



INVESTIGA I+D+i 2018/2019

GUÍA ESPECÍFICA DE TRABAJO SOBRE "DIAGNÓSTICO Y TERAPIA GÉNICA"

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

Octubre de 2018

Introducción

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

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

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

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

El proyecto genoma humano

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

La puesta de largo del Proyecto Genoma Humano se llevó a cabo el 26 de Junio del año 2.000 en la Casa Blanca, donde compareció el entonces presidente Bill Clinton, acompañado de los científicos Francis Collins, y Craig Venter, directores de los consorcios público y privado. Los resultados se publicaron simultáneamente (una cosa que ha ocurrido muy pocas veces) en las dos revistas científicas más importantes, Nature y Science. El proyecto genoma humano se completó aproximadamente en 10 años con un coste estimado de más de 2.000 millones de euros. Para ello fue necesaria la utilización de miles de secuenciadores automáticos que trabajaron día y noche en centros especializados. Este tipo de secuenciadores automáticos se siguen utilizando en la actualidad en las unidades de diagnóstico genético de todo el mundo para el estudio de genes y secuencias de ADN concretas.

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

Las nuevas tecnologías de secuenciación masiva

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

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

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

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

La medicina personalizada

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

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

Un campo en el que las técnicas de secuenciación masiva han resultado ser cruciales es en el campo de las enfermedades raras. En Europa se considera que una enfermedad es rara cuando afecta a 1 de cada 2.000 personas. Se calcula que existen alrededor de unas 7.000 enfermedades raras, por lo que aunque cada enfermedad rara afecta a un número pequeño de individuos, en conjunto las enfermedades raras afectan a un 7% de la población mundial. Muchas de estas enfermedades son de difícil diagnóstico y es aquí donde la secuenciación de los genomas de las personas afectadas está desempeñando un papel fundamental.

Se piensa que hoy en día hay todavía muchas enfermedades raras por descubrir. Para abordar este problema se han establecido consorcios internacionales para identificar estas enfermedades (por ejemplo, el consorcio denominado RD-Connect). También se han establecido proyectos para dar respuesta a los pacientes que no encuentran un diagnóstico definitivo de su enfermedad (por ejemplo UDNI, Undiagnosed Diseases Network International; SpainUDP, Programa español de casos de enfermedades raras sin diagnóstico). Todos estos programas y consorcios internacionales están contribuyendo a incrementar nuestro conocimiento sobre las bases moleculares de las enfermedades, y lo que es más importante, están contribuyendo a mejorar el diagnóstico de estos pacientes y en algunos casos identificar una cura para su enfermedad.

Un paso más allá: la terapia génica

Hace algo más de cinco décadas, una serie de científicos visionarios hipotetizaron que la manipulación genética con ADN exógeno podría ser un tratamiento efectivo para las enfermedades humanas hereditarias. De esta manera, la "terapia génica" ofrecería la posibilidad de curar una enfermedad con un único tratamiento. Aunque el viaje desde el concepto a su aplicación clínica ha sido largo y tortuoso, hoy en día la terapia génica ofrece tratamientos en múltiples campos de la medicina. La mayoría de los tratamientos son todavía experimentales y se están probando mediante ensayos clínicos en humanos (más de 2.000 ya realizados o en marcha). Unos pocos de estos tratamientos ya han sido aprobados por las agencias reguladoras como la FDA de los EEUU o la EMA europea, y se espera que en los próximos años la lista de medicamentos de terapia génica aprobados incremente sustancialmente. Dos ejemplos de estos tratamientos ya aprobados son el Strimvelis

(Glaxo Smith Kline) para el tratamiento de una grave inmunodeficiencia severa y el Kymriah (Novartis) para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica.

Existen básicamente dos tipos de terapia génica. El primero consiste en la introducción de una copia normal del gen alterado directamente en las células somáticas del individuo (a esto se denomina terapia génica in vivo). Para llevar a cabo esto, se utilizan principalmente virus que se inyectan directamente en un determinado órgano como el ojo y que son capaces de viajar hasta las células, entrar en ellas y depositar allí el gen normal. Este procedimiento, aunque aparentemente sencillo es muy complejo y no funciona en todas las situaciones. Esta estrategia está siendo utilizada para tratar enfermedades de la coagulación de la sangre, varios tipos de ceguera o enfermedades neuromusculares como el Parkinson o la atrofia muscular espinal.

