante aunque se encuentre en pequeñas cantidades (análisis de organismos patógenos en sangre o alimentos, análisis de organismos transgénicos). Pero sobre todo nos permite extraer específicamente cualquier gen de un genoma para clonarlo o analizarlo. La técnica utiliza las propiedades de la ADN polimerasa que, como ya se ha explicado, es la enzima que copia el ADN. Como en el proceso de amplificación hay que separar las dos hebras del ADN por desnaturalización a 92 °C (ruptura de los enlaces entre las bases de las dos cadenas), se tienen que utilizar ADN polimerasas procedentes de bacterias denominadas termófilas que son muy resistentes a ser inactivadas por calentamiento. El éxito de Mullis estuvo precisamente en ocurrírsele utilizar la ADN polimerasa resistente al calor (termoestable) de *Thermus aquaticus* (llamada *Taq* polimersa), una bacteria aislada de un geiser del parque nacional de Yellowstone (EE. UU.).

Este proceso de copia del ADN se realiza en 30 o más ciclos sucesivos de desnaturalización a alta temperatura, enfriamiento para el anillamiento y calentamiento para la copia/extensión. Por este motivo los equipos de PCR se denominan **termocicladores** (capaces de crear ciclos con subidas y bajadas de temperatura controladas). El gran número de copias se obtiene porque de un original se producen primero dos copias, de estas dos cuatro, y de ellas ocho, y así sucesivamente hasta cumplir el número de ciclos. Así, por ejemplo con 30 ciclos se podrían obtener millones de copias del mismo fragmento material genético.

En este proceso es muy importante la selección de los denominados cebadores de amplificación. Los cebadores (*primers*) son pequeños fragmentos de ADN de 18 a

25 nucleótidos (oligonucleótido) necesarios para que la ADN polimerasa pueda iniciar la copia del ADN. Los cebadores tienen que poseer una secuencia de nucleótidos complementaria a la hebra de ADN que se quiere copiar. En el proceso se usan dos cebadores situados en los dos extremos del fragmento de ADN que se quiere amplificar y, por lo tanto, complementarios cada uno de ellos a una de las cadenas, respectivamente. Los cebadores se anillan al ADN una vez que este se ha desnaturalizado por calor a 92 °C (fase de desnaturalización) y la temperatura de la reacción desciende hasta un valor entre 40 y 60 °C que permite la unión del cebador a la hebra molde (fase de anillamiento). A continuación la temperatura se eleva hasta los 72 °C, que es la temperatura óptima para que la ADN polimerasa termoestable pueda proceder a la copia de ADN a partir del cebador (fase de extensión). Terminada la copia se vuelve a desnaturalizar el ADN y se inicia otro ciclo.

Como se ha visto, el genoma de cada individuo es único, por lo que el potencial de esta tecnología reside en que con una sola copia de un fragmento del ADN de ese individuo permitirá identificar su presencia, lo que tiene enormes aplicaciones en medicina legal y forense, en procesos de calidad y seguridad alimentaria, en la identificación de OGMs, como ya se ha comentado antes. Pero los genes causantes de enfermedades también tienen su idiosincrasia, y esta es la tecnología que permite su identificación. Resumiendo, en la capacidad de “encontrar una aguja (material genético buscado) en un pajar” que proporciona, reside el enorme potencial de esta tecnología.

A continuación se muestra su contribución a una serie de tecnologías aplicadas a la salud.

Mediante unas pequeñas modificaciones de la técnica, la PCR no solo nos permite amplificar el ADN sino que al mismo tiempo nos permite cuantificarlo. Entonces a la técnica se le denomina **PCR cuantitativa (qPCR)** o **PCR en tiempo real (rtPCR)**. Las diferentes variantes de ejecución de esta tecnología son tan grandes casi como sus innumerables aplicaciones, destacando su empleo para genotipar el genoma humano, es decir, para determinar la presencia de SNPs, por lo que actualmente es una de las técnicas más utilizadas en diagnóstico genético.

Secuenciación de ADN

La **secuenciación** del genoma humano ha sido posible gracias a que desde la década de los setenta muchos investigadores y tecnólogos se empeñaron en conocer la estructura primaria del ADN; es decir, se propusieron desarrollar métodos para determinar el orden de los nucleótidos en el polímero, esto es, su secuencia.

A mediados de los setenta, Walter Gilbert y su ayudante Allan Maxam desarrollaron un método para secuenciar ADN basado en la modificación química de los nucleótidos del ADN y la posterior rotura selectiva de los enlaces que forman estos nucleótidos específicamente modificados. Por la misma época, Frederick Sanger y Alan Coulson publicaron un método diferente para secuenciar el ADN basado en el uso de la ADN polimerasa y la interrupción del proceso de copia mediante terminadores específicos de replicación. Sanger y Gilbert recibieron por eso el premio Nobel de química en 1980.

Ambos métodos utilizaban técnicas **electroforéticas** para separar los fragmentos de ADN y nucleótidos marcados radiactivamente para determinar la secuencia del ADN y eran muy laboriosos. Al poco tiempo, el método de Sanger se impuso al método de Gilbert por ser más sencillo y eficaz. Utilizando el método de Sanger se inició el Proyecto Genoma Humano. A finales de la década de los ochenta se sustituyó la radiactividad (visualizada en radiografías, exigiendo elevadas medidas de seguridad) como método de detección por la **fluorescencia** (visualizada con el ojo desnudo en la oscuridad y sin ninguna prevención) empleando nucleótidos etiquetados con marcadores fluorescentes. Aparecieron así los primeros **secuenciadores** automáticos que realizaban una electroforesis en placa y que disminuyeron el trabajo y aumentaron la velocidad. A mediados de los noventa se dispuso de los secuenciadores de electroforesis capilar de 96 ó 380 capilares muy robotizados y mucho más rápidos y sencillos de manejar. Gracias a estos secuenciadores se podían secuenciar hasta 1.000 nucleótidos por capilar en una carrera del secuenciador que duraba apenas unas horas, lo que suponía casi 100.000 nucleótidos por carrera. Por eso se pudo conseguir secuenciar

el genoma humano en el año 2000, es decir en apenas una decena de años, si bien a un alto coste que, como ya se ha comentado, se estima en más de 2.300 millones de euros.

Más tarde, bien entrado el siglo XXI, se pusieron a disposición de los científicos los nuevos secuenciadores de ADN de alto rendimiento como por ejemplo Solexa (Illumina), GS-FLX (Roche, desarrollado por 454-Life Sciences) y SOLiD (Applied Biosystems, desarrollado por Agencourt) que actualmente permiten secuenciar ADN desde 1 Gb hasta 300 Gb en una sola carrera en un periodo tiempo que va desde unas pocas horas hasta unos pocos días. Estos métodos de secuenciación están basados en la amplificación **clonal** de los fragmentos de ADN *in vitro* y en la paralelización de las determinaciones (que permiten recoger millones de datos simultáneamente) utilizando la nanotecnología. Si tenemos en cuenta que un genoma humano posee 3 Gb, un equipo de alto rendimiento puede secuenciar 2 ó 3 genomas humanos a la vez a una profundidad de 30X (secuenciados 30 veces cada uno) en apenas unos días.

Las nuevas tecnologías de secuenciación de ADN desarrolladas por Ion Torrent (Applied Biosystems), basada en chips electrónicos, o por Pacific Biosystems, basada en la secuenciación de molécula única (sin amplificación clonal), pretenden abaratar los costes y mejorar la longitud de las secuencias, respectivamente. Más aún, la compañía Oxford Nanopore acaba de anunciar (en el momento de la preparación de este documento) que la tecnología de secuenciación de molécula única utilizando los nanoporos está ya disponible y abaratará los costes. A la espera de que otras tecnologías de secuenciación de ADN, como por ejemplo la secuenciación basada en el empleo de la microscopia electrónica (ZS Genetics), puedan ponerse en marcha para abaratar aún más los costes, hoy en día la secuenciación de un genoma humano completo o la secuenciación de nuestro exoma se ofrece por menos de 1.000 euros.

En este apartado también deberíamos conocer que desde hace una década se está trabajando para encontrar marcadores de diagnóstico de enfermedades, fundamentalmente de cáncer, mediante la caracterización de

los ácidos nucleicos que circulan libremente en la sangre. Es muy probable que a medida que estas tecnologías avancen se puedan hacer estudios muy seguros de diagnóstico, pronóstico y progresión de algunas enfermedades utilizando estos marcadores. En este sentido se están poniendo a punto diagnósticos prenatales no invasivos analizando los ácidos nucleicos circulantes en la sangre de la madre durante la gestación para diagnosticar enfermedades del feto.

Los chips de ADN o micro-matrices

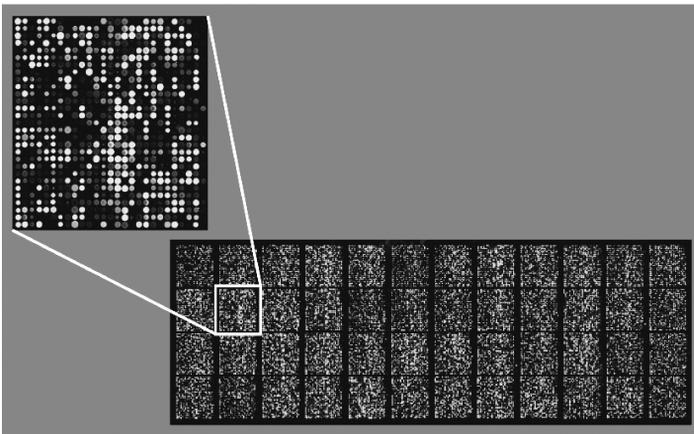
Un **chip** de ADN o **micro-matriz** de ADN (en inglés, *microarray*) consiste en una superficie sólida sobre la cual se ha depositado o sintetizado una colección de fragmentos de ADN (**oligonucleótidos**) de forma ordenada ocupando posiciones bien definidas en las dos dimensiones de la superficie, tal y como sucede en las matrices matemáticas con filas y columnas. Los materiales empleados para fijar los fragmentos de ADN a la superficie pueden ser de vidrio o plástico previamente activados químicamente para que los fragmentos se queden unidos de forma covalente al soporte y no se puedan soltar. Los fragmentos de ADN pueden sintetizarse *in situ* sobre la superficie mediante un proceso químico y fotolitográfico o pueden sintetizarse externamente y después depositarse en la superficie mediante un robot. Los fragmentos de ADN que se ordenan en la matriz representan a todos o parte de los genes del genoma de un organismo y, por lo tanto, pueden colocarse en la matriz desde unos pocos fragmentos de ADN hasta varios miles de ellos. Los fragmentos de ADN de las matrices son de cadena simple y pueden hibridarse con los fragmentos de ADN que se aporten desde una solución externa preparada a partir de una muestra biológica que se quiera analizar. Los fragmentos contenidos en esta mezcla podrán hibridar con sus fragmentos homólogos/complementarios presentes en la matriz y quedar retenidos en la misma gracias a las interacciones que se produzcan entre ellos.

Cuando estos fragmentos de ADN de la muestra de análisis se marcan con alguna sustancia fluorescente, la hibridación de los mismos dejará una impronta fluorescente en la matriz que puede ser detectada mediante

distintos dispositivos. Lo que se obtiene al final es una imagen de puntos con mayor o menor intensidad de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de material genético que se ha hibridado en cada posición de la matriz (Figura 3.1). El análisis de esta imagen nos permite correlacionar la presencia de los fragmentos contenidos en la muestra externa con los fragmentos depositados en la matriz y saber así la composición de fragmentos de la muestra.

Dado que la complementariedad de los fragmentos puede hacerse tanto entre ADN y ADN como entre ADN y ARN, estos chips se usan no solo para determinar la presencia de ADN en una muestra (chips de diagnóstico), sino también para analizar la expresión génica utilizando mRNA, es decir, para analizar la transcripción de genes. Dado que se pueden analizar todos los transcritos génicos de un organismo a la vez se dice que estos chips permiten analizar el transcriptoma.

Figura 3.1. Visualización de un chip de ADN gracias a la fluorescencia de los fragmentos de ADN depositados e hibridados.



Fuente: Imagen obtenida por Beatriz Sobrino Rey y su equipo, puesta a disposición de los usuarios por la Fundación Barrié en su página web www.educabarrie.org.

El análisis del transcriptoma permite conocer, entre otras muchas cosas cómo responde el metabolismo celular frente a un estímulo ambiental con todo lo que ello conlleva en cuanto a aplicaciones de diagnóstico hasta aplicaciones en el campo de la farmacología (**farmacogenómica**).

Los chips de ADN se encuentran ya preparados comercialmente para analizar genomas de distintos organismos para muchas aplicaciones, pero también se pueden encargar comercialmente a la carta.

Por último, hay que señalar que la secuenciación masiva de ADN también permite analizar el transcriptoma previa conversión del mRNA en cADN, y que esta tecnología está sustituyendo a los chips de ADN por su mayor precisión y menor coste.

Proteómica

La **proteómica** es una tecnología analítica que permite estudiar un conjunto muy grande de proteínas en un único análisis. El término proteómica se acuñó por analogía con la genómica en cuanto al estudio de todos los genes, pero la tecnología empleada es diferente.

El **proteoma** es la dotación completa de proteínas producidas por un organismo, una célula o un orgánulo celular. El análisis del proteoma permite obtener una imagen dinámica del metabolismo (síntesis y degradación) de las proteínas en las células que pueden ser correlacionadas con la expresión génica (transcriptoma).

Las aplicaciones que se derivan de estos análisis son múltiples. Por ejemplo, se pueden comparar los proteomas de una célula sana y una célula enferma y averiguar cuáles son las proteínas que son diferentes lo que puede ayudar a comprender el proceso patológico y así diseñar fármacos específicos contra esas proteínas. Los mecanismos de acción de fármacos también pueden determinarse mediante el análisis de proteoma celular antes y después de aplicar el fármaco.

El proteoma se puede analizar mediante electroforesis en geles de poliacrilamida bidimensionales que permiten separar las proteínas en función de sus propiedades físico-químicas en una superficie que proporciona el

gel. Después de la electroforesis, los geles de proteínas se tiñen con un compuesto químico (colorante) que se une a las proteínas y las colorea para poder identificar su posición en la superficie del gel y su abundancia. A continuación se procede a fotografiar el gel y generar así una imagen de las proteínas, que puede ser analizada mediante programas informáticos. Más aún, mediante la extracción de las manchas de proteínas a partir del gel y su procesamiento adecuado (digestión con proteasas y análisis con cromatografía líquida de alta presión y con espectrometría de masas) se pueden identificar cada una de las proteínas del gel. Esta tarea es mucho más sencilla si se conoce la secuencia del genoma y los genes del mismo. Actualmente el proteoma se analiza mediante la huella peptídica en cromatografía líquida de alta presión acoplada a espectrómetros de masa (Maldi-tof y Maldi-tof-tof). Este proceso es más rápido y económico que la electroforesis y esencialmente consiste en hidrolizar el conjunto de proteínas del proteoma para después separar e identificar los péptidos generados con ayuda del espectrómetro de masas y de potentes programas informáticos que correlacionan los péptidos con las proteínas.

Metabolómica

La **metabolómica** es un conjunto de tecnologías dedicadas al estudio completo de los **metabolitos** de un organismo, de una célula o un orgánulo subcelular. El término surgió por analogía con las anteriores tecnologías ómicas. Hoy en día no se pueden separar e identificar todos los metabolitos a la vez (**metaboloma**) y por eso la metabolómica se suele subdividir en el análisis de subconjuntos de metabolitos como, por ejemplo, de los lípidos (lipidómica) o de los carbohidratos o glúcidos (glicómica).

Para realizar estos análisis se utilizan equipos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o equipos de cromatografía líquida de alta presión acoplados a espectrómetros de masas u otros detectores. Los patrones cromatográficos o los espectros de RMN que ofrecen los conjuntos de metabolitos pueden utilizarse por comparación con los de individuos sanos a modo de **biomarcadores** para diagnosticar enfermedades.

Los análisis de los metabolitos permiten estudiar la dinámica de los flujos metabólicos de las células dando origen a la fluxómica.

3_4 Cultivando y almacenando la vida

Desde hace varios miles de años el hombre ha sabido cultivar células en su propio beneficio. En este sentido es suficiente con recordar que el hombre hacía vino y cerveza cultivando levaduras hace más de 6.000 años. Es verdad que entonces no sabía que el proceso se producía en realidad por un cultivo celular (era una simple técnica cuyos fundamentos desconocía), pero con la generación de conocimiento científico hemos comprendido las bases de lo que ocurría, y hemos podido desarrollar tecnología que nos permite cultivar de forma controlada muchos tipos diferentes de células procariotas y eucariotas, y que (volviendo al principio del párrafo) nos han permitido, entre otras muchas cosas, mejorar las técnicas de fabricación del vino y la cerveza (lo que es tecnología).

Esencialmente para que una célula, sea del tipo que sea, pueda cultivarse se necesita un **medio de cultivo** que la alimente y un recipiente adecuado para que pueda llevarse a cabo el cultivo y que, al mismo tiempo, nos proporcione las condiciones ambientales adecuadas, al que denominamos **bio-reactor**. Dependiendo del tipo de célula que se quiera cultivar se utilizan medios de cultivo y bio-reactores más o menos sofisticados.

Los cultivos celulares se utilizan sobre todo para estudiar la fisiológica de las células, pero a nadie se le escapa que los cultivos celulares son la base de los procesos biotecnológicos para la producción de fármacos y que, por lo tanto, son un soporte importante del sector biofarmacéutico.

Hoy en día sabemos cultivar casi todas las células humanas y existen muchas líneas celulares humanas bien establecidas que forman parte del trabajo diario de muchos investigadores. En referencia a estas líneas celulares hay que distinguir lo que se denominan **cultivos primarios**, es decir, células que derivan de una célula nativa y que tienen una vida limitada *in vitro*, y **cultivos secundarios**, que son células modificadas genéticamente (transformadas) y que pueden reproducirse

casi indefinidamente. Cada uno de estos cultivos tiene una utilidad concreta. Por ejemplo, para generar injertos de piel para quemados se realizan cultivos primarios, en tanto que para producir medicamentos se utilizan cultivos secundarios.

Las líneas celulares y, en general, los materiales y recursos biológicos se almacenan y distribuyen a partir de establecimientos que de una manera genérica se denominan **Biobancos**. A veces estos biobancos se establecen de forma individual pero cada vez es más frecuente que formen redes nacionales o internacionales. Hoy en día estos bancos celulares tienen que estar sometidos a una regulación específica y muy estricta en función del material que almacenen, especialmente si se trata de material de origen humano, lo cual en la mayoría de las ocasiones exige de un consentimiento informado por parte del donante del material.

3_5 En busca del tesoro

Si tenemos en cuenta la gran cantidad de medicamentos que existen en el mercado, no solemos ser conscientes de que detrás de esos medicamentos existen largos y costosos procesos de búsqueda y ensayo, en los que muchos de los posibles medicamentos se han quedado por el camino sin encontrar para ellos una utilidad clínica.

El desarrollo de un nuevo medicamento comienza por lo que hoy denominamos **cribado** (*screening*) de fármacos, es decir, por un proceso con dos fases muy claras, la búsqueda de nuevas sustancias y la prueba de su efectividad. Para la primera, se utilizan diferentes métodos que van desde buscar productos en la naturaleza a sintetizarlos químicamente, pasando por los diseños empíricos de fármacos mediante ordenadores. Para la segunda, se utilizan también varios métodos que van desde el uso de cultivos celulares (*in vitro*) a los propios seres vivos (*in vivo*), incluido el hombre, pasando también por los nuevos diseños informáticos (*in silico*). Para las pruebas de eficiencia son fundamentales los modelos animales, ya que antes de realizar los ensayos clínicos en humanos, los medicamentos se prueban en distintos animales.

3_6 Poniendo un poco de orden

Como se acaba de comentar en el apartado anterior, la informática se ha colado de forma arrolladora entre las herramientas de la Biología y cuando aplicamos sus principios y metodologías a los seres vivos entonces la llamamos **bioinformática**. La tecnología informática nos permite abordar problemas de cálculo que de otra manera serían extraordinariamente laboriosos. Entre otras muchas cosas permite hacer estadística aplicada a la Biología, analizar los genomas de los seres vivos o facilita la vida de los bioquímicos ayudándoles a construir y visualizar las estructuras tridimensionales de las proteínas.

Además, entre todas sus aplicaciones hay que señalar que hoy en día la bioinformática permite afrontar el estudio del metabolismo y la fisiología de los seres vivos *in silico* a través de una nueva disciplina que denominamos **Biología de Sistemas**. Esta disciplina aplica los principios de la Física, de la Matemática y de la Informática a la Biología para simular mediante ecuaciones matemáticas el funcionamiento de los seres vivos.

Estrechamente relacionada con la moderna Biología de Sistemas se encuentra la denominada **Biología Sintética**. Aunque este término se aplica aún de una manera poco precisa, se puede decir que la Biología Sintética, en su caso más extremo, trata de reproducir la vida o partes de esta a partir de la síntesis química de sus elementos. Hoy somos capaces de sintetizar sin mucha dificultad los genomas de los virus e incluso el cromosoma completo de algunas bacterias con genomas no mayores de 500 kb, pero el futuro para sintetizar cromosomas más grandes sigue abierto a la espera de mejorar las tecnologías. La posibilidad de sintetizar genes y genomas a la carta y hacer que se expresen de forma controlada en un organismo vivo sin duda facilitará las aproximaciones experimentales para entender mejor los mecanismos que sostiene la vida, pero sobre todo acercará la posibilidad de crear seres vivos a la carta. Aunque de momento solo se creen virus y bacterias sintéticos, esta posibilidad nos proporciona una herramienta potencialmente muy poderosa para el desarrollo de la biotecnología en la medida en que, por ejemplo, podamos diseñar un microorganismo muy eficiente para la producción de un determinado fármaco.



4_Curando de otra manera



En este capítulo se explican los nuevos tratamientos terapéuticos basados en el uso de la información genética y de la moderna biotecnología.

4_1 Nuevos medicamentos

Desde que en 1973 se realizó el primer experimento de **recombinación *in vitro*** parecía claro que esta tecnología abriría las puertas a un nuevo concepto de medicamento y por eso Cohen y Boyer fundaron Genentech, la primera empresa de biotecnología moderna exclusivamente dedicada a desarrollar esta tecnología. Desde ese momento se inició una acelerada carrera tecnológica para poner en el mercado el primer medicamento de origen **recombinante**. Después de varios intentos, el primer medicamento de este tipo que se aprobó para su uso clínico fue en 1982 la insulina humana producida en células de *Escherichia coli* (bacteria) fruto de la colaboración entre Ely Lilly y Genentech. A partir de ese momento muchas compañías farmacéuticas descubrieron el enorme potencial de esta tecnología y se lanzaron a producir fármacos mediante tecnologías recombinantes, ya fuese mediante cultivo de bacterias, levaduras o células animales. Hoy en día, la lista de medicamentos recombinantes aprobados para su uso clínico en el mundo es muy extensa y puede verse en la Tabla 4.1.