El otro tipo de terapia génica consiste en el aislamiento de células del paciente, normalmente células de la sangre, que son manipuladas genéticamente en el laboratorio y después introducidas de nuevo en el individuo (a esto se conoce como terapia génica ex vivo). Este procedimiento ha resultado ser muy prometedor para el tratamiento de muchas enfermedades genéticas como inmunodeficiencias severas, anemia falciforme o beta-talasemias.

Uno de los campos donde la terapia génica ex vivo está siendo más exitosa es en el tratamiento de las leucemias, un tipo de cáncer que afecta a las células de la sangre. En este caso, se aíslan del paciente un determinado tipo de células del sistema inmune (los linfocitos T) y se manipulan genéticamente en el laboratorio para que expresen una proteína localizada en la membrana de la célula, que reconocerá las células leucémicas y las destruirá. Estas proteínas de la membrana de la célula se denominan CAR, del inglés Chimeric Antigen Receptors. Este es un tipo de la denominada inmunoterapia que está recabando resultados realmente impresionantes y que muy probablemente representará un antes y un después en el tratamiento de estos tipos de cánceres de la sangre.

La revolución CRISPR

Uno de los avances más apasionantes de los últimos años ha sido el descubrimiento de una nueva herramienta de manipulación genética que está llamada a revolucionar, no solo el mundo de la investigación biomédica, sino también el mundo de la medicina y en particular de la terapia génica. Se trata del sistema de edición génica CRISPR. Uno de los aspectos más llamativos de esta tecnología es que se basa en el descubrimiento de un sistema de defensa inmunitario primigenio presente en las bacterias para luchar contra los virus que las infectan. El primer gran descubrimiento de este sistema único en la naturaleza fue llevado a cabo por el científico español Francisco Mojica que a principios de los años 90 del siglo pasado estaba estudiando el ADN de las

bacterias que viven en las salinas de Santa Pola. Este descubrimiento sentó las bases para que apenas dos décadas después se establecieran los mecanismos y elementos básicos que definen esta herramienta.

Básicamente, este sistema de edición génica está formado por una molécula de ARN y una enzima capaz de cortar el ADN (esta enzima se denomina nucleasa y la más famosa es la nucleasa llamada Cas9). Así de simple. Lo impresionante de la tecnología, es que es posible dirigir la actividad nucleasa a casi cualquier zona del ADN son solo cambiar la secuencia del ARN que sirve como guía. El sistema es tan sencillo (y tan barato) que ha sido rápidamente incorporado a los laboratorios de investigación y abre un sinfín de oportunidades para la manipulación dirigida del ADN...

Implicaciones éticas

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

Por ejemplo, ¿Qué límites tendremos que poner a la generación de información genética?, ¿Quién podrá tener acceso a esta información?, ¿Modifica nuestra definición de enfermedad un mayor conocimiento sobre nuestra predisposición a desarrollar enfermedades?. ¿Es ético utilizar la información genética para, por ejemplo, elegir a la persona con la que queremos tener hijos, con el objeto de evitar enfermedades en los mismos?, ¿Qué límites impondremos a la terapia génica?, ¿Será lícito modificar genes para alterar nuestro aspecto físico?...

Estas y otras preguntas, que probablemente todavía no podemos imaginar, irán apareciendo a medida que sigamos avanzando en este apasionante campo de la genética y la aplicación de la terapia génica en el tratamiento de las enfermedades.