La idea que subyace detrás de esta tecnología es muy sencilla, pues consiste en clonar un determinado gen o conjunto de genes en un organismo receptor o huésped (generalmente una célula cultivable) que sea capaz de expresar estos genes para dar origen a un producto de interés farmacéutico, generalmente una proteína. Una vez obtenido el clon recombinante portador de la nueva información genética, este se cultiva a gran escala para generar la sustancia de interés, la cual posteriormente se extrae del cultivo y se purifica para ponerla a disposición del médico. Las condiciones en las que se realizan estos procesos están perfectamente controladas desde el punto de vista de la calidad y de la seguridad para conseguir una altísima pureza y homogeneidad de los medicamentos producidos en estos cultivos.

Tabla 4.1. Medicamentos basados en proteínas recombinantes humanas.

Proteína humana recombinante	Aplicación a enfermedades u otros
Aglucosidasa alfa	Pompe
Alfa galactosidasa A	Fabry
Antitrombina III	Coagulación
Beta Glucocerebrosidasa	Gaucher
Desoxiribonucleasa I	Fibrosis cística
Eritropoyetina	Anemia
Factor de crecimiento IGF1	Crecimiento
Factor IX	Coagulación
Factor VIIa	Coagulación
Factor VIII	Coagulación
FSH	Reproducción
Galsulfasa	Mucopolisacaridosis
G-CSF	Neutropenia
Péptido natriurético	Infarto
Proteína C	Coagulación
rhBMP2	Fracturas
rhBMP7	Fracturas
tPA	Trombolisis
Urokinasa	Trombolisis
GM-CSF	Leucopenia
HCG	Reproducción
Hialuronidasa	Adyuvante
Hormona de crecimiento	Crecimiento
Hormona paratiroidea	Osteoporosis
Idursulfasa	Mucopolisacaridosis
Insulina	Diabetes
Interferón alfa 1	Hepatitis
Interferón alfa 2a	Hepatitis
Interferón alfa 2b	Hepatitis
Interferón beta 1a	Esclerosis múltiple
Interferón beta 1b	Esclerosis múltiple
Interferón gamma 1b	Granulomatosis
Interleukina 11	Trombocitopenia
Interleukina 2	Cáncer
KGF	Mucositis
Laronidasa	Hurler
Lutropina alfa	Reproducción
PDGF	Úlceras

Fuente: Elaboración propia.

4_2 Trabajar sobre los genes puede curar

La terapia génica, como su propio nombre indica, tiene por objetivo reparar los defectos genéticos de un individuo mediante la sustitución o complementación del gen o genes dañados. La terapia génica se puede realizar sobre el individuo adulto (**terapia génica somática**) y/o sobre el embrión (**terapia génica embrionaria/germinal**). Este último tipo de terapia génica no está hoy en día autorizada por razones éticas, ya que podría derivar en prácticas de eugenesia, dado que los cambios se transmitirían a la descendencia. La terapia génica se realiza para restaurar la funcionalidad de un órgano o tejido cuyas células no funcionen adecuadamente como consecuencia de que un determinado gen no actúe debido a una mutación congénita o a que haya dejado de funcionar por una mutación somática. En el primer caso se encontrarían como posibles candidatas las enfermedades monogénicas, ya que en las multigénicas habría que restaurar varios genes a la vez y, aunque posible, sería mucho más complicado. En el segundo caso podríamos hablar de enfermedades como el cáncer.

La terapia génica se puede realizar mediante procedimiento *in vivo* introduciendo el gen directamente en las células afectadas en el propio individuo, o *ex vivo*, que consiste en extraer primero las células del individuo, introducir en ellas el gen (*in vitro*) y, una vez modificadas, volver a implantarlas en el individuo. Este último caso está casi restringido hoy en día a las células progenitoras de las células de la sangre (**progenitores hematopoyéticos**).

Un caso muy conocido de terapia génica es el de los denominados niños burbuja que tienen un síndrome de inmunodeficiencia combinada grave debido a que no producen la enzima adenosina desaminasa (ADA), lo que afecta a la proliferación y funcionalidad de los linfocitos responsables principales de la defensa del organismo y, por lo tanto, estos niños son muy susceptibles a las infecciones. En este caso se pueden extraer los linfocitos T de la sangre del paciente, cultivarlos *in vitro* y, mediante procedimientos de transformación genética, usando un retrovirus (versión alterada para que sirva de vehículo para

introducir la versión del gen adecuada, sin posibilidad alguna de causar una infección), se puede introducir el gen de la adenosina desaminasa perfectamente funcional, de tal manera que los linfocitos T recuperan su función. Estos linfocitos transformados pueden ser reintroducidos en el individuo mediante una transfusión, cumpliendo su función hasta que los linfocitos se mueran.

Los procesos de transformación (transducción) en terapia génica se realizan esencialmente con virus modificados (adenovirus y retrovirus, entre otros) dado que presentan mucha mayor eficacia que otros procedimientos de transformación celular. Sin embargo, este procedimiento conlleva un riesgo por la dificultad de controlar el proceso de integración del gen en la célula modificada y si no se controlara bien podría dar origen a una célula maligna. Las transformaciones *in vivo* son aún más complicadas que las transformaciones *ex vivo* pues no se puede controlar adecuadamente a cuántas células y a cuáles se va a introducir el gen. Aún así se están haciendo grandes progresos en modelos animales para tratar de curar enfermedades como la diabetes introduciendo los genes en células del hígado o en células del tejido muscular.

4_3 Con las células también se cura

La terapia celular es una forma de curar enfermedades mediante la introducción de células sanas en un paciente que restituyen la funcionalidad del tejido o del órgano dañado. Las células pueden provenir del propio paciente (**terapia autóloga**) o de un **donante inmunológicamente compatible (terapia alogénica)**. Cuando las células, tejidos u órganos provienen de otra especie se habla de **xenotrasplantes**.

De una manera muy genérica podríamos decir que la terapia celular es muy antigua porque habría que considerar aquí a los trasplantes de tejidos u órganos como una forma extrema de terapia celular en la que el tejido o el órgano dañado se reemplazó total o parcialmente por otro sano, como por ejemplo las transfusiones sanguíneas que empezaron en siglos pasados. También se practican desde hace mucho tiempo los trasplantes de médula

ósea. Incluso se han realizado muchos xenotrasplantes utilizando válvulas cardíacas de cerdo en humanos.

Sin embargo, hoy en día se aplica con más precisión el término de **terapia celular** al uso de células madre para restaurar o regenerar de forma permanente la funcionalidad de un tejido sin necesidad de extraerlo y, por eso se habla de **medicina regenerativa**, que entre otros incluye al antes mencionado (por antiguo) trasplante de médula ósea.

Dentro de este mismo campo se encuentra la denominada **ingeniería tisular** que pretende desarrollar tejidos u órganos *in vitro* que después puedan ser trasplantados al paciente. Un caso, que ya se practica en clínica con los grandes quemados, son los trasplantes autólogos de piel expandida mediante cultivo *in vitro* de células propias. Un caso extremo de ingeniería tisular sería la posibilidad de desarrollar estos tejidos u órganos humanos en animales que sirviesen como hospedadores (como si fueran “cámaras de cultivo” naturales), para su posterior trasplante. En este caso, ya no sería propiamente un xenotrasplante, pues el tejido/órgano transplantado sería humano.

Las **células madre** (*stem cells*) son células que además de tener la capacidad de dividirse tienen la posibilidad de diferenciarse para generar células de diferentes tejidos o del mismo tejido con diferentes funcionalidades. La capacidad de diferenciarse establece las distintas categorías de células madre:

- ▼ Células madre **totipotentes**: células embrionarias que son capaces de originar un organismo completo y, por lo tanto, diferenciarse en cualquier tipo de tejido o célula.
- ▼ Células madre **pluripotentes**: células de la blástula que tienen la capacidad de generar aún un gran número de tejidos diferentes.
- ▼ Células madre **multipotentes**: células que se encuentran en los organismos adultos y que tienen una menor capacidad de generar tejidos distintos. En esta categoría se encuentran las células madre de la médula ósea, las del cordón umbilical o las del tejido adiposo, entre otras.

Hoy en día se está trabajando en la posibilidad de revertir la diferenciación de células adultas reprogramando su patrón de expresión de los genes, de tal manera que se puedan convertir en células madre pluripotentes y, por lo tanto, no haya que recurrir a los embriones para obtener este tipo de células madre.

Por otro lado, hay que señalar que hoy se sabe que las células cancerosas o los tumores malignos pueden contar con células madre desempeñando un papel relevante en el cáncer, especialmente en el problema de las metástasis.

4_4 Lo más pequeño y sensible de la casa

La **nanomedicina** es una nueva disciplina de la medicina que trata de utilizar los avances de la **nanociencia** y la **nanotecnología** en los procedimientos médicos. Aparte de las promesas de los nanorobots como instrumentos para curar enfermedades y que están aún lejos de ser una realidad, lo que sí comienza a tener aplicaciones prácticas es el uso de los **nanomateriales** y las nanopartículas (cuya escala de tamaño está arbitrariamente fijada entre una diez millonésima y una diez mil millonésima parte del metro) como portadores de fármacos o como medicamentos propiamente dichos. De todas formas, aún está en discusión el posible efecto tóxico de estos nanomateriales sobre los seres vivos y habrá que esperar a que se realicen todas las pruebas clínicas necesarias para comprobar el alcance real de estos medicamentos basados en la nanotecnología.

Aunque la **biocompatibilidad** de los nanomateriales se está aún estudiando, lo que ya existe es un conjunto de materiales que se conocen de forma genérica con el nombre de **materiales biocompatibles**, que se utilizan en medicina en diferentes aplicaciones. Especialmente, se emplean en cirugía para implantes, prótesis y suturas. Entre estos materiales hay que destacar algunos metales (titanio, oro, acero, etc.), cerámicas, poliméricos sintéticos (silicona, nylon, teflón, etc.), el fosfato cálcico (hidroxiapatito) y muchos nuevos materiales como los nanocomposites, cerámicas metálicas y numerosas aleaciones.

Pero además de todos estos materiales también hay que considerar a los **biomateriales** propiamente dichos, que son materiales biocompatibles producidos por algunos organismos. Entre estos biomateriales hay que destacar a los polihidroxialcanoatos (PHA, bioplásticos) producidos por bacterias y otros materiales biológicos de tipo polimérico como la quitina, que se utilizan tanto para implantes y suturas como soporte para desarrollar tejidos mediante ingeniería tisular. Muchos de estos materiales biocompatibles también se utilizan en la formulación galénica de medicamentos para lograr una liberación lenta y controlada de un fármaco, la cual se produce a medida que el material biocompatible implantado se va degradando en el organismo. De todas maneras, el hecho de que unos materiales estudiados a escala métrica sean biocompatibles, no quiere decir que también lo sean a escala nanométrica, pues a esta escala la materia puede adquirir características especiales, que son las que precisamente la nanotecnología pretende aprovechar y, por ello, es necesario estudiarlas ante su potencial incorporación al organismo.

En estrecha relación con la nanotecnología también se encuentran los dispositivos denominados biosensores, con los que se pretende aprovechar el potencial abierto por la escala nanotecnológica. Los **biosensores** son instrumentos de medida que, como su nombre indica, sirven para detectar y cuantificar una sustancia, y están basados en el empleo de un organismo vivo o un producto de origen biológico. El biosensor consta de un elemento sensor de origen biológico y un detector conectados ambos por un transductor de la señal. En las aplicaciones biomédicas se utilizan como sustancias sensoras, las enzimas, los anticuerpos y el ADN, fundamentalmente. Un biosensor muy utilizado en la práctica clínica es el equipo empleado para medir los niveles de glucosa en sangre que está basado en el empleo de la enzima glucosa oxidasa. La glucosa oxidasa reacciona con la glucosa contenida en la sangre y, como consecuencia de ello, y en función de la cantidad de glucosa presente, se libera una cantidad proporcional de electrones que son recogidos en un electrodo y cuantificados por un detector electrónico. El biosensor gracias a una simple calibración con glucosa pura puede relacionar

la cantidad de electrones liberados con la cantidad de glucosa de la sangre.

La combinación de los nuevos materiales y los sensores con la ayuda de la nanotecnología posiblemente revolucionen a corto plazo algunos conceptos de la práctica clínica en lo que concierne a la cirugía y a la farmacología⁸, en la medida en que pueden generar órganos artificiales para su implantación en el hombre y nuevos medicamentos y procedimientos de dispensación permanentes de los mismos, especialmente útiles en tratamientos de larga duración de enfermedades crónicas.

4_5 Sorpresas que curan y alimentan

Además de que cada día es mayor el mercado y son más las aplicaciones de sustancias de origen recombinante en medicina, el desarrollo de la biología molecular y la biotecnología está propiciando la exploración de nuevas terapias basadas en el uso de medicamentos de origen biológico que hasta la fecha no habían sido utilizados por su dificultad técnica para obtenerlos o por problemas conceptuales.

Dentro de este nuevo grupo de medicamentos se encuentran las vacunas de ADN. Como su nombre indica, estas vacunas son fragmentos de ADN que codifican para una proteína de un organismo patógeno con capacidad antigénica, es decir, una proteína de un organismo nocivo que posee la propiedad de inducir una respuesta de nuestro sistema inmune contra ese organismo. Se trata de que este ADN portador de la información se introduzca en una célula humana para que se produzca la proteína antigénica y su liberación desencadene una respuesta inmunológica protectora contra el patógeno. Podría pensarse que lo mismo sería vacunar directamente con la proteína del patógeno, como se hace con las vacunas convencionales, pero el ADN tiene la ventaja de que se conserva mejor y de que la proteína se podría producir de forma sostenida en el tiempo para generar una respuesta inmune más sólida. Sin embargo, estas vacunas presentan varios inconvenientes técnicos que están por resolver, entre otros la forma en la que se dosificaría para llegar eficazmente al interior de las células sin integrarse en el cromosoma.

⁸ Ciencia que estudia el efecto de los fármacos o sustancias terapéuticas y su interacción con el organismo.

Ya se ha comentado que existe una manera de que la expresión de los genes se controle o silencie para evitar que ejerzan una acción dañina sobre el organismo. Esto se consigue mediante el empleo del mecanismo mencionado anteriormente y denominado genéricamente como de interferencia del ARN (ARNi), también o mediante el uso de oligonucleótidos antisentido. En 1998, la FDA americana aprobó el Formivisen, que es un oligonucleótido antisentido que bloquea la síntesis de una proteína del citomegalovirus (un virus de la familia de los herpes, como el herpes simple o el herpes zóster, que después de la infección se queda en estado de latencia, "apagado", si el sistema inmune funciona correctamente), y que se emplea para tratar la retinitis causada por este virus. También existen medicamentos experimentales basados en el empleo de los ARNi como por ejemplo el que la empresa española Sylentis está estudiando para tratar el glaucoma.

Relacionados con estos medicamentos, pero no exactamente iguales, son los **aptámeros** derivados de los ácidos nucleicos de cadena simple (ARN o sADN) que sirven para unirse a una molécula de forma selectiva y bloquear su actividad. El Pegaptanib sódico (Macugen) es un ejemplo de aptámero que bloquea la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y que se utiliza para tratar la degeneración macular de tipo exudativa.

Los **nutracéuticos** constituyen un grupo de alimentos que actúan al mismo tiempo como medicamentos para favorecer la salud humana más allá de sus beneficios nutritivos. En realidad, no es un concepto esencialmente nuevo, ya que la idea de que las sustancias contenidas en los alimentos pueden curar enfermedades es muy antigua y evidente. Un caso muy conocido es el uso de los vegetales ricos en vitamina C para curar el escorbuto. Sin embargo, el concepto va un paso más allá, pues trata de diseñar alimentos a la carta que contengan aditivos generalmente de origen biológico, pero que puedan ser utilizados para prevenir o paliar una enfermedad. Este es el caso de los alimentos con **fitoesteroles** para disminuir la adsorción intestinal del colesterol, los alimentos enriquecidos con calcio, fibra, ácido omega-3, resveratrol,

flavonoides o distintos antioxidantes. Un caso particular sería el de los alimentos **prebióticos** y **probióticos** para favorecer el desarrollo de la **microbiota** intestinal adecuada o prevenir algunas enfermedades infecciosas que se generan por vía intestinal especialmente en niños pequeños. La legislación europea obliga a demostrar los beneficios de estos alimentos nutracéuticos mediante rigurosas pruebas clínicas antes de que se puedan comercializar, con el claro objetivo de eliminar las falsas expectativas y promesas.



5_Medicamentos y genes obligados a entenderse



En este capítulo repasaremos el concepto y las metodologías que conforman la farmacogenética y la **farmacogenómica** y sus aplicaciones para la creación de nuevos fármacos que nos permitirán en un futuro no muy lejano llevar a cabo una medicina a la carta o personalizada.

Se puede afirmar que en gran medida el precursor de la **farmacogenética** fue el médico Archibald Garrod del que ya hemos hablado en capítulos anteriores porque a principios del siglo XX fue el primero en proponer que las variaciones observables en el metabolismo de los distintos individuos eran características heredables. Los estudios que Garrod realizó sobre la alcaptonuria humana (enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva) en 1902 constituyen la primera prueba de la genética mendeliana en humanos y establecen las primeras relaciones entre las enzimas, los genes y las reacciones adversas a la ingestión de drogas. Decía algo más tarde Garrod en un trabajo titulado *The inborn factors in disease. An essay*⁹, que la enfermedad solo puede ser estudiada adecuadamente a la luz de una susceptibilidad genética individual que en definitiva descansa en la individualidad bioquímica. Viene a responder a un conocido aforismo médico atribuido a Claude Bernard que dice que “no hay enfermedades sino enfermos”, de tal manera que el perfil genético de cada individuo determina sus constantes fisiológicas y bioquímicas y, por consiguiente, su respuesta particular a la enfermedad. Como ocurre en muchos casos, los trabajos de Garrod pasaron desapercibidos durante bastante tiempo, debido en parte a que no le interesaban tanto los genes causantes de las enfermedades como estudiar la variabilidad genética en los individuos.

En 1940, Edmund Ford fijó el concepto de polimorfismo genético, definición que sería refinada mucho más tarde por Luigi Cavalli-Sforza y Walter Bodmer. Siguiendo los pasos de Garrod, Arno Motulsky demostraba en 1957 que ciertas reacciones adversas pueden ser causadas por variaciones en la actividad de las enzimas que, como ya sabemos, están genéticamente determinadas. En esto radicaba lo que solía denominarse la idiosincrasia de cada individuo ante la respuesta a los medicamentos o a las enfermedades. Es decir, se explicaba así un hecho evidente para muchos, pero que no se sabía explicar, y

⁹ Garrod, A. E. (1931), *The inborn factors in disease. An essay*. Clarendon Press, Oxford.

es que algunas personas responden de forma diferente a la mayoría, ya sea positiva o negativamente, ante un fármaco o una enfermedad. Se considera que Motulsky es el fundador de la farmacogenética, pero fue Frederick Vogel en 1959 quien acuñó por primera vez el término farmacogenética para designar los estudios sobre el papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los medicamentos. Posteriormente, Werner Kallow escribió en 1962 la primera monografía sobre esta disciplina. En la década de los setenta con las herramientas de la biología molecular y de la ingeniería genética ya en juego se comienza a poner nombre y apellidos a los polimorfismos presentes en el ADN de los individuos y a correlacionarlos de forma unívoca con esa idiosincrasia.

5_1 Comenzando a entenderse

La farmacogenética y la farmacogenómica forman parte de una disciplina clínica que estudia y explica la variedad de respuestas de cada persona debido a su perfil genético ante el tratamiento con un mismo fármaco. Dicho de otra forma, estas disciplinas estudian la relación existente entre los genes y los fármacos. La diferencia entre ambas disciplinas se encuentra simplemente en que la farmacogenética se aplica a un gen o a un limitado número de genes, en tanto que la farmacogenómica aborda el conjunto del genoma gracias al empleo de las nuevas tecnologías ómicas que se explicaron anteriormente.

Se sabe desde hace muchos años que los fármacos pueden ser más o menos eficaces y pueden producir más o menos efectos secundarios en unos individuos que en otros. Son muchos los ejemplos que podrían citarse pero, por empezar por uno, son muy famosos los experimentos de Laurence Zinder que en 1932 demostró que algunos individuos no detectaban el sabor amargo que produce un compuesto químico sintético (feniltiurea) debido a una alteración genética hereditaria. En la Segunda Guerra Mundial a los soldados negros americanos se les desintegraban los eritrocitos de la sangre (hemólisis) cuando se les suministraba un antimalárico (primaquina) debido a que estas personas

poseen una deficiencia en una enzima del metabolismo de la glucosa. Se sabe que un compuesto utilizado para combatir la tuberculosis (isoniazida) causa problemas neurológicos en algunos individuos debido a que esta sustancia no se elimina adecuadamente en el hígado, ya que tienen alteradas las enzimas (acetilasas) imprescindibles para modificar las sustancias tóxicas y expulsarlas del organismo. Son los individuos que se conocen como “acetiladores lentos” y constituyen entre el 40-60% de los caucásicos. Ciertos individuos reaccionan mal ante un relajante muscular (succinilcolina) empleado, entre otras cosas, para facilitar la intubación traqueal en pacientes con respiración asistida, debido a que estos individuos carecen de una enzima que sirve para detoxificarlo y eliminarlo (pseudocolinesterasa).

Estas diferentes respuestas al tratamiento con los fármacos que sufren algunos individuos se deben a que sus perfiles genéticos, es decir, sus genomas, no son idénticos y por consiguiente los órganos, los tejidos y, en definitiva, las células de cada individuo presentan unas características fisiológicas y bioquímicas que aún siendo muy parecidas no serán iguales. Las variaciones en el genoma comportan que, en general, determinados componentes del metabolismo celular, no se encuentren en las mismas proporciones ni sean igualmente activos en todos los individuos. Por lo tanto, cuando el fármaco llega a ese órgano, tejido o célula se va a encontrar con un escenario diferente en cada caso y así los efectos que esta droga va a causar en ese sistema serán también diferentes.

Por supuesto, que damos por sabido que en la respuesta a un fármaco influyen otros muchos efectos, además del genoma, que podemos clasificar en general como efectos ambientales. Estos efectos tienen que ver con la situación fisiológica global del individuo en función de las circunstancias ambientales en las que se encuentra o con su historia clínica, incluyendo aquí, por ejemplo, aspectos nutricionales o fallos orgánicos. Por todo ello, para que los análisis farmacogenéticos y farmacogenómicos asociados a los ensayos clínicos de los fármacos sean eficaces y puedan ser adecuadamente interpretados tienen que partir de un análisis previo de los historiales clínicos lo más detallado posible para poder diferenciar entre los efectos del fármaco debidos al perfil

genético del individuo y a lo que hemos denominado circunstancias ambientales.

El análisis más sencillo de la farmacogenética consiste en secuenciar un gen determinado en los diferentes individuos que van a ser sometidos a un tratamiento farmacológico para tratar de correlacionar si las mutaciones/variaciones que aparecen en este gen entre ellos dan cuenta de los efectos positivos y/o negativos de ese fármaco. En la farmacogenómica, el proceso sería equivalente pero en este caso se trataría de conocer y correlacionar todas las variaciones de todos los genes del genoma de los distintos individuos que van a ser sometidos al tratamiento con esa droga. Hace unos pocos años esta aproximación global al problema era inimaginable por el alto coste que tenía la secuenciación de un genoma humano completo, pero las nuevas tecnologías de secuenciación masiva han aproximado mucho las expectativas para que esto se convierta en breve en una realidad.

A falta de la secuencia completa se han venido realizando estudios farmacogenómicos utilizando las tecnologías de los chips de ADN explicadas anteriormente y que nos permiten **genotipar** un gran número de variaciones ya conocidas en el genoma humano. Estos chips de ADN también nos permiten correlacionar el patrón de respuesta transcripcional de los individuos a los efectos del fármaco. Es decir, podemos determinar fácilmente los tipos y niveles de ARN mensajeros (transcriptómica) que se producen en las células/tejidos/órganos de un individuo como respuesta a un fármaco. Algo más complejo resulta obtener los perfiles de proteínas totales (proteómica) y los perfiles de metabolitos totales (metabolómica), pero, sin duda, cuando todos ellos se combinan se obtiene un mapa mucho más preciso del efecto del fármaco. En cualquier caso, es evidente que las técnicas ómicas (genómicas, transcriptómicas, proteómicas y metabolómicas) solo pueden aplicarse *in vivo* mediante la obtención de biopsias de un determinado tejido, lo cual es sumamente complicado, por lo que resulta más sencillo utilizar sangre, orina o diferentes exudados, aunque no siempre lo que se encuentre aquí es suficientemente informativo de lo que esté realmente ocurriendo en los tejidos diana de la droga.

De todas formas, hay que decir que estas tecnologías de las que estamos hablando tienen también una importancia capital para estudiar el mecanismo de acción de los fármacos, mediante estudios que se realizan con cultivos celulares *in vitro*, con distintas líneas celulares bien establecidas y caracterizadas, que se usan a modo de patrones o estándares para comparar efectos entre distintos medicamentos.

5_2 Un trabajo de largo recorrido

Después de todo lo que hemos aprendido en los apartados anteriores resulta evidente que para el desarrollo de fármacos, el conocimiento de los genes, tanto como dianas terapéuticas como por su importancia ante las respuestas adversas a la administración de dicho fármaco, es crucial para un desarrollo racional de un fármaco.

Cuando en una enfermedad se conoce el gen o genes implicados y, por lo tanto, las proteínas o enzimas que esos genes codifican, es factible diseñar fármacos que actúen activando o desactivando ese gen o esa proteína. Sin duda, el conocimiento del genoma humano está facilitando la identificación de estos genes especialmente en las enfermedades multigénicas más complejas. Esto está siendo posible gracias a las tecnologías ómicas que nos permiten correlacionar las enfermedades y los genes implicados mediante la comparación de los genomas completos de muchos individuos a la vez.

Por otra parte, en estos momentos se están descubriendo aún muchos medicamentos muy eficaces mediante las técnicas de cribado de fármacos discutidas anteriormente sin que antes conociéramos cuáles son sus dianas terapéuticas, es decir, sin que conociéramos cuál es su mecanismo de acción o, lo que es lo mismo, cuáles son los genes o proteínas implicadas. En estos casos las tecnologías ómicas basadas en el conocimiento del genoma aportan unas herramientas muy eficaces para descubrir los mecanismos de acción o, al menos, para saber que esos mecanismos de acción son nuevos cuando se comparan con los de otros medicamentos ya conocidos o utilizados para curar esas enfermedades. Aunque parezca trivial el hecho de que se pueda

demostrar que un fármaco actúa por un mecanismo nuevo, ayuda sin duda para que dicho fármaco pueda llegar antes al mercado farmacéutico, ya que hoy en día las agencias de regulación farmacéuticas prefieren aprobar nuevos medicamentos con nuevos mecanismos de tal manera que aporten un valor añadido al arsenal farmacéutico ya disponible.

Una vez que se conocen el mecanismo de acción y las dianas terapéuticas es posible reformular el fármaco mediante muchos procedimientos que van desde el uso de la bioinformática para el diseño *in silico* de nuevas moléculas, hasta la creación de nuevas **formulaciones galénicas** del fármaco apoyadas en el empleo de nuevas tecnologías. Por ejemplo, se están utilizando nuevos biomateriales para la dispensación controlada de los medicamentos. Los fármacos se pueden modificar mediante procesos químicos de síntesis aleatoria, que generan muchas moléculas parecidas, de entre las que después se pueden seleccionar las mejores mediante las tecnologías de cribado de alto rendimiento, que permiten analizar muchas moléculas a la vez (desde decenas de miles por semana hasta más de cien mil compuestos al día). Las nuevas aproximaciones experimentales que brinda la biología de sistemas permiten entender mejor las cascadas de regulación de los procesos bioquímicos que conforman el metabolismo celular.

5_3 Solo para mí

Para que un fármaco pueda llegar al mercado resulta de vital importancia que éste, además de curar al mayor número de enfermos, presente el menor número de efectos adversos posible. Combinar estas dos ecuaciones no siempre es factible y muchos medicamentos se quedan aparcados en la cuneta porque aunque tienen unos grandes efectos curativos en muchos pacientes también causan efectos muy adversos en muchos otros. También ocurre a veces que algunos fármacos solo son eficaces en unas pocas personas y, por lo tanto, el medicamento no se considera lo suficientemente eficaz para ser aprobado y/o comercializado.

Como ya se ha explicado, estas reacciones positivas y/o negativas ante un medicamento se deben a la individualidad genética y, por ello, es fácil imaginar el avance que supondría que pudiésemos precisar en todo

Concernos genéticamente es la puerta a la medicina personalizada

Felipe ha ido con su hijo Javier a la consulta del pediatra y este le ha recetado gentamicina, un antibiótico de la familia de los aminoglucósidos, para combatir una infección. Antes de completar la receta, el pediatra ha preguntado a Felipe si su hijo presentaba alergia a algún antibiótico o si tenía antecedentes de sordera en su familia. Felipe le ha comentado que creía que no.

Pero cuando Felipe vuelve a casa y lo comenta con su mujer, le recuerda que su abuela materna se quedó sorda según dijeron por tomar ciertos antibióticos. Así que Felipe vuelve al ambulatorio y comenta esta circunstancia al médico, quien al escuchar la historia inmediatamente le prescribe otro antibiótico y al mismo tiempo solicita para Javier una prueba de diagnóstico genético mitocondrial.

Al cabo de unas semanas, cuando Felipe vuelve a la consulta, el pediatra le comenta que ha recibido la prueba genética y que, como sospechaba, efectivamente su hijo tiene una mutación en sus mitocondrias, mutación que (justamente por estar en el genoma de las mitocondrias) ha heredado de su madre e, indirectamente, de su abuela. Les explica que esa mutación causa una sordera como respuesta a los antibióticos aminoglicosídicos como el que le había recetado inicialmente, unas semanas atrás. Por eso, Javier no debe tomar nunca este tipo de antibióticos y de ahora en adelante deberá llevar siempre consigo algún carné acreditativo para que nunca sea tratado con estos antibióticos. Su madre ha tenido suerte porque no ha tomado nunca estos antibióticos y tampoco deberá tomarlos. Javier por ser varón no transmitirá la mutación a la descendencia, al ser un gen presente en el material genético de las mitocondrias, pero su hermanita que está en camino sí que lo hará y además tendrá que tener el mismo cuidado que Javier.

Felipe comenta al salir de la consulta que parece mentira que hoy en día pruebas genéticas tan sencillas como ésta no formen parte de la práctica clínica habitual y que todos al nacer no conozcan al menos qué mutaciones portan que pueden afectar al uso de determinados medicamentos para que los facultativos receten los fármacos más apropiados, minimizando los efectos secundarios y en la dosis justa.

momento cuál es el fármaco más adecuado, el que cause mayores beneficios y menores perjuicios, y qué dosis debe aplicarse para cada paciente en función de su **perfil genético**. De ser así, estaríamos delante de una nueva forma de hacer medicina, que sería parecido a asistir a un restaurante y poder comer a la carta en lugar de tener que elegir entre unos pocos menús. Esta nueva forma de hacer medicina se denomina medicina personalizada o medicina a la carta.

Llegará el día en que para recetar un fármaco, el facultativo tenga que consultar primero nuestro perfil genético para correlacionarlo con los efectos de los distintos fármacos que haya en el mercado. Para que esto sea posible, se necesitará que previamente los ensayos clínicos que se realicen con los fármacos también se personalicen correlacionando los perfiles genéticos de los pacientes y de los individuos sanos utilizados en dichos ensayos con la actividad de las drogas. Esto sin duda aumentará por una parte los costes de estos ensayos clínicos pero, al mismo tiempo, hará que muchos fármacos que hoy se quedan en la cuneta puedan ponerse en el mercado a disposición de algunos individuos concretos, lo que hará más rentables las pruebas clínicas.

En cualquier caso hay que considerar que asumir los costes de la puesta en funcionamiento de esta nueva medicina personalizada puede ser una de las grandes barreras para su implantación y puede causar también grandes diferencias sociales entre los que puedan costárselo y los que no, especialmente en los países menos desarrollados. Por ello, es sumamente importante que se produzcan nuevos avances en las tecnologías genómicas para que los análisis de la individualidad genética o, lo que es lo mismo, la secuenciación de los genomas o su genotipado alcancen un precio asequible para todo el mundo y se conviertan en una rutina sanitaria, como por ejemplo pueden ser en la actualidad los calendarios de vacunación.

Más adelante discutiremos las implicaciones éticas y legales que el conocimiento de esta individualidad genética conlleva, aportando algo más de complejidad a este asunto de la medicina personalizada, sin duda un tema apasionante y no trivial.

5_4 La alimentación vista de otra manera

No cabe duda de que la salud y la alimentación guardan una estrecha relación y por eso no es de extrañar que en perfecta correspondencia con la farmacogenómica, se esté abriendo paso en la práctica médica la **nutrigenómica**. Esta nueva disciplina trata de analizar las relaciones que existen entre los genes y la nutrición y, dando un paso más allá, profundizar en cómo todos esos elementos influyen en nuestra salud. En definitiva, la nutrigenómica estudia el efecto de los alimentos como la farmacogenómica estudia el efecto de los fármacos. Siguiendo el paralelismo se podría hablar de una nutrición a la carta o personalizada en función de los perfiles genéticos de los individuos.

No hay que perder de vista que la industria alimentaria es uno de los mayores sectores industriales y aunque estos estudios puedan parecer lejanos a sus intereses comerciales en estos momentos, es muy probable que si se producen descubrimientos significativos en los próximos años dentro de este campo, los cambios de las prácticas alimentarias actuales podrían ponerse patas arriba, especialmente en los países más desarrollados que tengan la capacidad de permitirse aplicar una alimentación personalizada.

A pesar de la juventud de esta disciplina cada vez son más los investigadores que se están dedicando a estos estudios y, por ejemplo, en Europa hace poco se creó una red de investigación en nutrigenómica denominada NuGO (*the European Nutrigenomics Organization*)¹⁰ para potenciar estos trabajos. El científico español José María Ordovás lleva años investigando en nutrigenómica desde su laboratorio de nutrición y genética en la Universidad de Tufts en Boston (EE. UU.), y colaborando con diversos grupos españoles. Pero no solo es necesario formar a investigadores sino también a los especialistas en nutrición para que sepan manejar estos conceptos nuevos y así poder aplicarlos en la población.

¹⁰ www.nugo.org.

6_Vamos a ver
cómo eres



Ya se ha comentado que la información recogida en nuestro genoma condiciona, junto con el ambiente que nos rodea, el buen funcionamiento de nuestro organismo y, por lo tanto, nuestra salud. Cada persona posee una singularidad genética que determina su desarrollo. Por eso, es probable que la aplicación más directa del conocimiento del genoma humano, sea su utilización para diagnosticar nuestra salud presente y futura basándonos en lo que esa singularidad genética permita predecir. El análisis del ADN de nuestro genoma (análisis genético o test genético) nos permite, por tanto, hacer un diagnóstico genético de nuestra salud. Repasaremos aquí los distintos tipos de diagnóstico genético y las metodologías que se utilizan actualmente para este análisis con especial atención a las nuevas tecnologías ómicas. El concepto del DNI genético y su implicación en la medicina preventiva también será discutido.

6_1 Unos pocos conocimientos básicos

La palabra diagnóstico deriva del prefijo “dia-” (a través) y de la palabra “gnosis” (conocimiento). Aunque el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua solamente hace referencia a su acepción clínica, hoy en día la palabra diagnóstico se relaciona en general con el análisis que se realiza de una situación, estado o proceso para intentar conocer a dónde nos puede conducir, utilizando para ello el mayor número de datos posible relativos al mismo.

El diagnóstico genético, por lo tanto, tratará, en primer lugar, de obtener el mayor número de datos posible sobre el estado del genoma humano (es decir, variaciones estructurales con respecto a un genoma estándar o patrón), para después interpretar esos datos y ofrecer una valoración de la situación que nos permita conocer cómo es nuestra salud actual, y predecir la forma más probable en que puede evolucionar. El proceso acaba con la prescripción de un tratamiento clínico concreto y/o con un **Consejo Genético** que nos ayuda a entender el significado y el valor de ese diagnóstico para poder tomar decisiones con el criterio más sólido basado en un mejor conocimiento.

Utilizando todos los conceptos aprendidos anteriormente se puede llegar a comprender que el diagnóstico genético no es una tarea sencilla, ya que si bien podemos determinar de una manera precisa y rápida cuáles son las variaciones/mutaciones que presenta la secuencia del ADN de nuestro genoma con respecto a otros individuos, o si se quiere con respecto a un modelo de genoma humano, todavía no sabemos interpretar qué significados tienen todas esas variaciones. Ya sabemos que hay muchas variaciones en el ADN que no comportan ninguna alteración esencial porque no cambian la codificación de la proteína o porque se encuentran en zonas donde no se altera la expresión de ningún gen conocido. Como ya hemos comentado antes, hay otras mutaciones que aún afectando a una proteína determinada no provocan cambios significativos en nuestra salud (mutaciones recesivas) pues son compensadas por la otra copia de nuestro genoma que codifica para esa misma proteína, o porque otras proteínas de nuestro organismo se acomodan para compensar ese defecto (homeostasis).

Por lo tanto, para conocer la alteración fisiológica que puede estar asociada a una variación genética es necesario acumular un gran número de datos en muchos individuos sanos y enfermos que nos permitan establecer con mayor grado de precisión una correlación directa entre el estado de salud y las variaciones observadas. Si a todo esto le añadimos el efecto que sobre la expresión de los genes y la funcionalidad de las proteínas ejerce el ambiente, y lo que hemos denominado como el epigenoma, nos podemos imaginar la complejidad del diagnóstico genético.

Las situaciones más sencillas de diagnosticar son aquellas que hacen referencia a las denominadas enfermedades monogénicas, es decir, a las enfermedades que se derivan de la alteración de un solo gen o, si somos algo más precisos, las enfermedades que pueden correlacionarse fácilmente con la alteración de un único gen, sin perder de vista que incluso en estas ocasiones aparentemente sencillas pueden existir efectos ambientales o compensatorios de por medio que modifiquen el diagnóstico.

A lo largo de los años se han ido recogiendo en publicaciones especializadas y bases de datos los estudios

sobre muchas de las variaciones observadas en estos genes y su correlación con la enfermedad. Estos datos sirven de fundamento para establecer un diagnóstico cuando la variación observada coincide con alguna de las descritas. El problema surge cuando se encuentra por primera vez una variación no descrita y, por lo tanto, no se dispone de datos comparativos. En algunos de estos nuevos casos y dependiendo de la mutación encontrada, se puede establecer un diagnóstico preciso, pero en muchos otros casos, será necesario complementar este diagnóstico con otras pruebas (bioquímicas, fisiológicas, clínicas, etc.) para poder sacar conclusiones y prescribir un tratamiento, o unas acciones preventivas si fuera el caso.

Hoy en día en la base de datos de OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*)¹¹, que recoge las alteraciones relacionadas con la herencia mendeliana en el hombre, se registran alteraciones en unos 14.000 genes y se describen cerca de 21.000 desórdenes genéticos humanos entre genotipos y fenotipos. Hasta el momento se han registrado unos 2.700 genes con mutaciones que causan enfermedades y se han descrito unas 4.500 enfermedades cuyas bases moleculares son conocidas.

Se estima que unas 10.000 enfermedades humanas son monogénicas, es decir, causadas por la alteración de un único gen. Se conoce que la **prevalencia** de estas enfermedades monogénicas se encuentra entre 1/1.000 habitantes en las más comunes y hasta 1/200.000 en las más raras.

Si resulta difícil diagnosticar una enfermedad monogénica, nos podemos imaginar lo difícil que resulta diagnosticar enfermedades multigénicas o multifactoriales, es decir, enfermedades en las que intervienen varios genes y diferentes condicionantes ambientales.

Hay que recordar que algunas enfermedades de origen genético no siguen un patrón de herencia mendeliana clásico, ya que se producen por alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas (deleciones, inserciones, inversiones, etc.), por mutaciones en el ADN mitocondrial, por la **impronta genética** o por **mutaciones dinámicas** o expansión de tripletes (por ejemplo, el síndrome de X Frágil). Este tipo de alteraciones añaden más complejidad al diagnóstico genético.

¹¹ www.omim.org.

El diagnóstico genético se puede hacer con distintos fines y así podemos distinguir de una manera genérica dos grandes opciones:

1. Los diagnósticos realizados para buscar y/o confirmar la causa de una enfermedad.
2. Los diagnósticos **predictivos** o **asintomáticos** realizados para conocer cómo pueden influir las variaciones que presenta nuestro genoma en nuestro desarrollo o en el desarrollo de nuestra descendencia.

En realidad, a veces estos dos tipos de diagnóstico se solapan como sucede en el caso del diagnóstico genético prenatal o en recién nacidos. En algunos casos y aunque no haya aparecido una enfermedad, cuando se tiene la sospecha por los antecedentes genéticos de los padres o por otros síntomas observados durante el desarrollo del feto, se realiza el diagnóstico genético para anticipar la posible aparición de una enfermedad y aplicar un tratamiento temprano. Este tipo de diagnóstico está también muy relacionado con el diagnóstico **pre-implantacional** que se realiza en los embriones que, generados por fecundación *in vitro*, van a ser implantados. En cierta medida, este diagnóstico se relaciona también con el diagnóstico de los progenitores o diagnóstico de portadores que puede ayudar a conocer los riesgos que tienen los hijos de padecer enfermedades hereditarias si los padres son portadores de defectos genéticos (véase “Puedo conocer mi riesgo de transmitir una enfermedad a mis descendientes”).

En el caso del diagnóstico genético de búsqueda o confirmación de una enfermedad, el análisis genético complementa habitualmente a otras pruebas diagnósticas y su mayor contribución estriba en que ayuda de una manera muy precisa a conocer la causa original de la enfermedad y a distinguir entre enfermedades de sintomatología similar. En muchos casos, esta mayor precisión ayuda a prescribir tratamientos mucho más selectivos y, por lo tanto, más eficaces. A veces el diagnóstico genético ayuda a ahorrar tiempo y dinero en los procesos de análisis clínicos para diagnosticar una enfermedad, especialmente cuando la sintomatología no contribuye a precisar la enfermedad y se hacen necesarios análisis muy sofisticados y laboriosos. El diagnóstico genético puede ser fundamental en enfermedades de niños recién

nacidos donde hay que tomar decisiones rápidas para implementar un tratamiento óptimo y evitar así que se produzcan lesiones que condicionen su desarrollo. Cada vez es más importante en el diagnóstico de determinados tipos de cáncer que no son fáciles de diferenciar por la morfología celular y que, sin embargo, son diferentes a nivel molecular y requieren tratamientos diferenciados.

Algunas personas consideran que la secuenciación del genoma humano ha tenido una baja influencia en este tipo de diagnóstico genético confirmatorio de enfermedades concretas de tipo fundamentalmente monogénicas, pues la genética molecular del último cuarto del siglo XX había avanzado lo suficiente para que muchos de los genes y su relación con las enfermedades ya se conociesen. Sin embargo, nadie discute que el gran potencial del genoma humano radica en el diagnóstico de las enfermedades de origen multigénico y, sobre todo, en el diagnóstico preventivo como veremos más adelante.

6_2 Una ojeada a los genes

Los análisis genéticos tienen por objetivo determinar de forma precisa la presencia de variaciones en el ADN del genoma humano. Por lo tanto, el primer objetivo de todos estos análisis consiste en averiguar de una manera u otra la secuencia de nucleótidos del gen o genes en estudio. En muchas ocasiones los métodos se orientan para conocer la presencia de variaciones en una pequeña región de ADN o incluso en un nucleótido concreto, pero en otras lo que se pretende es la secuenciación completa de un gen o del genoma del individuo. Dependiendo de nuestro conocimiento previo de la enfermedad, se hará o no necesario extender el análisis a un mayor número de genes que se necesite conocer. A medida que aumentamos el número de genes analizados tendremos más posibilidades de acertar en el diagnóstico, pero será más laborioso y costoso establecer ese diagnóstico.

A continuación se describen de forma sucinta algunos de los métodos más utilizados para realizar los análisis genéticos sin pretender ser exhaustivos, ya que existen muchas otras opciones posibles en el mercado.

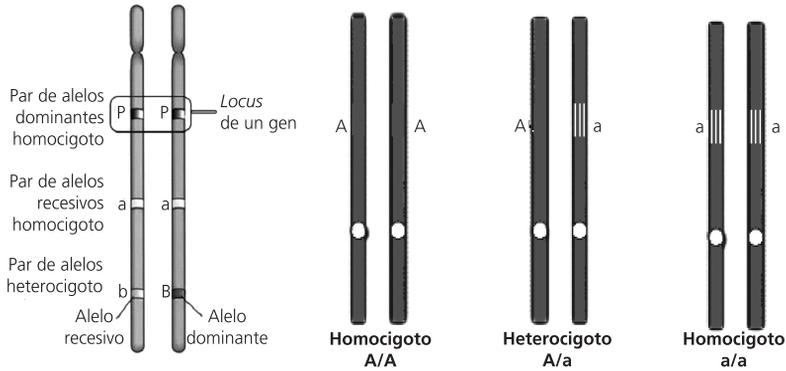
a. Genotipado con enzimas de restricción (RFLPs)

Las enzimas de restricción, también llamadas endonucleasas de restricción, tienen este nombre porque su actividad es cortar la cadena de ADN en sitios restringidos o condicionados por una secuencia de bases determinada.