Posibles cuestiones y temas de discusión

- El desarrollo de la genética ha sido exponencial en los últimos años pero su incorporación a la clínica es desigual ¿Dónde crees que se encuentra España?
- Infórmate sobre una enfermedad rara. ¿Existe algún tipo de test genético para esa enfermedad? ¿Existe alguna terapia génica para tratarla?
- ¿Qué implicaciones éticas crees que tiene el desarrollo de la terapia génica? ¿Dónde pondrías el límite?
- Piensa en alguna enfermedad para la que te gustaría desarrollar una cura utilizando la terapia génica. Infórmate sobre los mecanismos moleculares y genes implicados y piensa como llevarías a cabo el desarrollo de la terapia

- Brade Runner, Gattaca, La isla. ¿Has visto alguna de estas películas de ciencia-ficción? ¿Qué opinas sobre ellas?

Documentación para consultar (solo a modo de guía)

Artículos de divulgación científica:

- El médico detective. Brendan Borrell. Revista Investigación y Ciencia: 432 - septiembre 2012
- Mutaciones silenciosas. Chamary, J. V. y Hurst, Laurence D. Revista Investigación y Ciencia: 395 - agosto 2009
- El genoma del cáncer. Collins, Francis S. Y Barker, Anna D. Revista Investigación y Ciencia: 368 - mayo 2007
- El genoma personalizado. Church, George M. Revista Investigación y Ciencia: 354 - marzo 2006
- Una nueva arma contra el cáncer. Poseqy, June, Levine. Investigación y Ciencia. Especial nº 36.
- Temas Investigación y Ciencia nº 59: ¿Qué es un gen? (Monográfico)
- Temas Investigación y Ciencia nº 38: Nueva Genética (Monográfico)
- Investigación y Ciencia. Especial nº 30: Edición genética CRISPR

Algunas monografías/blogs/artículos publicados en prensa digital (pero contrasta siempre la información y se crítico)

- https://elpais.com/tag/terapia_genica/a
- <https://elpais.com/tag/crispr/a/>
- https://elpais.com/tag/genoma_humano/a/
- El año en que la terapia génica llegó al mercado https://elpais.com/elpais/2017/12/21/ciencia/1513859506_288811.html
- Una terapia génica evita la enfermedad que obliga a recibir transfusiones sanguíneas de por vida https://elpais.com/elpais/2018/04/18/ciencia/1524073332_093232.html

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

- National Center for Biotechnology Information (Estados Unidos): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/>
- UCSC Genome Browser (Universidad de California, Estados Unidos): <https://genome-euro.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway?redirect=manual&source=genome.ucsc.edu>

- European Molecular Biology Laboratory – European Bioinformatics Institute – Wellcome Trust Sanger Institute: <https://www.ensembl.org/index.html>

Bases de datos sobre enfermedades y test genéticos:

- OMIM, base de datos de enfermedades hereditarias: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Orphanet, portal sobre enfermedades raras: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>
- Eurogentest, portal sobre test genéticos: <http://www.eurogentest.org/>

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

- Información sobre el Proyecto Genoma Humano, donde encontrarás múltiples videos y documentos sobre este proyecto internacional: <http://www.genome.gov/10001772>

Proyectos internacionales para descifrar “los genomas” del cáncer:

- CGAP (Cancer Genomic Anatomic Project): <http://cgap.nci.nih.gov/cgap.html>
- The International Cancer Genome Consortium <http://icgc.org/>

Proyectos de diagnóstico genético y enfermedades raras

- <https://rd-connect.eu/>
- <http://www.udninternational.org/home>
- <http://portal-spainudp.pre.isciii.es/>
- <http://www.genome.gov/27544402>

Échale un vistazo a estos videos sobre la tecnología de manipulación genética de moda CRISPR

- El científico español que descubrió el mecanismo biológico que está detrás de la tecnología CRISPR/Cas9 nos explica en que consiste <https://youtu.be/BiI9MBgsAA> ; <https://youtu.be/7pn-Nq8z7fo>

Videos divulgativos sobre la tecnología CRISPR y sus múltiples posibilidades de aplicación en medicina

- <https://youtu.be/ZoE-G7YPvZQ>
- <https://youtu.be/4YKfw2KZA5o>
- <https://youtu.be/Ft-160cAx38>
- <https://youtu.be/1BXYSGepx7Q> (TED)
- <https://youtu.be/TdBAHexVYzc> (TED)