Por ejemplo, la enzima *EcoRI* tiene como secuencia de reconocimiento GAATTC (complementaria CTTAAG), o la endonucleasa *AluI* reconoce la secuencia AGCT (TCGA). Cuando la cadena de ADN es cortada por una de estas enzimas, da lugar a fragmentos de ADN de diverso tamaño, pero éstos serán siempre iguales con el ADN de la misma persona, y se dice que esa persona tiene su patrón particular en la longitud de sus fragmentos de restricción (*RFL*). Como la cantidad y posición de estas secuencias en el genoma varía en función de las alteraciones que se van produciendo en la secuencia del ADN (mutaciones) de los individuos, cada persona tendrá su patrón particular y se dice que en la población hay un polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción (*RFLP*).

Este tipo de análisis genético es el más simple y el más económico que se puede realizar para el genotipado en personas. Es, por ejemplo, el caso del test que se aplica al diagnóstico de un tipo de hemocromatosis hereditaria, una enfermedad genética muy prevalente en Occidente (1 de cada 200 personas la padecen, sobre todo individuos de raza blanca de origen caucásico y céltico), que induce una excesiva acumulación de hierro en diferentes partes del organismo. En esta enfermedad se encuentran mutantes en la secuencia del gen HFE del cromosoma 6. La mutación supone un cambio de una G por una A en la posición 845 de este gen, de tal manera que esta alteración permite que la enzima de restricción *RsaI* pueda cortar este gen por esa posición dando lugar a un fragmento de un tamaño determinado y, por lo tanto, la presencia de este fragmento es indicativo de la presencia de la mutación. En este caso, como la enfermedad es autosómica recesiva, es necesario que los dos alelos porten la mutación para que la enfermedad se desarrolle. Por consiguiente lo que se observa puede ser que los dos alelos se corten, que ninguno se corte o que solo se corte uno de los dos. Solamente en el primer caso se podrá adjudicar la enfermedad a la mutación (Figura 6.1).

Figura 6.1. Alelos.

Fuente: www.virtual.epm.br.

b. Genotipado por PCR

Existen diferentes opciones para realizar genotipados por PCR y de hecho muchos métodos incluyen alguna etapa de amplificación del ADN en sus procedimientos. Se trata de saber si una mutación existe o no basándose en el diseño de cebadores de amplificación específicos que detectan dicha mutación. Por ello, hay que saber primero qué mutación estamos buscando y dónde se encuentra. Esencialmente, el método funciona de tal manera que, si la mutación existe, el ADN se amplifica y se detecta un fragmento amplificado, y si la mutación no existe, el fragmento no se detecta porque no se ha amplificado. Uno de los métodos más sencillos y económicos de diagnóstico por PCR es el denominado de los *cuatro cebadores* (*tetra primers*, ARMS-PCR) que consiste en diseñar dos parejas de cebadores capaces de reconocer dos mutaciones diferentes y generar dos fragmentos de ADN de diferente longitud según la mutación. El tamaño del fragmento amplificado puede determinarse fácilmente en una electroforesis (separa los fragmentos existentes en función de su tamaño), y así se puede conocer cuál de las dos mutaciones se encuentra presente en el paciente.

Una variante de esta tecnología surge cuando en lugar de utilizar un equipo de PCR convencional, utilizamos un equipo de PCR cuantitativo. Este equipo permite seguir en tiempo real el resultado de la amplificación por lo que la detección de los fragmentos amplificados se realiza de forma automática mediante el uso de robots que aportan un alto rendimiento en el trabajo. El análisis es mucho más rápido que con la PCR convencional. Ejemplos de esta tecnología son los sistemas de detección comerciales denominados Taqman, Scorpion y Molecular Beacons, todos ellos de diferentes compañías, basados en cebadores marcados con moléculas fluorescentes que permiten la visualización de los fragmentos presentes.

c. Genotipado mediante hibridación. Chips de ADN (micromatrices)

El genotipado por hibridación como en el caso del genotipado por PCR también se fundamenta en el conocimiento previo de las variaciones genéticas que se quieren detectar. En este caso las mutaciones se detectan basándose en la propiedad de que cuanto mayor sea la complementariedad entre dos secuencias mejor será su hibridación, que es el proceso por el que aprovechando esa complementariedad se juntan como, por ejemplo, lo puede hacer una cremallera. Si en uno de los lados de la cremallera faltase un diente o este fuera de otro tamaño (en el ADN esto sería una mutación), la cremallera se podría cerrar igualmente al juntar las dos mitades, pero la calidad de ese cierre sería peor. Esta pérdida de calidad sería mayor cuantos más dientes faltasen, o en el ADN cuantas más mutaciones hubiera. La ventaja de este método es que se pueden detectar muchas mutaciones a la vez y, por lo tanto, se pueden analizar muchas enfermedades en un único análisis.

Algunos métodos utilizan chips de ADN para detectar las mutaciones por hibridación. Un caso concreto de la aplicación de esta metodología que se encuentra en el mercado es el LIPOchip de la empresa española Progenika que sirve para diagnosticar la hipercolesterolemia familiar.

Algunos métodos de hibridación en lugar de chips de ADN utilizan microesferas unidas al ADN como es el caso de Luminex 100 (Luminex) o el BeadArray (Illumina). Esta

tecnología permite automatizar el proceso de detección y, por lo tanto, es útil para abaratar costes y disminuir el tiempo del ensayo.

Un caso especial dentro de esta tecnología de los chips de ADN es el denominado MitoChip de la empresa Affimetrix, que sirve para secuenciar el genoma mitocondrial humano y que, por lo tanto, habría que clasificarlo dentro del genotipado por secuenciación.

d. Genotipado mediante tecnologías mixtas

Son muchas las opciones que hoy en día se ofrecen en el mercado para realizar el genotipado de mutaciones que utilizan de forma combinada tecnologías de enzimas, de PCR e de hibridación. Todas ellas tienen en común que sirven exclusivamente para detectar mutaciones ya conocidas, y se diferencian entre ellas en su mayor o menor especificidad, en la posibilidad de realizar determinaciones múltiples en un único análisis, en el tiempo de duración del análisis, en sus posibilidades de robotización o en sus costes.

Solamente a modo de ejemplo citar que entre estas tecnologías destacan tres muy utilizadas: OLA (*ligamiento de oligonucleótidos específicos de alelo*), Invader (*genotipado por invasión*) y SNaPShot (extensión de cebador, minisequenciación). La primera está basada en un sistema de hibridación y ligación de oligonucleótidos. La segunda se fundamenta en el uso de una enzima que se denomina endonucleasa de solapa (Flap endonucleasa, FEN). La tercera emplea la extensión de un cebador mediante PCR y su posterior análisis mediante equipos de secuenciación de ADN (minisequenciación). Un ejemplo de este tipo de análisis es la predicción del riesgo de padecer degeneración macular asociada a la edad, desarrollado por la empresa española Secugen S.L.

e. Genotipado por secuenciación

El genotipado por secuenciación consiste, como su nombre indica, en secuenciar la región, el gen, los genes, el exoma (parcial o total) o el genoma completo de un individuo. La ventaja que tiene este tipo de aproximación metodológica es que puede detectar todas las variaciones y, por lo tanto, permite encontrar mutaciones que

no se habían descrito previamente. Por ello, este tipo de aproximación se usa fundamentalmente en investigación clínica o con enfermedades en las que nuestro conocimiento sobre las mutaciones específicas que las causan sea muy limitado.

Para esta tarea se utilizan los secuenciadores de ADN, ya sean capilares o de alto rendimiento, de los que ya hemos hablado. Con estos últimos, hoy en día se puede obtener el exoma y el genoma completo en menos de dos semanas y a unos costes cada vez más bajos a medida que mejora la tecnología. Por este motivo, su uso se está planteando cada vez con más fuerza en el caso de enfermedades multigénicas si merece la pena trabajar sobre exoma o genoma completo, en lugar de secuenciar gen a gen como se hacía hasta la fecha.

Los equipos PyroMark de QIAGEN de pirosecuenciación de bajo rendimiento (hasta 96 análisis en paralelo) se utilizan para hacer genotipado de polimorfismos. Se encuentran a caballo entre las tecnologías de secuenciación propiamente dicha y el genotipado por PCR. En estos equipos se pueden realizar secuencias de hasta 100 nucleótidos lo que permite detectar mutaciones nuevas siempre que éstas se encuentren a menos de 100 nucleótidos del inicio del cebador.

f. Genotipado de deleciones, inserciones y reordenaciones cromosómicas

Como ya se ha comentado, no siempre las alteraciones en el genoma se deben a cambios de un nucleótido por otro y en ocasiones se producen pérdidas (deleciones) o inserciones de uno o más nucleótidos. Más aún, en algunas circunstancias se producen reordenaciones de los genes en los cromosomas. Para la mayoría de las enfermedades hereditarias, las deleciones o las duplicaciones génicas son poco frecuentes y dan cuenta tan solo de menos del 10% de todas las mutaciones que causan estas enfermedades. Sin embargo, en algunas enfermedades el porcentaje de mutaciones debidas a deleciones o duplicaciones puede ser de hasta el 30% o incluso aún más alto. Un caso de este tipo es la distrofia muscular de Duchenne, donde las deleciones afectan al 70% de los pacientes.

Para detectar y diagnosticar estas variaciones genómicas existen varias tecnologías pero quizás las más conocidas son el Array-CGH (*Comparative Genomic Hybridization*, Cariotipo virtual) para detectar alteraciones cromosómicas y el genotipado por MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

El array-CGH permite analizar el genoma completo de un individuo en busca de alteraciones de ganancia o pérdida de material genético. Aproximadamente el 0,6% de los niños nacidos tiene un reordenamiento cromosómico no balanceado (con pérdida o ganancia de material genético) que habitualmente se detecta mediante el análisis convencional del cariotipo. El array-CGH se ha introducido para identificar alteraciones cromosómicas en pacientes con patologías cromosómicas, no acompañadas de alteraciones en el cariotipo. Esta tecnología es más sensible y eficiente que el cariotipo convencional para detectar duplicaciones o deleciones cromosómicas, puesto que la resolución de los array-CGH es al menos 10 veces superior. Agilent dispone de plataformas del array-CGH que cubren el genoma completo. La empresa española NIMgenetics desarrolla también arrays de este tipo a la carta.

La técnica del MLPA es un método de PCR múltiple, es decir, permite amplificar y, por tanto, analizar hasta en 50 localizaciones de un ADN genómico a la vez, con la ayuda de otros tantos cebadores. Esta tecnología es en cierta medida una buena alternativa a los chips de ADN para muchas aplicaciones de rutina. Los más de 300 juegos de sondas o cebadores disponibles en el mercado se dedican a aplicaciones que van desde las enfermedades relativamente frecuentes (Duchenne, síndrome de DiGeorge, SMA) a las muy raras (pancreatitis hereditaria, deficiencia de antitrombina, de Birt-Hogg-Dubé).

g. Diagnóstico mediante expresión génica

Como consecuencia de la secuenciación del genoma humano ha habido una explosión de actividades diagnósticas encaminadas a la identificación de los genes y sus mutaciones, como ya se ha visto, y a la asociación de genes con los estadios de la enfermedad. Sin embargo, recientemente un número de compañías está tratando de explotar estos avances para desarrollar pruebas

diagnósticas basadas en la expresión de los genes. Ya hemos comentado que la expresión o la no expresión de los genes nativos o mutantes y su traducción o no en proteínas nativas o mutantes son la causa última de la enfermedad. Si pudiéramos conocer los niveles de expresión de algunos genes de interés, podríamos quizás plantearnos relacionar esos niveles con el desarrollo de una enfermedad, teniendo siempre en mente que los niveles de ARN mensajero van cambiando durante los distintos estadios de una enfermedad.

Este análisis de la intensidad de expresión de los genes para relacionarlos con enfermedades, se ha venido haciendo hasta ahora sobre muestras tomadas de forma muy invasiva. Por ejemplo, mediante biopsias de tumores en casos de cáncer, o por extracción de muestras de líquido cefalorraquídeo en casos de trastornos neurológicos. Sin embargo, y más recientemente, se conoce que el aumento de los niveles de un determinado mRNA en un tejido concreto, también se puede reflejar en sus niveles presentes en la sangre, a modo de “firmas de expresión génica”. Por eso, hoy en día se están realizando diagnósticos basados en la comparación de los niveles de determinadas moléculas de ARN detectadas en la sangre de un paciente con los niveles detectados en un individuo sano. Esta tecnología está comenzando a utilizarse para diagnosticar alzhéimer y algunos tipos de cáncer.

6_3 Nuestro futuro personal

A medida que se vayan secuenciando los genomas de más personas y podamos ir correlacionado las enfermedades que sufren con las variaciones genéticas, podremos entender mejor sus causas y, por lo tanto, aplicar tratamientos más precisos. Si, por otra parte, pudiésemos relacionar un determinado perfil genético con la predisposición o el riesgo a padecer una determinada enfermedad, podríamos prevenir su aparición o al menos aplicar tratamientos tempranos para paliar sus consecuencias de forma preventiva. Un ejemplo muy claro de este tipo de predicción es la detección de mutaciones en el genoma mitocondrial que predisponen a la sordera causada por el uso de antibióticos de la familia de los

aminoglicósidos (por ejemplo, gentamicina, neomicina, kanamicina) que hemos visto anteriormente (véase “Conocernos genéticamente es la puerta a la medicina personalizada”). Un análisis mitocondrial permite a estas personas colocarse una etiqueta en su identificación personal avisando de que no pueden ser tratadas con estos antibióticos a riesgo de quedarse sordos, un compromiso parecido a lo que ocurre con las personas que son alérgicas a la penicilina o a otras sustancias y que, por ello, no pueden usar estos medicamentos a riesgo de sufrir un choque anafiláctico.

Poco a poco iremos entendiendo mucho mejor las relaciones que existen entre nuestro perfil genético y las características fisiológicas y bioquímicas que determinan junto con el ambiente nuestro fenotipo. Este conocimiento es trascendental para establecer las mejores pautas de comportamiento de cara a alimentarnos de la manera más adecuada a nuestro fenotipo o a realizar una actividad física equilibrada y ajustada a nuestras características, en definitiva a establecer mejor nuestra relación con el ambiente.

Para que todo este desarrollo tecnológico se pueda convertir en una realidad cotidiana en la práctica, se necesitan aún muchos estudios, pero la ventaja con respecto a 10 años atrás es que ahora tenemos las herramientas para poder realizarlos.

6_4 El carné de identidad

Los avances tecnológicos actuales en la secuenciación de ADN y los progresos previsibles en los próximos años, permiten asumir que en muy poco tiempo todo el mundo tendrá acceso a conocer la secuencia de su propio genoma y establecer, así, lo que podríamos llamar un carné de identidad genético. Este DNI genético, identificará a cada persona como individualidad genética entre la gran diversidad de seres humanos, como actualmente nos identifica como individualidad civil ante la sociedad el Documento Nacional de Identidad (DNI). Hoy en día es muy sencillo insertar en una tarjeta electrónica toda la información del genoma, ya que éste ocupa como mucho el equivalente a un archivo de texto de 3 Gb, capacidad

que tienen actualmente muchas de las memorias USB (*pendrive*) portátiles empleadas por todos.

Este DNI genético tendría muchas utilidades, y la primera de ellas sería muy similar a la del DNI convencional, es decir, nos permitiría identificarnos como persona ante cualquier requerimiento civil. Hoy en día algunas personas están guardando muestras de su ADN (su genoma) en bancos especializados con el objeto de que puedan ser identificados en caso de sufrir un accidente mortal en circunstancias de difícil filiación, es decir, cuando la identificación del fallecido utilizando como referencia el ADN de los parientes no sea posible. También se utilizan las muestras de ADN para identificar a individuos en asuntos relacionados con la paternidad o con la criminalidad.

Sin embargo, la mayor utilidad del DNI genético radicará en su empleo para la **medicina personalizada** o **medicina a la carta** en todas sus facetas, tanto en lo que concierne al diagnóstico predictivo o preventivo, como al diagnóstico clínico de determinadas enfermedades, o al empleo de los fármacos más apropiados a sus características genéticas en caso de enfermedad. No hay que olvidar tampoco que este DNI genético podría ser de gran utilidad para establecer la nutrición más adecuada a cada individuo a medida que avancemos en el campo de la nutrigenómica.

Otra característica de este DNI genético es que su utilidad será incremental. Es decir, que cada día que pase tendrá más valor con el conocimiento que los avances científicos vayan añadiendo a nuestro entendimiento sobre la funcionalidad de los genes. En definitiva, será más útil en la medida que dichos avances vayan enseñándonos cómo afecta a cada individuo el conjunto de las mutaciones/variaciones que posee en su genoma y que distinguen su DNI genético del de otras personas.

Sin duda la información contenida en ese documento genético es muy sensible por los efectos no deseados de todo tipo (sociales, laborales, legales, etc.) cuyo conocimiento podría causar, y debe ser protegida más si cabe que cualquier otra información que concierne a los individuos. Los aspectos legislativos, normativos y éticos han de jugar un papel esencial en la futura implantación de un sistema como este.



7_ El conocimiento del genoma produce beneficios: La bioeconomía asociada al genoma humano



Todos los conocimientos y las tecnologías que se han descrito en mayor o menor profundidad en los anteriores capítulos del libro han sido, son o pueden ser, la base sobre la que sustentar la creación de nuevas empresas. Como empresas, su objetivo es la generación de riqueza derivada de esos proyectos de innovación, contribuyendo a la generación de empleo y de crecimiento económico para el país. Como todo proyecto de innovación, la creación de estas empresas no está exenta de riesgos económicos, no solo de aquellos directamente derivados de la propia complejidad de la tecnología y de conseguir aplicarla adecuadamente proporcionando valor añadido a los usuarios, sino también de los relacionados con la regulación legislativa vigente, con su comercialización y con el funcionamiento de los mercados, con las cuestiones financieras, etc. Muchos de esos riesgos se pueden traducir en verdaderas barreras al éxito de esos proyectos empresariales. Sin embargo, el potencial del conocimiento en biomedicina es tan grande que hay una continua creación de este tipo de empresas de base tecnológica, y nuestro país es un claro ejemplo de ello.

El número de empresas que realizan actividades derivadas de la biotecnología se ha más que duplicado en España desde el año 2000, habiéndose acercado a 1.100 en el año 2009, y de ellas, aquellas consideradas puramente biotecnológicas se han incrementado en más del 400% en el mismo periodo. Este crecimiento se ha movido en la franja del 15 al 30% entre el año 2008 y 2009, periodo en plena crisis iniciada en 2007-2008. La facturación estimada para 2010 de estas últimas empresas en España ha sido superior a los 800 millones de euros. Otros indicadores de la evolución del sector como son el número total de empleados, el personal dedicado a actividades de I+D, o el gasto interno en estas actividades, también han tenido incrementos superiores al 5% entre 2008 y 2009.

Si utilizamos el número de solicitudes de patentes como indicador de la aplicación exitosa del conocimiento biotecnológico para llevarlo al mercado, el incremento ha sido de casi el 85% en el mismo periodo.

Con el conocimiento científico del genoma se puede ayudar a los pacientes y generar riqueza

Francisco es profesor de Genética en la Universidad y lleva muchos años dedicado al estudio de las enfermedades raras. Sus compañeros de departamento y el decano de la facultad le animan para que cree una empresa de diagnóstico genético, pero no sabe qué tiene que hacer y, además, le asusta convertirse en empresario.

Después de mucho meditar se decide a crear la empresa. Francisco enseguida aprende que para crear una empresa de base tecnológica como ésta, además de la idea y la experiencia científica, que ya tiene, lo segundo que se necesita son unos socios que aporten, además de algunas buenas ideas, un poco de capital para constituir la, lo que tampoco le cuesta mucho tiempo conseguir, al ponerse de acuerdo con varios compañeros de su facultad y algunos amigos. Todo va fenomenal hasta que los socios se ponen a hacer números y se dan cuenta de que para crear la empresa e iniciar las actividades se precisa algo más de dinero del que habían previsto invertir. Necesitan urgentemente un socio capitalista, un crédito o alguna subvención.

Acuden al parque científico de su universidad, y allí les informan de que primero deben hacer un plan de negocio con el que convencer a los posibles inversores de que la empresa va a ser rentable. Esto les lleva a pensar que es imprescindible contar con un buen gestor o con gente con experiencia empresarial y financiera que les ayude a crear el plan de negocio y a captar ese capital. Se ponen manos a la obra y confiecionan el plan con la asistencia técnica de algunos asesores del mismo parque y de algunas asociaciones y fundaciones, entre cuyas labores está ayudar desinteresadamente a los emprendedores. Con cierta sorpresa observan que con este proyecto no solo consiguen atraer a algunos inversores privados, sino que además logran algunas ayudas y créditos estatales y regionales sin grandes dificultades. Ya solo queda completar varios requisitos legales para constituir y registrar la empresa y comenzar a operar, para lo que el parque les ofrece empezar en las instalaciones de su incubadora de empresas a un precio razonable.

Después de contratar a un buen gestor y al cabo de un año de funcionamiento, no sin capear algunos imprevistos, los socios y los cinco empleados de esta pequeña empresa celebran con una comida que su primer balance cumple las previsiones recogidas en el plan. Francisco se siente orgulloso de haber podido trasladar sus conocimientos a la práctica clínica, contribuyendo así no solo a mejorar la transferencia de la tecnología de su universidad al sector empresarial sino también, y quizás mucho más importante, a aumentar el bienestar de muchas personas, que ahora son diagnosticadas rápidamente de una manera más precisa gracias a la aplicación de sus conocimientos y a los desarrollos de su empresa.

Se puede decir que el sector de las empresas que aprovechan la biotecnología en España presenta un balance positivo en un periodo generalizado de dificultades económico-financieras, aunque no se puede olvidar que este sector es todavía pequeño, con una contribución al producto nacional bruto español (PIB) limitada, por lo que actualmente dispone de un amplio recorrido de crecimiento potencial. De todas estas empresas, más de la tercera parte se dedican a actividades relacionadas con la biomedicina y la salud¹², y una parte de las mismas, que podría acercarse al 20%, manifiesta realizar actividades genómicas como las mostradas en este libro o relacionadas con las mismas.

Aunque el volumen absoluto del negocio de las empresas biotecnológicas españolas dedicadas al sector de la biomedicina es todavía pequeño, su fuerza y empuje no son desdeñables, como se observa en el Informe *Beyond Borders: Global Biotechnology Report 2011* de Ernst & Young (2011)¹³ en el que se informa de un crecimiento admirable en la cartera de productos en las empresas de nuestro país (17%) y de Austria en 2010 (31%), cuando en la mayoría del resto de países estudiados esta cartera simplemente se mantiene (Figura 7.1).

El entorno tecnológico derivado de la biotecnología en general y aplicado al sector de la salud, la ampliamente llamada biomedicina, generó grandes expectativas hace más de un cuarto de siglo, cuando iniciaba su andadura en los Estados Unidos. Por múltiples razones analizadas por Gary Pisano en 2006¹⁴, el sector de la biomedicina no cubrió adecuadamente esas expectativas creadas en el periodo indicado. Una de las causas más importantes ha sido la excesiva novedad de la aplicación de estas tecnologías, tanto para sus creadores y gestores como para el propio mercado receptor.

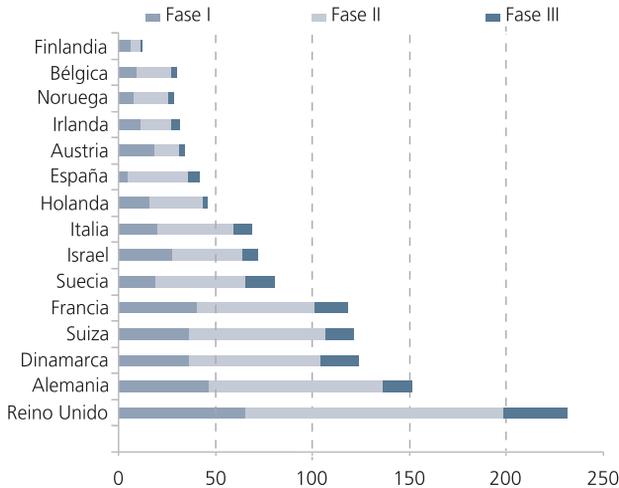
Todo sector tecnológico nuevo requiere, en mayor o menor medida, de formas nuevas y particulares de gestión y de acercamiento al mercado, y en este caso se intentó aplicar, según Pisano, lo que se había realizado previamente con el sector de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC), al ser también un sector altamente tecnológico. Esto fue un error, en su opinión, que ha contribuido a retrasar el éxito esperado, pues durante muchos años no se innovó en la gestión

¹² Informe Anual 2010 de ASEBIO (2011) y *Relevancia de la Biotecnología en España 2011* de Genoma España (2011).

¹³ Ernst & Young (2011), *Beyond Borders: Global Biotechnology Report 2011*. Ernst & Young.

¹⁴ Gary Pisano (2006), *Science business. The promise, the reality and the future of Biotech*. Harvard Business School Press. Este libro fue traducido al español por la Fundación Cotec en 2009.

Figura 7.1. Cartera de productos terapéuticos en Europa por país y fase de ensayos clínicos, en 2010¹⁵.



Fuente: Ernst & Young (2011).

de este sector de acuerdo con lo que éste podía estar demandando. Otra dificultad que se encontró, fue la falta de preparación de usuarios y gestores para ser más receptivos a la aplicación de las innovaciones desarrolladas por el excesivo grado de novedad de las mismas, a lo que hay que añadir las exigencias regulatorias para poder trasladar a los pacientes los beneficios derivados de su aplicación.

Como el conocimiento del genoma humano se ha disparado con su secuenciación completa y este trabajo se terminó a principios de este siglo, la mayoría de las empresas que derivan específicamente de este conocimiento se empezaron a crear también y principalmente en la última década, por lo que los errores cometidos en el pasado por las empresas de biomedicina con un recorrido previo, deberían servir ahora para que las empresas dedicadas a la aplicación del conocimiento del genoma a la medicina pudieran avanzar más deprisa, o por lo menos para no cometerlos de nuevo. Se ha escrito

¹⁵Fase I, II y III: tres estadios diferentes de ensayos clínicos realizados en humanos para poder poner el medicamento o proceso terapéutico en el mercado. En líneas generales, los ensayos en Fase I se realizan para demostrar la seguridad y tolerancia de una terapia; en Fase II se pretende demostrar que supone un beneficio para los pacientes; y en Fase III se compara con otro tratamiento existente o con el mejor conocido para demostrar que el nuevo es mejor.

y especulado mucho sobre cuál ha sido y será el impacto económico directo e indirecto derivado de la primera secuencia del genoma humano publicada. En este sentido, en esta área tecnológica también se han producido quizás demasiadas expectativas a corto plazo, no siempre bien fundamentadas, dado que, como ya se ha visto a lo largo de los capítulos anteriores, queda aún mucho trabajo por hacer para que realmente se pueda generar riqueza en su justa medida con todo este conocimiento.

Teniendo en cuenta los anteriores planteamientos, a lo largo de este capítulo vamos a revisar de una manera sucinta el mercado actual de productos que han surgido a partir de la secuenciación completa del genoma humano desde el año 2000 hasta la fecha, y vamos a aventurar también algunos de los que podrían ser futuros desarrollos comerciales. Este resumen requiere que dividamos los productos o desarrollos que se van a presentar en dos grandes áreas: la de los productos de diagnóstico y la de los productos terapéuticos.

Los productos de ambos tipos siguen procesos de comercialización con exigencias regulatorias muy distintas, que inciden drásticamente en los tiempos necesarios para llegar al mercado desde que la investigación científica produjo los resultados iniciales. Los sistemas o productos de diagnóstico llegarán al paciente en periodos no superiores a los dos años, mientras que los terapéuticos requerirán fácilmente tiempos superiores a los diez años, pues son necesarios ensayos de investigación preclínica o experimental, cuyos resultados deben ser aprobados por las autoridades competentes, para poder entrar en la etapa de ensayos clínicos con personas en distintas fases. Esta es la causa principal de que a continuación podamos ver ejemplos de productos de diagnóstico ya presentes en el mercado o muy cercanos a su lanzamiento, y de que, sin embargo, la mayoría de los pocos ejemplos que podamos incluir de productos terapéuticos se encontrarán en sus primeras etapas de investigación. Esta diferencia en los tiempos de desarrollo y en el mercado potencial, nos obliga a tratar de forma diferenciada algún producto que aparece solapado en ambas áreas. Un ejemplo, en el que estos productos se solapan claramente, es el mercado relativo a los servicios de I+D que se tratará de forma individualizada.

Figura 7.2. Bioeconomía del genoma humano.

Fuente: Elaboración propia.

En un reciente estudio que merece la pena leer, realizado por el *Battelle Memorial Institute* (*Economic Impact of the Human Genome Project, 2011*)¹⁶, se estima que el Proyecto Genoma Humano ha generado en Estados Unidos más de 600.000 millones de euros y más de 310.000 empleos. Aunque se trata de cálculos indirectos y estimaciones, y no todo el mundo está de acuerdo con estas cifras, constituyen un intento de aproximar la relación costes/beneficios de uno de los proyectos científicos más ambiciosos realizados por el hombre.

Por otra parte y para aproximarse al campo de la bioeconomía, conviene leer el informe *Bioeconomía 2030* de la OCDE¹⁷ en el que se cita expresamente el impacto que tendrá la genómica y, en particular, la genómica humana en la economía del siglo XXI. En este informe se define la bioeconomía como la contribución de la biotecnología a la producción económica, que en su opinión cuenta con varios elementos clave, de los que uno es, obviamente, el conocimiento en biotecnología al que contribuye muy significativamente el conocimiento del genoma humano. Otro elemento es la integración entre el conocimiento y las aplicaciones a partir de tecnologías genéricas que sirven para el desarrollo de productos

¹⁶ Battelle Memorial Institute (2011), *Economic impact of human genome project*. Battelle, Columbus.

¹⁷ Arundel A., Sawaya D. (2009), *The bioeconomy to 2030*. OCDE, París.

en las tres grandes áreas indicadas de aplicación de la biotecnología (salud, producción agrícola y ganadera, y procesos industriales). Según el informe, este elemento genera importantes economías de escala y de alcance (por ejemplo, la secuenciación del genoma, que se trata en este libro, y que sirve para múltiples aplicaciones, al igual que el desarrollo de la bioinformática).

A modo de resumen la Figura 7.2 muestra un escenario global en el que se mueve la bioeconomía que deriva de los conocimientos del genoma humano.

7_1 De visita por el mercado del diagnóstico genético

Las aplicaciones que pueden describirse dentro del mercado del diagnóstico genético son de distinto tipo como se verá a continuación, pero en su conjunto los analistas de mercado (*Global Genetic Testing Market Analysis, 2011*)¹⁸ han estimado que su volumen de negocio se acercó a los 1.150 millones de euros en 2010, lo que corresponde a un 15% del volumen total del mercado global del diagnóstico molecular. Hay que señalar aquí, aunque pueda parecer obvio, que no todo el diagnóstico molecular es diagnóstico genético, y aunque ambos contribuyen a diagnosticar la enfermedad, el análisis genético se realiza exclusivamente sobre los genes y el molecular engloba muchos otros parámetros bioquímicos y fisiológicos.

Se estima que el mercado del diagnóstico genético se incremente a un ritmo del 26% anual, para alcanzar en 2015 los 3.000 millones de euros. Se asume que se demandarán cada vez más los análisis prenatales y en recién nacidos, y las pruebas para enfermedades cada vez más **prevalentes** como Alzheimer, diabetes y distintos tipos de cáncer. Algunos analistas del mercado (*Genetic Testing Market and Forecast. Global Analysis 2010-2015*)¹⁹ elevan aún más estas cifras hasta los 7.500 millones de euros en 2015.

Entre los mayores proveedores mundiales de análisis genéticos, podemos encontrar a Abbott, Applied Biosystems, AutoGenomics, BioRad Laboratories, Celera Group, Clinical Data, Orchid Cellmark, PerkinElmer,

¹⁸ Renub Research (2011), *Global Genetic Testing Market Analysis*. Renub Research.

¹⁹ Renub Research (2011), *Genetic Testing Market and Forecast-Global Analysis 2010-2015*. Renub Research.

Quest Diagnostics y Roche. Es necesario señalar que este mercado es, en gran medida, nacional y local debido a las restricciones que para entrar en el mismo imponen a veces las normativas de cada país. En muchas ocasiones estos análisis diagnósticos se llevan a cabo en el entorno hospitalario y, por lo tanto, no se externalizan a las empresas del sector, ya que los hospitales realizan las pruebas en laboratorios propios. En este sentido, en nuestro sistema público de salud los hospitales intercambian frecuentemente las pruebas de sus propios servicios diagnósticos sin que realmente pueda contabilizarse el valor comercial de dichas actividades.

Por otro lado, hay que señalar que, aunque en la mayoría de los laboratorios privados las pruebas genéticas se realizan en coordinación y por encargo de los facultativos de los sistemas de salud públicos o privados, en algunos países se ofrecen test diagnósticos por Internet conocidos como "directo al consumidor" (*Direct to Consumers*, DCT). Estos diagnósticos que no van a asociados a la prescripción por ningún facultativo han generado numerosas controversias por el riesgo que conllevan de generar interpretaciones incorrectas de los resultados, al no estar supervisados por los especialistas y no disponer de consejo genético. Algunas de estas empresas que ofrecen y comercializan diagnósticos por Internet, también dan consejos sobre suplementos nutricionales basados en resultados de pruebas genéticas.

Entre las empresas que en Estados Unidos ofrecen por Internet las pruebas de susceptibilidad genética se incluyen 23andMe, deCODE Genetics, Navigenics, Orchid Cellmark, DNA Direct, Genova Diagnostics, GeneLink, Interleukin Genetics, Pathway Genomics Corporation y Market America. NuGenix es un ejemplo de una pequeña compañía formada por una alianza entre GeneLink y Garden State Nutritionals para el mercado de los suplementos nutricionales. En Canadá, la compañía HealthPricer Interactive (antes, One Person Health Sciences) funciona como un gran supermercado y comercializa pruebas genéticas junto con "vitaminas personalizadas". Una empresa del Reino Unido llamada Sciona comenzó a comercializar sus pruebas genéticas en las tiendas Body Shop en 2001, pero como resultado de una campaña de GeneWatch UK y de la Asociación

de Consumidores, estas pruebas fueron retiradas de las tiendas y sólo se comercializan a través de un pequeño número de clínicas privadas de medicina alternativa.

En 2008 se estimaba que el mercado mundial para las pruebas genéticas personales era de unos 560 millones de euros, para el que los analistas asumen un crecimiento del 20% anual. La proliferación de pruebas genéticas personales no reglamentadas sustenta el crecimiento de ese mercado. Hoy están disponibles más de mil pruebas genéticas personales diferentes, si bien la mayoría no están científicamente documentadas y pueden considerarse un engaño.

A continuación ofrecemos al lector algunos ejemplos de lo que se puede encontrar en este mercado para que saque sus propias conclusiones:

- La compañía G-Nostics (Reino Unido), que comercializa el NicoTest, alega que ha identificado un gen que determina la adicción a la nicotina. Aunque la asociación entre este gen y la adicción a la nicotina no se ha probado, la compañía hace propaganda sobre los beneficios de su prueba genética para dejar de fumar.
- La compañía Genelex realiza una prueba de ADN para identificar ocho variaciones genéticas con el objetivo de calcular la velocidad a la que el cuerpo metaboliza ciertos compuestos químicos, con la idea de que la información ayudará a su médico a determinar qué fármacos prescribir y en qué dosis, o cuáles evitar. Para que se puedan utilizar estos análisis no solo habría que suponer que el facultativo va a disponer de esta información sobre los fármacos sino que además se haya demostrado la implicación de estos genes en los efectos de los correspondientes fármacos.
- Cygene Direct le propone que explorará su ADN para predecir su potencial atlético y los riesgos de lesiones.
- Consumer Genetics determina la velocidad a la que su cuerpo metabolizará la cafeína, algo que casi todo el mundo sabe si después de tomar un café no le entra el sueño.
- GeneLink, busca en su ADN variaciones en genes relacionados con el envejecimiento de la piel y las arrugas.
- En el mundo de la nutrición, Market America asegura que sus pruebas de SNPs sirven para saber qué zonas

de tu cuerpo necesitan un apoyo especial y a partir de aquí recomienda unos complementos alimenticios.

- ▾ Salugen vende GenoTrim para perder peso después de haberle realizado su prueba genética GenoScore, que determina distintas mutaciones que podrían causar desequilibrios nutricionales.
- ▾ Por último, no deja de ser pintoresco que Scientific-Match ofrezca un servicio de citas prometiéndole encontrar la “química” con su pareja para aumentar las posibilidades de una vida sexual satisfactoria.

Por otro lado, una variante de este mercado de las pruebas genéticas DCT es la denominada “Genómica Recreativa” de la cual IBM y la National Geographic Society son el ejemplo de referencia con el “Proyecto Genográfico”. Estas empresas comercializan un tipo de test genético forense que se realiza para que las personas sepan quiénes son sus ancestros. Genetrack Biolabs tiene un proyecto que permite rastrear las raíces del apellidado.

a. Métodos de diagnóstico para confirmar enfermedades genéticas

Los productos y servicios de diagnóstico para confirmar la causa de una enfermedad que ya se manifiesta por otros síntomas se vienen desarrollando y comercializando desde mediados del siglo XX. Al principio, este diagnóstico se realizaba mediante pruebas bioquímicas pero poco a poco los análisis bioquímicos se van complementando con el diagnóstico genético en la década de los ochenta a medida que se desarrollan las técnicas de ingeniería genética, especialmente la PCR y la secuenciación, y comienzan a caracterizarse con cierta facilidad las variaciones en el ADN.

Desde el punto de vista estrictamente genético, en este mercado se ofrecen tanto los sistemas de diagnóstico para la determinación exclusiva de los polimorfismos más prevalentes en una enfermedad como la secuenciación parcial o completa de los genes implicados en dicha enfermedad, lo que permite la identificación de polimorfismos nuevos o menos prevalentes. Los costes y los tiempos de realización de ambas pruebas son diferentes, siendo los primeros más simples y baratos pero no siempre concluyentes.

Pedro y Antonio son dos médicos residentes de uno de los grandes hospitales de la provincia y están especializados en el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad conocida con el nombre de retinoblastoma. Tomando café durante un descanso de su actividad discuten sobre la importancia del diagnóstico genético en una enfermedad como ésta y sobre el ahorro de costes que supondría si su servicio de genética les facilitase de forma rutinaria este tipo de análisis.

El retinoblastoma es un tumor canceroso que se desarrolla en la retina del ojo y puede tener una componente hereditaria o no, ya que un 60% de los niños que lo padecen no presentan antecedentes familiares. Pedro comenta que cuando hay un componente hereditario se sabe que está implicado el gen RB1, en una variante recesiva que predispone al portador a sufrir la enfermedad, siendo necesaria la presencia de los dos alelos mutados o de uno mutado y otro inactivado. Cuando se diagnostica el retinoblastoma de base genética en un niño, se recomienda estudiar al círculo familiar para asegurarse de que no hay afectados por esta patología o que no tienen el cáncer en alguna otra parte del organismo. Las pruebas necesarias para realizar este estudio de presencia de cáncer son bastante costosas pues es necesario analizar la retina, requiriendo a veces anestesia general, ecografía de ojo, tomografía computerizada, resonancia magnética nuclear, o incluso análisis de sangre, punción lumbar o de médula ósea, etc.

Sin embargo, Antonio comenta que hace poco, el grupo de Sharon E. Plon del *Texas Children's Cancer Center* de Houston (Texas, Estados Unidos) demostró los beneficios que tiene, para el Hospital y los pacientes, estudiar genéticamente a los familiares de niños con retinoblastoma. De los 48 familiares a los que se analizó el gen RB1, se identificaron 6 con la variante mutada que predispone para la enfermedad, aunque no presentaban ninguna sintomatología clínica. Este análisis ha permitido ahorrar los gastos de toda la batería de estudios mencionados anteriormente en los 42 familiares restantes, a cambio del gasto más reducido de analizar el gen RB1 en todos ellos. Para hacerse una idea y aunque los costes son variables entre unos hospitales y otros, y entre unos países y otros, en Houston los gastos ascendieron a algo menos de 1.400 euros por la secuenciación del genoma de la persona afectada y de poco más de 250 euros por cada uno de los familiares, cuando cada evaluación no genética implicando anestesia habría costado unos 2.300 euros, debiendo realizar generalmente a un niño con riesgo unas ocho evaluaciones como esta durante el primer año y hasta 26 para cuando alcance la edad de seis años.

Terminado el café, Pedro y Antonio deciden que van a preparar una presentación de estos trabajos para que en la próxima reunión del departamento se discutan las ventajas de introducir estos análisis en los actuales protocolos de diagnóstico del hospital.

Este contenido está basado en N. Walsh (2011), "Genetic testing for eye tumor cuts surveillance costs" en *MedPage Today* (17 de noviembre de 2011).

En la actualidad se ofrecen más de 2.000 tipos diferentes de diagnósticos genéticos según la base de datos que se encuentra disponible en el NCBI (National Center for Biotechnology Information)²⁰. Según los datos que se recogen en su página web, el número de laboratorios que ofrecen pruebas genéticas se ha estabilizado en alrededor de 600, en tanto que el número de enfermedades diagnosticadas se ha incrementado notablemente a partir de principios de siglo, como cabría esperar del efecto positivo ejercido por la secuenciación del genoma humano.

b. Métodos de diagnóstico para predecir enfermedades genéticas

El diagnóstico genético predictivo o preventivo solo está claramente implantado en algunos sectores de la práctica sanitaria como es el diagnóstico prenatal o preimplantatorio. En el primero de los dos casos el mercado se encuentra en pleno desarrollo y son numerosos los laboratorios que ofrecen pruebas diagnósticas basadas en el uso del líquido amniótico para detectar posibles síndromes de consecuencias graves. Las pruebas genéticas son de diferentes tipos, como el análisis citogenético del cariotipo para detectar anomalías numéricas o estructurales de los cromosomas, el análisis de las aberraciones cromosómicas mediante PCR o la determinación de enfermedades hereditarias mediante secuenciación o genotipado. Ya se comentó anteriormente que se están empezando a comercializar pruebas de diagnóstico genético prenatal basadas en la detección de fragmentos de ADN procedentes del feto, circulando libres en la sangre de la madre.

El mercado del diagnóstico genético preimplantatorio se está desarrollando en paralelo al avance de las tecnologías de reproducción asistida. Los diagnósticos que se utilizan en este campo se realizan en las células extraídas de los embriones y son de dos tipos fundamentalmente. Por un lado, se analizan las aneuploidías en los cromosomas, esencialmente en 9 cromosomas (parejas números 13, 15, 16, 17, 18, 21, 22, y X e Y); y, por otro, se buscan mutaciones concretas que causan enfermedades hereditarias.

Aunque las enfermedades infecciosas tienen un componente ambiental muy claro, como es la presencia o

²⁰ www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genetests.

el contacto con el patógeno, no es menos cierto que en el desarrollo de la enfermedad puede influir el perfil genético del paciente. Así, el análisis del genoma del paciente puede proporcionar información genética muy útil para comprender por qué la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en unos pacientes produce SIDA de manera fulminante, con un deterioro de su sistema inmunitario muy pronunciado a los tres años (8% de los nuevos infectados), y en otros el desarrollo de la enfermedad es mucho más lento. El Institut de Recerca de la SIDA IrsiCaixa en Barcelona junto con el Hospital Universitario de Lausanne en Suiza, hicieron pública en el año 2011 una investigación por la que, analizando el genoma completo de pacientes infectados por VIH, han podido identificar seis genes implicados en la progresión rápida de la infección. La actividad de estos genes está relacionada con la activación del sistema inmunitario, lo que hace pensar que esta información debería servir para diseñar una vacuna contra la infección por el virus del SIDA que fuera capaz de alterar esos genes para estimular una respuesta inmune adecuada.

Por otra parte, no descubrimos nada nuevo cuando decimos que la obesidad tiene, además de distintas causas ambientales, un componente genético. En este sentido, en un estudio internacional publicado en 2011 en la revista *Nature Genetics*²¹, en el que han colaborado 72 instituciones científicas de diez países (entre las que está el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC), se estudiaron los genomas de más de 76.000 personas de todo el mundo con el fin de buscar variantes génicas asociadas con la cantidad de grasa corporal (tejido adiposo) del organismo. Entre otros resultados, el estudio permitió descubrir la existencia de una variante del gen IRS1, más prevalente en los hombres, que está asociada con una menor cantidad de grasa corporal, contribuyendo a una mayor delgadez, pero que también hace a sus portadores más susceptibles de padecer enfermedades metabólicas, como la diabetes tipo 2, y enfermedades cardiovasculares.

En las personas hay dos tipos de grasa: la grasa llamada subcutánea, que se acumula debajo de la piel, y la grasa llamada visceral, que rodea a órganos como el hígado, los riñones, el intestino o el estómago, y que

²¹Kilpeläinen, TO et al. (2011), "Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile". *Nature Genetics* 43:753-760.

es más nociva para el organismo. La enfermedad se produce cuando este tejido adiposo visceral supera unos niveles, y se liberan ácidos grasos a la circulación sanguínea que terminan acumulándose en el hígado y en otros órganos como el músculo o el corazón, pudiendo causar en este último caso problemas cardiovasculares. Si la situación empeorara, se podrían producir complicaciones metabólicas, como aparecen en ocasiones en los análisis bioquímicos de la sangre (subida de los niveles de glucosa o de triglicéridos). Las personas con la variante identificada del gen IRS1 tienen su capacidad de almacenar grasa subcutánea disminuida, por lo que esa grasa la almacenarán en las vísceras. Esto ocurre más a menudo en los hombres, al ser portadores de esta variante con mayor frecuencia, lo que justifica que sea más usual ver a hombres de apariencia delgada “luciendo” una barriga que parece exagerada (lo que vulgarmente se llama “barriga cervecera”). Conocer la presencia de esta variante génica en las personas con problemas de obesidad permitirá plantear una terapia mucho más adecuada y eficiente a lo que se ha venido haciendo hasta ahora, pero todavía falta más investigación para llegar a la aplicación clínica.

Como ejemplo de los avances que se están produciendo en el sector del diagnóstico predictivo puede tomarse el caso de la Enfermedad Inflamatoria de Bowel (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*). Se trata de un grupo de afecciones inflamatorias del colon y del intestino delgado, siendo las principales la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Desde el año 2006, se están buscando genes que pudieran estar implicados en estas enfermedades, y así se identificó el gen NOD2 y hasta 99 variantes de secuencias distribuidas a lo largo del genoma. En octubre de 2011 vio la luz una publicación en la revista *Nature Genetics*²², en la que se muestran los resultados de la secuenciación de un conjunto de 56 genes en 16.000 pacientes de colitis ulcerosa y en 12.000 pacientes con la enfermedad de Crohn, además de en 17.000 personas sanas analizadas como población control. Como conclusión de estos trabajos se han podido identificar variantes del gen NOD2 que multiplican por cuatro el riesgo de desarrollar la enfermedad de Crohn, así como variantes de otros genes que parecen tener un efecto protector con

²² Rivas, M.A. et al. (2011), “Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease”. *Nature Genetics* 43:1066-1073.

reducciones del riesgo de hasta el 30% respecto de las personas control.

Relacionado con el estudio de estas enfermedades inflamatorias IBDs, queremos señalar aquí y a modo de curiosidad, que la genómica bacteriana también está contribuyendo a conocer mejor el papel que el llamado **microbioma** (conjunto de microorganismos presentes en nuestro tracto intestinal, también llamado más antiguamente “flora intestinal” o microbiota intestinal) puede estar jugando a la hora de modificar el riesgo de padecer estas enfermedades. Gracias a los estudios del **metagenoma** intestinal (conjunto de los genomas de todos los microorganismos que integran el microbioma) se ha podido concluir que el microbioma se ve afectado por cambios en nuestra dieta, como por ejemplo, el incremento en fibra o la reducción de las grasas²³. Por ello, cada vez parece más evidente que tanto el genoma propio de cada persona, como el de los microorganismos que nos acompañan, en conjunción con la dieta, parecen ser factores predictivos del riesgo de padecer algún tipo de IBD, lo que permitirá abordar nuevas estrategias para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades.

Cada vez es más frecuente que cuando existen antecedentes familiares de alguna enfermedad genética los descendientes quieran conocer si han heredado los polimorfismos que les puedan hacer propensos a padecer esa enfermedad. En el caso de algunos cánceres, algunos servicios públicos ofrecen de forma gratuita estos análisis para los familiares²⁴. En estos casos, se ofrecen diagnósticos muy selectivos para uno o unos pocos genes.

Sin embargo, hoy en día y gracias al desarrollo de las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento es posible conocer los exomas o los genomas completos o parciales de las personas, y a través de este conocimiento predecir la probabilidad de padecer algunas enfermedades. Todavía no son muchos los laboratorios en el mundo que ofrecen estos servicios, pero cada día que pasa son más los que se añaden a la lista y cada vez son menores los costes de estos servicios. Entre las compañías que ofrecen la secuenciación del genoma humano completo se pueden citar a Complete Genomics y a BGI-Americas o su filial BGI-Europe y entre las compañías que ofrecen

²³Wu, G.D. *et al.* (2011), “Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes”. *Science*, 334:105-108.

²⁴Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en la Comunidad de Madrid, www.cnio.es/es/programas/prog504-1.asp.

el exoma humano completo se pueden mencionar DNA-Vision, Baseclear, BGI-Americas/BGI-Europe, Otogenetics, Beckmangenomics, Eurofins MWG Operon, Knome y Macrogen. El mercado actual ofrece la secuenciación del genoma humano completo a un coste de 15.000 euros y el exoma por 800 euros. Pero estos costes están bajando continuamente y es de esperar que en breve el precio de la secuencia de un genoma humano completo se establezca en una franja entre los 500 y 5.000 euros, dependiendo de los servicios adicionales que se ofrezcan con esos análisis.

Existen aún distintos problemas para que se puedan utilizar de manera predictiva las secuencias de los genomas o exomas completos. El primer problema es que se ha de manejar una gran cantidad de información que tiene que ser analizada de forma muy personalizada y, en gran medida, de manera manual por un especialista. Por otra parte, en muchas enfermedades aún no se dispone de la información necesaria para poder correlacionar los polimorfismos del genoma con una predicción de las mismas. En un gran número de casos se necesitan aún muchos estudios genéticos en cohortes de pacientes bien referenciadas para poder sacar conclusiones fiables. En cualquier caso, hay que considerar que la información que la persona obtiene mediante estos análisis se va revalorizando con el tiempo a medida que el conocimiento avanza y, por lo tanto, el genoma o el exoma completos requieren de un reanálisis continuado.

Para conseguir la caracterización total de los elementos del genoma humano, el *National Human Genome Research Institute (NHGRI)* puso en marcha en septiembre de 2003 un consorcio de investigación público denominado *ENCODE* (Enciclopedia de Elementos de ADN) para identificar todos los elementos funcionales en la secuencia del genoma humano²⁵. El Consorcio ENCODE está formado por un gran grupo de científicos de todo el mundo que utilizan una gran variedad de métodos experimentales para identificar y describir las regiones del genoma humano que son importantes en cuanto a su función. En 2007, el Instituto Wellcome Trust Sanger recibió una ayuda del NHGRI para financiar el subproyecto GENCODE²⁶ con el objetivo de anotar todas las funciones de genes humanos basándose en evidencias experimentales.

²⁵www.genome.gov/10005107.

²⁶www.encodegenes.org.

c. Métodos de análisis forense

Los análisis forenses basados en patrones genéticos se implantaron con anterioridad a la secuenciación del genoma humano y hoy en día no se han diseñado nuevos métodos basados en esa información. Hay muchas empresas que ofrecen estos servicios desde hace bastantes años, tanto para particulares, especialmente para temas de paternidad, como para pruebas judiciales en la identificación de cadáveres o para pruebas criminalísticas. Hoy en día las pruebas de paternidad se pueden encargar por Internet y no requieren de consejo genético.

Se estima que el mercado del análisis forense mueve en el mundo cifras superiores a los 11.000 millones de euros al año, con un crecimiento anual de un 10%. Este mercado es muy local, ya que habitualmente se acude a empresas regionales o como mucho de carácter nacional. En España hay bastantes empresas que realizan las pruebas de paternidad y de identificación, entre las que podemos citar a GENÓMICA, LabGenetics, CAGT, Cefegen, Ampligen, EsayDNA o DNA Solutions. El coste medio de una prueba de este tipo es de unos 200 euros.

7_2 Las medicinas que nos venden hoy y nos venderán mañana

En la práctica sanitaria, siempre ha sido necesario demostrar, antes de su implantación, que cualquier nuevo tratamiento conlleva alguna mejora con respecto a los tratamientos ya existentes, que puede ser tanto en la calidad para el beneficio del paciente como en un ahorro económico para beneficio del que tiene que pagarlo. En la crisis económico-financiera de finales de la década de 2000 y principio de la siguiente, la necesidad de realizar estudios de rentabilidad económico-sanitaria se hace imprescindible. Las entidades dedicadas a la salud están cada día exigiendo más y más este tipo de estudios, y es muy importante que la empresa tenga muy claro este aspecto desde el inicio de cualquier proyecto para el desarrollo de una terapia.

Las aplicaciones que pueden describirse dentro del mercado terapéutico y que se derivan directamente del conocimiento del genoma humano son de distinto tipo

Cada uno tiene una respuesta particular ante cada medicamento condicionada por el genoma propio

“Hoy me encuentro fatal”, le dice Almudena a su amiga Margarita. “Me acabo de tomar una pastilla que me recetó el médico para bajar la tensión y no sé qué me pasa, pero parece que me ha sentado mal”.

“Pues no sé chica, pero son las mismas que tomo yo, y a mí me van de maravilla”.

El caso es que Almudena decide volver al ambulatorio y preguntar a su médico. Este, después de tranquilizarla y hacerle unas preguntas, le explica que ha tenido una reacción adversa a esas pastillas. Le enseña el prospecto donde se detallan los efectos secundarios que pueden presentarse en algunas personas y que coinciden con sus síntomas. Además ya le advirtió que si notaba malestar volviese a la consulta. Almudena se enfada y le dice que entonces por qué le ha recetado esas pastillas, y que además por qué a ella le tienen que sentar mal si a su amiga le van muy bien. El médico le comenta que todas las personas no reaccionan igual a los mismos medicamentos porque todos los genomas no son idénticos y, por lo tanto, su metabolismo tampoco.

Desgraciadamente todos los medicamentos que se encuentran a nuestra disposición producen reacciones secundarias, pero a unas personas les afectan más que a otras y, hasta la fecha, la decisión de que el medicamento se use se ha basado en información estadística, de tal manera que si el medicamento solo le sienta mal a unos pocos, se hace un aviso y el medicamento se pone en uso.

Para su tranquilidad, le dice que acaba de salir un nuevo medicamento que viene acompañado de un diagnóstico genético previo, por el que podrá saber antes de tomarlo cómo le va a sentar, pero claro esto cuesta de momento un poco más. Almudena no se lo piensa y decide hacerse la prueba porque no quiere volver a sentirse fatal.

y entre ellas las principales son las que a continuación se describen:

a. Fármacos. Farmacogenómica

En lo que respecta al diseño de nuevos fármacos la secuenciación del genoma humano influye fundamentalmente de dos maneras, por un lado, permite encontrar

nuevas dianas terapéuticas a las que dirigir estos fármacos y, por otro lado, la farmacogenómica ayuda a establecer los mecanismos de actuación y a discriminar los posibles efectos secundarios del fármaco en función del perfil genético de los pacientes.

El primer medicamento derivado de la era genómica fue aprobado el día 9 de marzo de 2011 por la FDA (Food and Drug Administration), que es el organismo competente en los Estados Unidos para autorizar la comercialización de nuevos procesos terapéuticos y los ensayos clínicos necesarios. Este medicamento se llama Benlysta (Belimumab) y se trata de un anticuerpo monoclonal humano desarrollado por Glaxo SmithKline (GSK) y Human Genome Sciences para tratar el lupus eritematoso sistémico (LES).

Otros ejemplos de fármacos desarrollados con anterioridad a la secuenciación del genoma humano y que pueden considerarse como productos derivados de la investigación genómica son los anticuerpos monoclonales Herceptin (cáncer de mama), Avastin (cáncer de colon y pulmón) y Prolia (osteoporosis), y los fármacos químicos como Gleevec (varios tipos de cáncer), Tarceva (cáncer de pulmón), Vemurafenib (melanoma) y varios inhibidores de la catepsina K (osteoporosis).

Los estudios de farmacogenómica humana se llevan a cabo mediante el empleo de los chips de ADN humanos que comercializan varias empresas, siendo Afymetrix la pionera y la más significada entre ellas, la cual entre otros muchos chips comercializa el famoso GeneChip PrimeView para determinar la expresión de más de 36.000 transcritos en humanos. Entre sus competidores más importantes se encuentran otros proveedores de chips como Illumina, GE Healthcare, Applied Biosystems, Beckman Coulter, Eppendorf Biochip Systems y Agilent.

Hoy en día las empresas farmacéuticas desarrollan los ensayos clínicos de los nuevos fármacos utilizando estos chips de ADN para correlacionar posibles efectos secundarios de los fármacos en determinados pacientes. También se utilizan estos chips para detectar posibles efectos beneficiosos de un fármaco en pacientes concretos que responden mejor que otros al efecto del mismo. Con el tiempo y a través de estos ensayos, utilizando

la información obtenida y los perfiles genéticos de los pacientes, se podrá llegar a implantar una medicina personalizada para el tratamiento con algunos fármacos que posean efectos secundarios comprometedores para algunos pacientes, pero que al mismo tiempo confieran grandes beneficios para otros.

A modo de ejemplo, en la página web de la FDA²⁷, se puede consultar la lista de fármacos que poseen una etiqueta con información farmacogenómica para identificar personas que responden o no responden a los mismos. En este sitio web puede verse por ejemplo el caso del diazepam, una droga que se utiliza mucho en psiquiatría. Se sabe que la velocidad de metabolización del diazepam está afectada por las mutaciones en el **citocromo** CYP2C19. En este sentido, se han encontrado polimorfismos genéticos en la expresión del CYP2C19 en aproximadamente el 3-5% de la población de raza blanca y entre un 15-20% de los asiáticos, siendo estos individuos malos metabolizadores del diazepam. Por lo tanto, habrá que tener cuidado con las dosis a la hora de suministrar este medicamento a las personas que lo metabolicen peor para evitar efectos secundarios no deseados.

En estrecha relación con este tema y en conjunción con lo que se ha denominado medicina personalizada se encuentran los denominados **“diagnósticos de acompañamiento”** (*Companion Diagnostics*). El Vemurafenib (Zelboraf) es el primer medicamento aprobado por la FDA para las personas que presentan melanoma con la mutación BRAF-V600E. Por lo tanto, este medicamento solo debe utilizarse en pacientes cuyo melanoma porte esta mutación que puede detectarse mediante el kit de diagnóstico *Cobas 4800 BRAF Mutation Test*. Este kit de diagnóstico está basado en una prueba de PCR y ha sido aprobado por la FDA al mismo tiempo que el medicamento. De esta manera, antes de que el paciente afectado de melanoma pueda recibir el tratamiento con el Vemurafenib, deberá someterse a un diagnóstico genético con este kit para saber si porta la mutación BRAF-V600E.

Pero hay que señalar que antes de este caso, ya existían en el mercado otros diagnósticos de acompañamiento, pero que se aprobaron de forma independiente, para medicamentos como Herceptin (Genetech), Tarceva

²⁷ www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm.

(OSI Pharmaceuticals/Genetech), Iressa (Astra Zeneca) y Erbitux (Imclone/Bristol Myers Squibb). Por ejemplo, el análisis del oncogén K-ras se utiliza para predecir la respuesta al tratamiento con Erbitux y Vectibex (Amgen).

Parece que a la vista de las posibilidades que ofrece para el diagnóstico este nicho de mercado, algunas compañías como Celera, Dako, DxS y Epigenomics se están posicionando y especializando en su desarrollo. Este mercado del diagnóstico de acompañamiento es, sin duda, la antesala de la medicina personalizada, y en él se pueden encontrar reflejados al menos 7 actores diferentes, es decir, la compañía farmacéutica, la compañía que fabrica el test, el paciente, el médico, el pagador/administración/compañía de seguros, el laboratorio que realiza la prueba y las autoridades reguladoras. Todos ellos pueden encontrar distintos beneficios clínicos, económicos y sociales en la combinación del fármaco y el diagnóstico de acompañamiento.

Para entender mejor cómo pueden influir los estudios genéticos en el desarrollo de nuevos fármacos de amplio mercado, vamos a comentar un estudio genético reciente relacionado con la hipertensión. No es necesario detenernos en detalles para convencer al lector de la importancia que tiene la hipertensión sanguínea como problema de salud en nuestra sociedad. Los efectos que factores relacionados con la forma de vida, como la obesidad, el ejercicio o la cantidad de sal en la dieta, tienen en la presión sanguínea de las personas ya son bastante bien conocidos desde hace tiempo. En los últimos años y de forma complementaria, se ha empezado a conocer el papel que algunos genes pueden tener sobre esta constante tan importante para nuestra salud. Recientemente, se han publicado varios trabajos en esta línea, y a finales de 2011, un estudio en la revista *Nature Genetics*²⁸ realizado por investigadores de 24 países con datos de más de 200.000 personas, identificaba 16 zonas del genoma relacionadas con la presión sanguínea. El conocimiento de la base genética de la hipertensión nos permitirá conocer los procesos fisiológicos sobre los que podremos intervenir con fármacos mucho más dirigidos y eficientes que en la actualidad.

A veces los mercados pueden ser más reducidos, como es el caso de las enfermedades raras, pero si la

²⁸Kato, N. et al. (2011), "Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians". *Nature Genetics* 43:531-538.

genética puede brindar soluciones donde parece difícil encontrarlas, este puede ser el caso de la esclerosis múltiple (EM). Esta enfermedad consiste en una reducción paulatina de las capacidades motoras de la persona, debido a la pérdida de la lipoproteína mielina que, como una sustancia aislante, recubre los axones de las neuronas permitiendo o acelerando la conducción o impulso nervioso (eléctrico). Al dificultarse la conducción nerviosa por la reducción de la mielina, las capacidades del organismo dependientes de ella se van perdiendo. Es una enfermedad que actualmente no tiene terapia curativa, ni se conoce en profundidad su origen y causas, aunque la implicación de mecanismos autoinmunes parece bastante probable. Este desconocimiento ha llevado a diferentes científicos a investigar la posibilidad de una implicación de un grupo de genes en el desarrollo de esta enfermedad o al menos en favorecerla.

En el año 2011 se produjo un avance importante con el trabajo de investigación publicado en la revista *Nature*²⁹ y llevado a cabo por más de 250 investigadores de los consorcios International Multiple Sclerosis Genetics y Wellcome Trust Case Control, que estudiaron el ADN de casi 10.000 pacientes con esclerosis múltiple y lo compararon con el ADN de más de 17.000 personas sin la enfermedad. Con este trabajo confirmaron la implicación de 23 variantes génicas que ya habían sido descritas como relacionadas con la enfermedad, pero también encontraron 29 nuevas variantes claramente relacionadas y otras 5 que podrían tener alguna relación. Muchos de estos genes implicados en la enfermedad parecen tener un papel concreto en la regulación del sistema inmune, más concretamente en el desarrollo de los linfocitos T, reforzándose la idea de que esta enfermedad es, principalmente, un desorden autoinmune que tiene, como se ve, un componente genético. Conocer las causas exactas de la enfermedad abre una puerta de esperanza para posibles tratamientos.

b. Terapia génica

La terapia génica se encuentra aún en fase experimental y, por consiguiente, el conocimiento del genoma humano no ha servido aún para generar ningún medicamento

²⁹ The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (2011), "Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis". *Nature* 476:214-219.

o tratamiento terapéutico, pero sin duda está sirviendo para el desarrollo de las investigaciones en este campo. El único producto para terapia génica aprobado hasta la fecha es la Gendicina desarrollado por Shenzhen SiBiono Gene Technologies que se utiliza en China. Este producto es un adenovirus recombinante que porta el gen nativo de la proteína p53 y se utiliza para combatir el cáncer.

A pesar de que la terapia génica no se puede considerar, por el momento, un mercado rentable, en la página web www.genetherapynet.com pueden encontrarse referenciadas casi un centenar de empresas que se dedican a la terapia génica. Entre ellas destacan AnGes MG, Cell Genesys, GenVec, Genzyme Corporation, Introgen Therapeutics, Oxford BioMedica, Targeted Genetics, Transgene, Urigen Pharmaceuticals, Vical y la ya citada Shenzhen SiBiono GeneTech.

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia que en muchas ocasiones se diagnostica en el recién nacido, y se caracteriza por la aparición de infecciones graves, eczemas y disminución del número de plaquetas en sangre que se traduce en una mayor tendencia a las hemorragias. Esta enfermedad puede conducir a la muerte antes de la edad adulta, y parece que tiene una base genética, estando el gen detectado ligado al cromosoma X. La variante que causa la enfermedad debe estar en homocigosis para manifestarse al ser recesiva, y su diagnóstico se puede hacer en estadios prenatales, lo que en ocasiones permitirá adoptar algunas medidas preventivas en el parto. Hasta ahora, el tratamiento para su curación ha sido el trasplante de médula ósea o de células progenitoras de cordón umbilical. Sin embargo, desde hace años se venía pensando en corregir la variante del gen con terapia génica y recientemente la FDA ha autorizado un ensayo clínico de terapia génica al Children's Hospital Boston, junto con la empresa Fren Biotech Genethon, en el que se está investigando una solución para este síndrome. Este trabajo lo están haciendo en colaboración con el Dana-Farber Cancer Institute y la Harvard Medical School, quienes se encargan de la inserción del gen en las células de cada paciente. Es un reto complejo que ya está en marcha y

cuyo éxito podría facilitar una vía terapéutica importante para los pacientes afectados con este síndrome.

c. Terapia celular. Ingeniería tisular

Como sucede en el caso de la terapia génica, la terapia celular aún no se ha aprovechado del conocimiento de la secuencia del genoma humano, si bien en este caso sí que existen ya tratamientos terapéuticos basados en el uso de los cultivos celulares humanos. Especialmente se han desarrollado tratamientos de reposición de la piel en quemados, utilizando tejidos de piel expandida en cultivos *in vitro*.

En las bases de datos existen alrededor de 500 empresas trabajando en el campo de la terapia celular casi todas ellas de Estados Unidos. En Europa hay muy pocas compañías entre las que merece la pena destacar la belga TiGenix y la española Cellerix, que recientemente se han fusionado. Se trata de un mercado muy complicado y, así, Geron, la primera compañía que inició un ensayo de terapia celular con células madre embrionarias para curar los problemas neurológicos derivados de los traumatismos de la espina dorsal, cesó su actividad a finales de 2011.

Un mercado especial en este campo son los bancos privados de sangre de cordón umbilical. Estas empresas se han puesto de moda porque muchos padres quieren guardar la sangre recogida del cordón umbilical durante el parto, como una fuente de células madre para un posible uso de sus hijos en el caso de que sufran una enfermedad que requiera un implante de estas células madre. La verdadera utilidad de estos bancos privados para uso propio, en contraposición con la de los bancos públicos de sangre de cordón umbilical procedente de donantes altruistas y de existencia muy anterior a esta moda, se ha cuestionado tanto desde el punto de vista científico como ético. En España operan varias empresas de este tipo como Sevibe Cells, Stem Cell, Vidaplus, Secuvita, Ivida, Future Health, Crio-Cord, Bioteca, Celvitae, SSCB y Vidacord, aunque sus biobancos están localizados fuera de España dado que la legislación española no permite la existencia de estos depósitos privados.

7_3 La investigación como servicio

Este mercado en expansión en nuestro país puede ofrecer servicios de I+D en tres variantes de la actividad:

1. Desarrollo de proyectos de I+D

Ya se ha comentado a lo largo de este libro que, aunque conocemos la secuencia del genoma humano, aún no sabemos interpretar la funcionalidad de gran parte de ésta y mucho menos sabemos correlacionar todos los polimorfismos con los distintos fenotipos observables en la especie humana y, en particular, con muchas enfermedades. Por lo tanto, se necesita realizar aún mucho trabajo de investigación para descifrar todas estas incógnitas. Este trabajo de investigación se realiza mayoritariamente en las propias empresas implicadas en la comercialización de diagnósticos o fármacos y en los centros públicos de investigación. Sin embargo, también hay empresas que ofrecen servicios de investigación a la carta para estudiar aspectos concretos del genoma humano y esencialmente a modo de servicio para otras empresas que, o bien no pueden o bien no quieren realizar ellos la investigación. Ejemplos de estas empresas en España son NIMGenetics, Progenika, OWL Genomics, Secugen, Lifesequencing, Sistemas Genómicos y Neocodex.

2. Equipos y reactivos

Muchas empresas están desarrollando su negocio en el campo del diagnóstico genético a través de proporcionar equipos y reactivos para los laboratorios públicos o privados de diagnóstico e investigación.

En el campo de los instrumentos para diagnóstico genético basado en la secuenciación de ADN las principales empresas que están comercializando equipos son Illumina, Applied Biosystems (ahora Life Technologies), Roche y Pacific Biosciences. En el terreno de los equipos de PCR para genotipado son líderes empresas como Applied Biosystems, BioRad, Roche, Eppendorf o Agilent. En el genotipado por pirosecuenciación destaca Pyrosequencing AB.

Las principales empresas que proporcionan reactivos para el sector, son en gran medida las mismas

que proporcionan los equipos, ya que se produce en muchos casos una dependencia absoluta entre el uso de las máquinas y los reactivos a emplear. Algunos nombres de compañías importantes en este sector, además de las ya citadas, son Abbott Molecular Diagnostics, Celera, Genomic Health, Myriad Genetics, Gen-Probe, Siemens Healthcare, BioMerieux, Qiagen, Novartis, Becton Dickinson, Interleukin Genetics, Hologic/Third Wave Technologies y Decode, entre otras muchas.

3. Bioinformática

La informática aplicada al manejo de los datos relacionados con la secuencia del genoma humano ya sea en el campo de la genómica o de las otras tecnologías ómicas en general, es una herramienta fundamental para que la información pueda utilizarse de una manera amigable y rápida, permitiendo obtener conocimiento a partir de la misma. Hoy en día existen en Internet muchas aplicaciones gratuitas que permiten manejar los datos genéticos no sin cierta dificultad para los no especialistas. También existen empresas proveedoras de servicios informáticos expresamente dedicadas al genoma humano como por ejemplo Nexus Genomics, Knome, Synamatix, MGRC, BGI o IGA Technologies. En España existen un buen número de empresas que ofrecen servicios bioinformáticos como Integromics, Biomol, Era7, Celeromics o Noray Bioinformatics.



8_Hay que cumplir las normas



En este capítulo se trata de analizar la influencia política, social y ética que conlleva el desarrollo de las tecnologías asociadas al conocimiento de la secuencia del genoma humano. La adaptación del conocimiento a la sociedad mediante la asunción de nuevos principios éticos y normativas legales de diferentes tipos, es necesaria para que la bioeconomía ligada al genoma humano pueda desarrollarse plenamente.

Desde los orígenes del Proyecto Genoma Humano ya se asumió que se generarían numerosas cuestiones de tipo ético, legal y social, y por eso se creó el ELSI que es el Programa Ético, Legal y Social (*Ethical, Legal and Social Implications Research Program*) desarrollado en 1990 por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI, National Humane Genome Research Institute) de Estados Unidos. El ELSI juega un papel muy importante en el terreno de la discriminación genética, y desde el principio se tenía muy claro que era necesario evitar cualquier problema de este tipo. Un ejemplo interesante de discriminación genética sucedió en los Estados Unidos durante los años setenta, relacionado con una campaña que realizó el gobierno para detectar portadores del gen de la anemia falciforme, una enfermedad mortal que no tiene cura y que tiene una componente racial, pues aparece con mayor frecuencia en individuos de raza negra. El problema surgió al declararse obligatoria la detección de los portadores, ya que por no difundir una información adecuada a la población, la mayoría de las personas confundían a los portadores con los enfermos. En este caso informativo, las compañías de seguros y el mercado de trabajo comenzó a poner problemas a las personas portadoras.

Uno de los grandes avances en el terreno de los derechos humanos relacionados con nuestro genoma se produjo a finales del siglo XX. La UNESCO aprobó, el 11 de noviembre de 1997, en la 29ª edición de su Conferencia General, en su "Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos", el establecimiento de un equilibrio entre el respeto de los derechos y las libertades fundamentales y la necesidad de garantizar la libertad de la investigación. Esta Declaración se acompañó de una resolución de aplicación, en la que

se pedía a los Estados miembros que tomaran las medidas apropiadas para promover los principios enunciados en ella y favorecer así su aplicación. La Declaración está compuesta por 25 artículos que tienen que ver con: "La dignidad humana y el genoma humano"; "Los derechos de las personas interesadas"; "Las investigaciones sobre el genoma humano"; "Las condiciones del ejercicio de la actividad científica"; "La solidaridad y cooperación internacional"; "El fomento de los principios de la Declaración"; y "La aplicación de la Declaración".

En España también hemos avanzado mucho en este terreno y desde hace sólo unos años poseemos la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica que regula la realización de análisis genéticos humanos y el tratamiento de datos genéticos de carácter personal.

La ley obliga a que las investigaciones con muestras humanas se realicen en el marco del respeto a los derechos y libertades fundamentales, con garantías de confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos. Nadie será objeto de discriminación alguna a causa de sus características genéticas y no podrá discriminarse a una persona a causa de su negativa a someterse a un análisis genético. Se asegura la protección de los derechos de las personas en la realización de análisis genéticos y del tratamiento de datos genéticos de carácter personal en el ámbito sanitario. Los análisis genéticos se llevarán a cabo con criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad. Solamente podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético, cuando esté indicado, o en el caso del estudio de las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos y las interacciones genético-ambientales o para el estudio de las bases moleculares de las enfermedades. También se establecen en la ley los requisitos que deben cumplir las instituciones y las personas que realicen los análisis genéticos y traten o almacenen datos genéticos de carácter personal.

Un ejemplo interesante de iniciativa privada en el campo del derecho relativo al genoma humano tuvo lugar en el año 1993 cuando la Fundación BBV, la Diputación Foral de Vizcaya y la Universidad de Deusto, firmaron el Convenio de creación de la Cátedra de Derecho y Genoma Humano, al que se sumó en 1997 la Universidad del País Vasco. La Cátedra se creó con el objetivo de ser una estructura que propicie el análisis riguroso y con base multidisciplinar, de las implicaciones jurídicas de los avances en biología molecular, y, al mismo tiempo, difundir los frutos de su esfuerzo al servicio de la comunidad universitaria, profesionales de distintas áreas, y de la sociedad en general. Recientemente esta Cátedra ha editado la Enciclopedia de Bioderecho y Bioética que pretende sistematizar lo más significativo del pensamiento bioético y biojurídico, abordando los temas más polémicos y los conflictos emergentes.

Un tema que resulta muy polémico desde el punto de vista jurídico y ético son las "patentes de genes humanos". Esta cuestión surgió ya hace muchos años como consecuencia de la aparición de las técnicas de secuenciación de ADN que obviamente posibilitaban la secuenciación de genes humanos. Al principio, todo gen humano que se secuenciaba se pretendía patentar, pero pronto se pusieron límites a esta avalancha de solicitudes. Hoy en día los genes humanos se pueden patentar siempre que demuestren una utilidad, y así se pueden patentar genes humanos tanto para su uso en diagnóstico como para la producción de sustancias con actividad farmacológica. Hay que decir que los genes no humanos han sido también hasta la fecha objeto de patente por su interés económico, siempre que se demostrase su novedad y su utilidad, si bien han existido numerosas polémicas al respecto.

En el caso de los genes humanos parece más necesario aún si cabe compatibilizar la moralidad con el interés económico. Las empresas privadas necesitan obtener beneficios que compensen sus inversiones en investigación y, por ello, necesitan proteger mediante patentes sus desarrollos. Sin embargo, muchas personas piensan que las patentes impiden el desarrollo biotecnológico y que la información que se encuentra en los genes debería ser de acceso público.

La UNESCO considera que el genoma humano es patrimonio de la Humanidad y que debe quedar excluido de cualquier apropiación pública o privada. En Estados Unidos se asume que los genes no pueden clasificarse como materia exclusivamente humana, ya que los compartimos con otras especies, y consideran que no hay nada que choque contra los criterios de patentabilidad impuestos por su Oficina de Patentes (USPTO), por lo que nada impide proteger la información obtenida y conseguir un beneficio.

En Europa, las patentes biotecnológicas están reguladas por la Directiva 98/44. No se permite la patentabilidad de cualquier genoma humano individual completo, pero admite que se puedan patentar los genes humanos individualmente si han sido aislados. La directiva europea de patentes pretende solucionar los problemas estableciendo distintos niveles. Por un lado, tenemos los genes "tal y como se encuentran en la naturaleza", que actuarían como patrimonio común de la humanidad y a los que se debe proteger y, por otro lado, se encontrarían los genes "que han sido aislados de su medio natural por procedimientos técnicos", sobre los que sí podría implantarse una patente al haberse modificado su naturaleza a través del procedimiento técnico. Existen también algunas cláusulas de moralidad que permiten rechazar administrativa o jurisdiccionalmente determinadas solicitudes de patente.

Otra ley muy importante en España que tiene relación con el genoma humano es la Ley de Reproducción Asistida (Ley 14/2006). En esta ley se acepta que se pueda realizar un diagnóstico preimplantacional de los embriones cuando se trate de evitar enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal. La aplicación de las técnicas de diagnóstico preimplantacional en estos casos deberá comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Solamente se permite la selección genética de embriones de un sexo determinado cuando con ello se eviten las enfermedades ligadas al cromosoma sexual X como por ejemplo la hemofilia, la distrofia muscular de Duchenne o el síndrome del X Frágil. En agosto de 2008 nació la primera niña en

España seleccionada para no padecer este último síndrome. En diciembre de 2010, nació el primer niño español seleccionado para que no portase el gen BRCA1 que predispone a padecer cáncer de mama y ovario.

En esta ley se recoge además que podrá generarse un hijo sano (“bebé medicamento”) cuyos tejidos sean histocompatibles con los de su hermano enfermo para poder, en un futuro, curarlo mediante un trasplante. Es decir que se puede utilizar la fecundación *in vitro* en combinación con técnicas de diagnóstico preimplantacionales para la selección de embriones histocompatibles con fines terapéuticos para terceros, siempre que esté autorizado por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. En octubre de 2008 tuvo lugar en Sevilla el nacimiento del primer bebé seleccionado genéticamente, destinado a curar a su hermano que padecía una talasemia de tipo beta. Este bebé nació 8 años después de Adam Nash (Estados Unidos), el primer niño nacido en el mundo en el año 2000 con fines terapéuticos para curar a una hermana con anemia de Fanconi. Este caso fue similar al de Charlie Whitaker, que sufría de anemia de Diamond-Blackfan y sus padres querían tener un bebé de diseño para salvar su vida. Como se les negó el derecho a esta práctica de selección del embrión en el Reino Unido, se fueron a Estados Unidos donde nació en 2003 el hermano de Charlie y cuyas células madre del cordón umbilical se utilizaron para tratar a Charlie.

Es evidente que nuestra Ley de Reproducción Asistida y este tipo de prácticas genera bastante polémica y no todo el mundo las acepta, ni desde el punto de vista religioso, ni desde el punto de vista jurídico, pero no deja de ser hoy una práctica médica y una realidad social, con cerca ya de un centenar de casos, no solo en España, sino en otros países desarrollados, a la que la sociedad tendrá que habituarse, como en su día ocurrió con la fecundación *in vitro*. Una vez demostrada su eficacia es muy difícil que estas prácticas puedan derogarse o erradicarse de forma global porque siempre habrá algún país en donde se permitan.

9_Mirando al futuro



Predecir cuáles van a ser las consecuencias futuras que se deriven de la secuenciación del genoma humano no resulta fácil, sobre todo cuando se habían depositado tantas expectativas a principios del presente siglo y no son aparentemente tantos los resultados prácticos que se han obtenido en esta primera década. Sin embargo, si el lector ha llegado hasta este capítulo sin saltarse muchos de los capítulos anteriores, dispondrá de la información suficiente para adivinar que los cambios que se avecinan en la práctica de la medicina son enormes y que lo mejor está por llegar como anticipa un reciente editorial de la revista *Nature (Best is yet to come)*³⁰.

³⁰Editorial (2011), "Best is yet to come". *Nature* 470:140.

¿Nos dirá el estudio de nuestro genoma cuánto vamos a vivir?

"Marcos date prisa y termina el vaso de leche porque vamos a llegar tarde al cumpleaños de tu tatarabuelo".

La familia Gutiérrez se reúne hoy al completo para celebrar el 110 cumpleaños del tatarabuelo de Marcos. Cuando están a punto de soplar las velas de la tarta llaman al timbre y aparece Manuel, el geriatra de la familia, que viene con un montón de papeles en la mano y una sonrisa de oreja a oreja. Mientras se comen la tarta Manuel les reparte los papeles y les explica que son los resultados publicados del estudio genético en el que han participado muchos miembros de la familia Gutiérrez, y en especial el tatarabuelo, el bisabuelo, el abuelo y el padre de Marcos que han aportado una muestra de sus genomas. Como no saben mucho inglés y menos de genética, Manuel les dice que los Gutiérrez comparten algunas características genéticas comunes con otras personas tan longevas como ellos. El padre de Marcos que apenas tiene 25 años quiere saber si eso significa que él también va a celebrar su 110 cumpleaños. "Desde luego, todavía no sabemos muy bien qué papel juegan todos los marcadores genéticos que hemos observado para dar cuenta de esa longevidad excepcional de vuestra familia y de otros como vosotros, pero creemos que si te cuidas mucho, te alimentas adecuadamente y no te sometes a un estrés excesivo tienes muchas papeletas para cumplir esos años y quizás más". "Una pregunta más, ¿qué tienen que ver estos marcadores genéticos con ese test que anuncian para determinar la edad biológica?". "Pues de momento, no hemos encontrado una relación entre estos marcadores genéticos y la longitud de los telómeros, ya que parece que cuanto más cortos son nuestros telómeros más viejos somos. Ten en cuenta que todos estos estudios no han hecho más que empezar y aún nos queda mucho por aprender. De todas formas, recuerda que lo mejor para vivir más es llevar un estilo de vida saludable".

En el transcurso de estos 10 años nos hemos dado cuenta de que para que el conocimiento del genoma humano pueda traducirse en aplicaciones tangibles para los ciudadanos, se necesitan tres cosas fundamentales: la primera es tiempo, la segunda es una gran inversión en investigación, y la tercera, no menos importante, un cambio de política en los modelos de gestión de la medicina y de la salud pública en general.

Es evidente que aún no sabemos cómo correlacionar el genotipo y el fenotipo de un gran número de enfermedades multigénicas, pero no es menos evidente que la secuenciación masiva de los genomas humanos a precios razonables es una herramienta muy poderosa que abre unas perspectivas increíbles para poder abordar el problema con garantías de éxito, más aún cuando el trabajo se aborda en forma de consorcios multinacionales. Una prueba de ello es el consorcio ICGC (*International Cancer Genome Consortium*) en el que participa España, que se ha creado para entender las causas genéticas de 50 tipos diferentes de cáncer mediante la comparación de los genomas de cientos de pacientes y que está comenzando a dar sus frutos. Esta forma de trabajar parece la más apropiada para abordar tareas de gran magnitud en el menor tiempo posible. A medida que se disponga de cohortes de pacientes bien catalogados y se puedan secuenciar sus genomas, será posible establecer una relación más clara entre la enfermedad y el componente genético, si bien en muchos casos quedará aún por estudiar, definir y añadir el componente ambiental.

Los fármacos dirigidos contra dianas específicas derivadas del conocimiento del genoma humano están empezando a aparecer y prueba de ello es el medicamento Benlysta, recientemente aprobado para su uso clínico como se comentó anteriormente. Los fármacos necesitan de bastantes años para que se puedan poner en el mercado y muchos de ellos se quedan en el camino por muy acertada que sea la hipótesis de trabajo y muy evidente la diana terapéutica elegida para el ataque farmacológico. Una cosa es que sepamos sobre qué diana tenemos que actuar y otra muy distinta es que encontremos el fármaco adecuado que cumpla con todos los requerimientos para su aplicación clínica. Así que, en este territorio se necesitará aún bastante tiempo para que los fármacos postgenómicos acaparen el mercado.

En lo que sí se está notando cada día más el efecto de la secuenciación del genoma humano es en el etiquetado de los fármacos en cuanto a sus posibles efectos secundarios relacionados con el perfil genético del paciente. Cada vez es mayor la exigencia de las agencias reguladoras de los medicamentos para que se realicen los estudios farmacogenómicos y se puedan correlacionar los efectos positivos y negativos de los medicamentos y sus dosis con los perfiles genéticos de los enfermos. En este sentido, es necesario un cambio de actitud de los políticos a la hora de abordar la manera en la que se van a dispensar los medicamentos de una forma más personalizada. Es evidente que esto requerirá de un mayor esfuerzo económico, pues para que se pueda aplicar un programa de medicina personalizada no solo habrá que exigir más estudios a las empresas farmacéuticas sino que habrá que conocer los perfiles genéticos de los pacientes, y esto cuesta dinero y necesita de una buena organización. Si bien en esta línea argumental, hay que considerar que el coste añadido que supondría realizar el perfil genético se compensa con un tratamiento adecuado que evita riesgos y aumentará su eficacia. De esta manera se ahorraría mucho dinero a los gobiernos al reducir costes de la hospitalización y de tratamientos evitados por esta mayor eficiencia.

Al hilo de la argumentación anterior se puede fácilmente asumir que la secuenciación del genoma o del exoma de los individuos puede derivar en otro de los grandes retos de la medicina moderna que es la prevención de las enfermedades basadas en la medicina predictiva. Es cierto que para muchas enfermedades aún estamos lejos de poder predecir con una razonable fiabilidad lo que puede suceder en el futuro, pero a medida que se vayan secuenciando más genomas y se vayan relacionando los genotipos y los fenotipos asociados a las enfermedades, podremos hacer mejores predicciones. Las consecuencias sociales, éticas y legales de la aplicación de este tipo de medicina predictiva no se le escapan a nadie, y por eso, en este sector de la aplicación del genoma humano también es necesario que se tomen medidas de carácter político al mismo tiempo que se prosigue con la investigación.

Con escaso temor a equivocarnos creemos que el carné o DNI genético será en unos pocos años una realidad

social a la que tendremos que enfrentarnos porque mucha gente quiere saber, y al precio actual y, sobre todo, al menor precio futuro que tendrá la secuenciación del genoma humano, no será excesivamente gravoso conocer nuestro genoma, ya sea mediante un análisis costeado de forma privada o por el sector público.

Si bien en los casos anteriores el panorama parece abrirse a medio plazo, de lo que no cabe duda es que en lo concerniente al diagnóstico genético confirmatorio de las enfermedades ya tenemos delante de nosotros una realidad. Cada día son más y cada vez más baratos los test de diagnóstico genético que están en el mercado. Esencialmente, con el conocimiento que poseemos sobre los genes implicados en muchas enfermedades, hoy en día se puede realizar un análisis muy rápido para determinar de forma precisa el origen de las mismas. El problema fundamental para que estas tecnologías no se apliquen ya hoy a gran escala, es principalmente los todavía elevados costes de muchas de esas pruebas genéticas. Ahora bien, como los costes están bajando, los protocolos de diagnóstico que siguen los hospitales y los facultativos tendrán que adaptarse poco a poco para incluirlas en etapas cada vez más tempranas del diagnóstico, dado que podrían ahorrar mucho dinero a la sanidad, y sacrificios innecesarios a los pacientes, evitando perder un tiempo, en ocasiones precioso, antes de prescribir un tratamiento. En esto también tendrán que adaptarse las políticas sanitarias, aunque su coste para la sanidad pública y privada, en el sentido amplio del término, irá disminuyendo poco a poco en la medida en que el diagnóstico genético confirmatorio sea una práctica clínica cada vez más extendida.

Mientras estos desarrollos de diagnóstico genético predictivo o confirmatorio asociados a los sistemas de salud públicos o privados se van extendiendo, habrá que anticipar las regulaciones necesarias para abordar el efecto que tendrán las pruebas genéticas realizadas mediante los sistemas que se denominan DTC, directamente al consumidor. Particularmente alarmantes pueden ser los efectos causados por los “vendedores de humo” que actualmente ofrecen pruebas genéticas por Internet con escaso o nulo valor predictivo y, lo que es peor, sin el adecuado consejo genético.

Algunos desarrollos derivados del conocimiento del genoma humano necesitan aún mucho trabajo de

investigación, como son por ejemplo los campos de la epigenética y la nutrigenómica. Son ambos, sin duda, esenciales para nuestra salud, especialmente el segundo, pues cada vez resulta más evidente que uno de los elementos ambientales que más influye en el desarrollo de las enfermedades es nuestra alimentación. El avance más o menos rápido en estos campos está ligado a la inversión en I+D y al desarrollo de algunas nuevas tecnologías que faciliten el trabajo.

Para terminar este capítulo tenemos que hablar del futuro de la medicina en lo que concierne a las terapias avanzadas que se engloban dentro de la denominada medicina regenerativa (por ejemplo, terapia celular, ingeniería tisular) sin olvidar la terapia génica. El conocimiento del genoma va a permitir entender cómo se diferencian y se desarrollan las células humanas y, en especial, los distintos tipos de células madre que están en el origen de todas las células diferenciadas. A medida que sepamos manejar y entender cómo funcionan estas células podremos desarrollar tratamientos terapéuticos mucho más eficaces que los tratamientos farmacológicos actuales, en tanto que podremos resolver el problema en sus orígenes sustituyendo el tejido dañado por el sano.

Pero no nos engañemos, aunque algunas aplicaciones más sencillas ya se han puesto en práctica (por ejemplo, los cultivos de piel) y también es posible que pronto aparezcan algunas aplicaciones nuevas, aún queda mucho camino por recorrer hasta que todas las aplicaciones de la medicina regenerativa lleguen a todos los pacientes que las necesitan. Lo mismo le sucede a la terapia génica cuyo desarrollo sigue siendo incierto porque no se dispone aún de métodos suficientemente seguros y eficaces para llevarla a la práctica general.

A modo de corolario podemos afirmar que la secuenciación del genoma humano dará sus frutos de forma escalonada a lo largo de las dos próximas décadas en las que la medicina tendrá que adaptarse a una nueva realidad social y económica. Sin prisa pero sin pausas, habrá que poner las medidas necesarias para evitar que el enorme conocimiento que se va a generar en los próximos años, contribuya a aumentar las diferencias sociales entre quienes tengan acceso a una medicina más eficaz, preventiva y personalizada, y los que no puedan acceder a ella por razones económicas.

Glosario de términos



- Acetilación** Modificación química de una molécula mediante la unión de un grupo ácido acético.
- Ácidos nucleicos** ADN y ARN.
- ADN polimerasa** Enzima que copia el ADN.
- ADN** Polímero formado por deoxirribonucleótidos.
- Alelo** Cada una de las copias de un gen en un organismo diploide.
- Alogénica** Se aplica a los trasplantes de células entre organismos compatibles inmunológicamente.
- Aneuploidía** Variación en el número de cromosomas normales de un organismo.
- Antiparalela** Se dice de las dos hebras del ADN porque ambos polímeros se acoplan en direcciones estructuralmente contrarias.
- Autóloga** Se aplica a los autotrasplantes de células.
- Anucleada** Se dice de la célula que no tiene núcleo.
- Apoptosis** Muerte celular programada genéticamente
- Aptámeros** Oligonucleótidos de 70 a 100 bases que pueden adquirir estructuras tridimensionales que les permiten unirse de forma selectiva a diferentes sustancias.
- ARN** Polímero formado por ribonucleótidos.
- Autosómica** Se aplica a los cromosomas no sexuales.
- Biobanco** Depósito de material biológico.
- Biocompatibilidad** Se aplica a las sustancias o materiales que pueden compartir espacio con los seres vivos.
- Bioeconomía** Economía que se deriva del comercio con seres vivos o sustancias biológicas.
- Bioética** Se dice de la ética aplicada a la biotecnología.
- Bioinformática** Informática aplicada a los problemas biológicos.
- Biomarcador** Sustancia que sirve para detectar un proceso biológico.
- Biomaterial** Material derivado de los seres vivos.
- Bio-reactor** Reactor para realizar procesos con seres vivos o productos derivados de estos.
- Biosensor** Sensor que contiene un ser vivo o algún producto biológico.
- Cariotipo** Conjunto visible de los cromosomas de un organismo.
- Célula huésped** Célula receptora de un ADN recombinante.
- Célula madre** Célula que puede diferenciarse en distintos tipos de células. La más primaria es la célula madre embrionaria o totipotente.
- Célula somática** Célula adulta ya diferenciada que solo puede dividirse pero no diferenciarse en otras células diferentes.
- Centrómero** Estructura central de un cromosoma que se observa más compacta.
- Citocromo** Moléculas proteicas con un papel vital en el transporte de energía química en las células.
- Clonación** Proceso para producir un organismo recombinante.
- Clonal** Se aplica a la creación de copias idénticas ya sea de ADN, células u organismos.
- Codificante** Se dice del ADN que da origen a una proteína.
- Código genético** Tabla que relaciona los codones de tres nucleótidos con los aminoácidos que codifican.
- Codón** Conjunto de tres nucleótidos del ADN o mRNA que codifica un aminoácido.
- Complementaridad** Se dice de la propiedad que tienen las hebras del ADN para formar enlaces entre sí.

- Consejo genético** Asesoramiento proporcionado por un genetista sobre un diagnóstico genético.
- Cribado** Proceso de selección aplicado a la búsqueda de nuevos fármacos o de nuevos genes.
- Cromátidas** Cada uno de los cromosomas idénticos que se producen en la mitosis.
- Cromatina** Estructura fibrosa que forman el ADN y las proteínas dentro del núcleo en los estados previos a la división celular.
- Cromosoma** Elementos celulares que contienen cada una de las moléculas de ADN que constituyen un genoma unidas a algunas proteínas que le dan forma y estructura.
- Chip ADN** Dispositivo en el que se depositan fragmentos de ADN de forma ordenada.
- dADN** ADN de doble banda/cadena.
- Delección** Pérdida de uno o más nucleótidos en el ADN.
- Diplóide** Organismo que poseen dos juegos de cromosomas.
- Dominante** Se aplica a los polimorfismos alélicos o a los alelos que causan una variación en el fenotipo aunque estén en heterocigosis.
- Donante inmunológicamente compatible** Donante que posee unos antígenos leucocitarios (HLA) compatibles con el receptor. Los HLA son moléculas de la superficie de las células que aseguran la defensa frente a elementos externos por su capacidad de generar anticuerpos.
- Electroforesis** Procedimiento de separación de moléculas según su movilidad dentro de un campo eléctrico.
- Embrionaria** Se aplica a la célula del embrión y a las células de las primeras divisiones que pueden dar origen a un individuo completo de forma independiente.
- Nuclear** Extraer el núcleo de una célula.
- Epigenética** Genética que analiza las modificaciones químicas que sufre el ADN por metilaciones, acetilaciones, fosforilaciones, etc.
- Eucariota** Se dice de las células u organismos que poseen el ADN dentro de un núcleo.
- Exoma** Conjunto de todos los exones de un genoma.
- Exón** Fragmento de ADN que codifica una parte de proteína.
- Expresión génica** Proceso por el que los genes se transcriben a mRNA y posteriormente se traducen en una proteína.
- Farmacogenética** Disciplina científica o tecnológica que trata de correlacionar un gen o unos pocos genes con el efecto de un fármaco.
- Farmacogenómica** Disciplina científica o tecnológica que trata de correlacionar todos los genes de un genoma con el efecto de un fármaco.
- Fenotipo** Conjunto de marcadores o propiedades visibles de un organismo resultado de la interacción entre su genotipo y el ambiente.
- Fitoesteroles** Los fitoesteroles o esteroides de las plantas son esteroides naturales de origen vegetal, presentes en pequeñas cantidades en algunos alimentos como el aceite de girasol y la soja. Similares al colesterol animal y, en concentración adecuada, bloquean la absorción del colesterol a nivel intestinal.
- Fluoróforo (fluorocromo)** Componente o grupo funcional de una molécula que hace que dicha molécula sea fluorescente.
- Formulaciones galénicas** Distintas maneras en las que se prepara un fármaco para su administración.

- Fosforilación** Modificación química de una molécula mediante la unión de un fosfato.
- Gameto** Célula haploide resultante de la meiosis.
- Gen** Región del ADN que origina un ARN que cumple una función celular.
- Genética** Disciplina científica que estudia los genes.
- Genoma** Conjunto de cromosomas de un organismo.
- Genómica** Disciplina científica o tecnológica que analiza todo el genoma de un organismo.
- Genotipar** Procedimiento para establecer el genotipo.
- Genotipo** Conjunto de polimorfismos de un gen, de una región del genoma o del genoma completo de un organismo. Es equivalente al genoma individual y al perfil genético.
- Germinal** Se dice de las células reproductoras.
- Haploide** Se dice del organismo que posee un solo juego de cromosomas.
- Haploinsuficiencia** Una situación que se produce cuando la proteína producida por una sola copia de un gen normal, no es suficiente para garantizar una función normal.
- Haplotipo** Conjunto de polimorfismos que se encuentran cercanos en el cromosoma.
- Hematopoyéticas** Se refiere a la formación de las células de la sangre.
- Heterozigótico** Se aplica al individuo que posee los dos alelos de un gen diferentes.
- Histona** Proteína que se une al ADN en el cromosoma.
- Homocigótico** Se aplica al individuo que posee los dos alelos de un gen idénticos.
- Impronta genética** Los alelos de algunos genes pueden encontrarse marcados bioquímicamente (impronta) de forma diferente según procedan del padre o de la madre, y su funcionalidad (expresión) puede verse alterada por dicho marcaje.
- In silico** Estudio que se realiza mediante ordenador.
- In vitro** Estudio que se realiza en un tubo de ensayo con extractos celulares o con células, tejidos u órganos aislados.
- In vivo** Estudio que se realiza utilizando un ser vivo completo, y en general en sus condiciones de vida natural.
- Intrón** Fragmento de ADN que no codifica proteínas.
- Locus (Loci)** Denominación de una región de un cromosoma que se utiliza a efectos comparativos entre genomas.
- mARN** ARN que se produce mediante la transcripción de un gen.
- Medio de cultivo** Conjunto de sustancias nutritivas que sirven para hacer crecer las células en un bio-reactor.
- Meiosis** Proceso de división celular en el que cada célula hija recibe solo uno de la pareja de cromosomas.
- Metabolitos** Sustancias químicas que se producen por la actividad/metabolismo celular.
- Metabolómica** Disciplina científica o tecnológica que analiza el conjunto de todas las sustancias de bajo peso molecular o metabolitos que se producen en un ser vivo.
- Metilicación** Modificación química de una molécula mediante la unión de un metilo.
- Microbiota** Conjunto de microorganismo de un determinado nicho ecológico.

- Mitocondria** Orgánulo subcelular de las células eucariotas que está encargado de una parte del metabolismo energético y que posee un genoma propio.
- Mitosis** Proceso de división celular por el que cada célula hija hereda dos copias de cada cromosoma.
- Mononucleótido** Equivale a un nucleótido que forma el ADN o el ARN.
- Monosomía** Pérdida de uno de los cromosomas de la pareja en un organismo diploide.
- Multimérica** Se aplica a las moléculas formadas por la interacción de varias moléculas. Se aplica a proteínas formadas a su vez por varias proteínas.
- Múltiméricas** Se aplica a las proteínas constituidas por varias unidades.
- Multipotente** Se aplica a las células madre que pueden diferenciarse en un número limitado de tipos diferentes de células.
- Mutaciones dinámicas** Mutaciones producidas por incremento del número de repeticiones de un trinucleótido. Casos tipo son las mutaciones que causan la enfermedad de Huntington, el síndrome del X Frágil, la distrofia miotónica, la ataxia de Friedreich o la distrofia oculofaríngea.
- Nanomaterial** Material formado por estructuras moleculares en la escala de los nanómetros.
- Nanopartículas** Partículas pequeñas de tamaño en el rango de los nanómetros.
- Núcleo** Estructura subcelular que alberga el ADN de un organismo.
- Nutracéutico** Compuesto que tiene el doble efecto de alimentar y curar.
- Nutrigenómica** Disciplina científica o tecnológica que analiza los efectos de los alimentos sobre la expresión génica.
- OGM** Organismo genéticamente modificado mediante ingeniería genética.
- Oligonucleótido** Polímero formado por dos o más nucleótidos (dinucleótido, trinucleótido, etc.).
- P53** Factor de transcripción nuclear codificado en el gen del mismo nombre con actividad supresora de tumores e importante en el proceso de apoptosis celular, entre otros, presente en todas las células.
- PCR** Acrónimo de la tecnología basada en la reacción de la polimerasa en cadena.
- Perfil genético** Conjunto de polimorfismos que definen un individuo.
- Pluripotente** Se dice de las células madre de la blástula.
- Polímero** Sustancia química de gran tamaño constituida por las uniones sucesivas de una o varias moléculas que se repiten y que se denominan monómeros.
- Polimorfismo** Variación en la secuencia de ADN entre dos individuos.
- Poliploide** Se dice del organismo que posee varias copias de cada cromosoma (diploides, triploides, tetraploides, etc.).
- Prebiótico** Microorganismos que se ingieren para colonizar un determinado nicho y complementar la microbiota.
- Prebiótico** Sustancias que se ingieren para facilitar el desarrollo de la microbiota.
- Prevalencia** Frecuencia o proporción de individuos que presentan una característica determinada dentro de una población.

- Prevalerte** Se aplica al genotipo más frecuente en una determinada la población.
- Procariota** Se aplica a los organismos que no poseen núcleo para albergar sus cromosomas.
- Proteoma** Conjunto de proteínas de una célula o un organismo.
- Proteómica** Disciplina científica o tecnológica que analiza todas las proteínas de una célula u organismo.
- rARN** ARN que origina el ribosoma.
- Recesivo** Se aplica a los polimorfismos alélicos o a los alelos que no causan una variación en el fenotipo a menos que se encuentren en homocigosis.
- Recombinación** Proceso por el que dos fragmentos de ADN se fusionan para generar una nueva molécula de ADN. El proceso de recombinación puede realizarse *in vitro* o *in vivo*.
- Recombinante** Se aplica a la célula o al organismo que porta un ADN formado por recombinación.
- Replicación** Proceso por el que las dos hebras de ADN se copian.
- rtPCR (qPCR)** PCR en tiempo real (*real time* PCR, rtPCR) o PCR cuantitativa (*quantitative* PCR, qPCR). PCR que sirve para cuantificar el ADN o el ARN y donde la concentración se mide en tiempo real.
- sADN** ADN de una sola cadena.
- Secuenciación** Proceso por el que se determina el orden de los monómeros que constituyen un polímero (ADN, proteína, etc.).
- Secuenciador** Equipo para determinar la secuencia.
- SNP** Polimorfismo de nucleótido simple.
- Somática** e aplica a las células no reproductoras.
- Splicing** Ensamblaje del mRNA maduro. Mecanismo por el cual el mRNA se procesa para eliminar las regiones derivadas de los intrones y dar origen a un mRNA maduro listo para su traducción.
- tARN** ARN de transferencia que porta los distintos aminoácidos y que se utiliza para decodificar el mRNA.
- Tecnología del ADN recombinante** Conjunto de técnicas y herramientas de la ingeniería genética.
- Telómeros** Estructura repetitiva típica del ADN que poseen los extremos de los cromosomas eucariotas.
- Termociclador** Equipo para realizar la técnica de PCR.
- Totipotente** Se aplica a las células madre embrionarias porque pueden dar origen a todas las células diferentes de un individuo adulto.
- Traducción** Proceso por el que el mRNA se descodifica en una proteína.
- Transcripción** Proceso de copia del ADN en mRNA.
- Transcriptoma** Disciplina científica o tecnológica que analiza el conjunto de mRNAs sintetizados por una célula o un organismo.
- Transcriptómica** Metodología para analizar el transcriptoma.
- Transformación** Proceso por el cual se introduce un ADN recombinante en una célula huésped.
- Translocación** Proceso por el que una región de un cromosoma se cambia de sitio.
- Trisomía** Ganancia de una copia adicional en algún cromosoma de un organismo diploide.
- Xenotrasplante** Trasplante de células, tejidos u órganos entre dos especies diferentes.

Bibliografía



- Arundel, A. y Sawaya, D. (2009), *The bioeconomy to 2030*. OCDE, París.
- ASEBIO (2011), *Informe Anual 2010*. ASEBIO, Madrid.
- Auffray, C. (2004), *El genoma humano: una explicación para comprender, un ensayo para reflexionar*. Siglo XXI, Coyoacán.
- Avise, J. C. (2010), *Inside the Human Genome: A Case for Non-Intelligent Design*. Oxford University Press, Oxford.
- Baker, C. (1997), *Your genes, your choices: Exploring the issues raised by genetic research*. American Association for the Advancements of Sciences (AAAS), Washington.
- Battelle Memorial Institute (2011), *Economic impact of human genome project*. Battelle, Columbus.
- Becoteps (2011), *European bioeconomy in 2030*. www.becoteps.org.
- Cardona, L. (2002), *Genética: De Darwin al Genoma Humano*. Quintaesencia, Grupo Océano, Buenos Aires.
- Cotec (2006), *Biotecnología en la medicina del futuro*. Cotec, Madrid.
- Cherfas, J. (2003), *El genoma humano*. Planeta, Barcelona.
- Davies, K. (2001), *La conquista del genoma humano. Craig Venter, Francis Collins, James Watson y la historia del mayor descubrimiento científico de nuestra época*. Ediciones Paidós Ibérica, Barcelona.
- Dawkins, R. (2000), *El gen egoísta: Las bases biológicas de nuestra conducta*. Salvat Editores, Barcelona.
- Del Llano Señarís, J. et al. (2004), "Genoma y medicina". *Genoma España*. Madrid.
- Ernst & Young (2011), *Beyond Borders: Global Biotechnology Report 2011*. Ernst & Young.
- Garcés, F. y Ruiz, O. (2011), *Relevancia de la Biotecnología en España 2011*. Fundación Genoma España, Madrid.
- García-Albi, I. e Isamat, M. (2010), *¿Por qué mi hijo se parece a su abuela?* Debate, Madrid.
- Gary Pisano (2006), *Science business. The promise, the reality and the future of Biotech*. Harvard Business School Press, Boston.
- Griffiths, A. J. F.; Wessler, S.R.; Lewontin, R. C. y Carroll, S. B. (2008), *Genética*. McGraw-Hill, Madrid.

- HealthLeaders Media Breakthroughs (2010), *Breakthroughs: The impact of personalized medicine today*. HealthLeaders Media & PricewaterhouseCoopers, Danvers.
- Henderson, M. (2010), *50 Cosas que hay que saber sobre genética*. Ariel, Barcelona.
- Jones, S. y Van Loon, B. (2005), *Genética para todos*. Editorial Paidós, Barcelona.
- Klug, W. S.; Cummings, M. R. y Spencer, C. A. (2008), *Conceptos de Genética*. 8ª Edición. Pearson/Prentice Hall, New York.
- Lander, E. S. (2011), "Initial impact of the sequencing of the human genome". *Nature* 470:187-197.
- Lewin, B. (2008), *Genes IX*. 9ª Edición. McGraw-Hill, Madrid.
- Lewontin, R. (2002), *El sueño del genoma humano y otras ilusiones*. Editorial Paidós, Barcelona.
- Mogan, M. J. (2011), *A Brief (If Insular) History of the Human Genome Project*. *PloS Biology* 9, e1000601.
- Murgadas i Bardí, F. (2008), *Hello, Dolly!: Para entender: Las aplicaciones del genoma humano*. Narraciones Solaris, Octaedro, Barcelona.
- Oliva-Virgili, R. y Vidal-Tabeada, J. M. (2006), *Genoma humano: nuevos avances en investigación, diagnóstico y tratamiento*. Edicions Universitat Barcelona, Barcelona.
- PricewaterhouseCoopers (2009), *Diagnostics 2009: Moving towards personalized medicine*. PricewaterhouseCoopers, Danvers.
- PricewaterhouseCoopers (2009), *The new science of personalized medicine: Translating the promise into practice*. PricewaterhouseCoopers, Danvers.
- Renub Research (2011), *Global Genetic Testing Market Analysis*. Renub Research, Noida.
- Renub Research (2011), *Genetic Testing Market and Forecast-Global Analysis 2010-2015*. Renub Research, Noida.
- Romeo-Casabona, C. M. (2011), *Nuevos horizontes de la investigación genética*. Comares, Granada.
- Rueda, J. R. y Briones Pérez de la Blanca, E. (2002), *Servicios de diagnóstico genético para las enfermedades hereditarias en España*. JRC-IPTS, European Commission. Sevilla.

- Smith, M. (2011), *Investigating the Human Genome: Insights into Human Variation and Disease Susceptibility*. E-book. FT Press, Londres.
- Sturtevant, A. H. (2001), *A History of Genetics*. ESP Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Venter, C. (2008), *Una vida descodificada*. Espasa Calpe, Madrid.
- Watson, J. y Berry, A. (2003), *ADN. El secreto de la vida*. Taurus ediciones, Madrid.
- Wright-Gillham, N. (2011), *Genes, Chromosomes, and Disease: From Simple Traits, to Complex Traits, to Personalized Medicine*. E-book. FT Press, Londres.
- Yankovic-Nola, B. (2007), *El genoma humano al alcance de todos*. RIL Editores, Santiago de Chile.

Sitios web

- Artículos de biología y genética: www.suite101.net
- Base de datos de enfermedades hereditarias:
www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
- El Médico Interactivo: www.elmedicointeractivo.com
- Enciclopedia de bioderecho y bioética:
www.catedraderechoygenomahumano.es/enciclopedia-bioderecho-bioetica.asp
- Enfermedades raras: www.orpha.net
- ETC Group: www.etcgroup.org
- Genética: www.ucm.es/info/genetica/grupod
- Genetics Home Reference: ghr.nlm.nih.gov
- Genoma España: www.gen-es.es
- Historia de la genética:
<http://bioinformatica.uab.es/base/base.asp?sitio=cursogenetica&anar=lagenetica&item=breve>
- Historia de la genética:
<http://dna50anys.uab.es/dna50anys/imatges/Hitos.swf>
- Laboratorios de diagnóstico. www.eddnl.com
- Libros científicos on-line. ESP. Electronic Scholarly Publishing Project: www.esp.org
- Proyecto ENCODE: www.genome.gov/10005107.
- Pruebas genéticas: www.eurogentest.org
- Pruebas genéticas:
www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests

Pocket Innova

Gestión de la innovación

AUTOR: Juan Vicente García Manjón
ISBN: 978-84-9745-477-3

Gestión del conocimiento

AUTOR: Monserrat Santillán de la Peña
ISBN: 978-84-9745-481-0

Web 2.0

AUTOR: José Luis Marín de la Iglesia
ISBN: 978-84-9745-483-4

Biotecnología

AUTOR: Juan P. Duque
ISBN: 978-84-9745-485-8

Proveedores de conocimiento

AUTOR: Javier González Sabater
ISBN: 978-84-9745-489-6

Hazlo distinto

AUTOR: Santiago Sousa Carreira
ISBN: 978-84-9745-484-1

El ABC de la innovación

AUTORES: Juan Vicente García Manjón
Javier Alfonso Rodríguez Escobar
ISBN: 978-84-9745-492-6

Mercado Alternativo Bursátil

AUTORES: David Carro Meana
Paula Veloso Pereira
ISBN: 978-84-9745-559-6

La actitud innovadora

AUTOR: Antonio Flores
ISBN: 978-84-9745-360-8

Business Angels

AUTORES: Pablo Martínez García
José Gabriel García Ortega
ISBN: 978-84-9745-494-0

Equipos innovadores

AUTOR: Pablo Villanueva Alonso
ISBN: 978-84-9745-558-9

Los activos intangibles y sus retos

AUTOR: Borja Barrutieta
ISBN: 978-84-9745-486-5

Fiscalidad de la I+D+i

AUTOR: Felipe Alonso Murillo
ISBN: 978-84-9745-488-9

I+D+i en Europa

AUTOR: Manon van Leeuwen
ISBN: 978-84-9745-490-2

Start-ups

AUTOR: Isidre March
ISBN: 978-84-9745-458-2

Clusters

AUTOR: Javier García Díez
ISBN: 978-84-9745-572-5

Las 3R de su negocio

AUTOR: Fernando Sáenz-Marrero
ISBN: 978-84-9745-570-2

La empresa conectada

AUTOR: David Ruiz Uceta
ISBN: 978-84-9745-561-9

i-Economía

AUTORES: Javier García
Paco Prieto
Pablo Priesca
ISBN: 978-84-9745-582-4

Eco-innovación

AUTORES: Javier Carrillo
Pablo del Río
Totti Könnölä
ISBN: 978-84-9745-576-3

Web Semántica

AUTOR: Jose Emilio Labra Gayo
ISBN: 978-84-9745-571-8

Internet de los objetos

AUTORES: Juan Manuel Cueva Lovelle
Jordán Pascual Espada
Óscar Sanjuán Martínez
B. Cristina Pelayo García-Bustelo
ISBN: 978-84-9745-476-6

Liderazgo e innovación 2.0

AUTOR: Virginio Gallardo (Coord.)
ISBN: 978-84-9745-577-0

Para más información visite:

www.netbiblo.com



