

Los secretos del genoma

Genome secrets

Xavier Estivill

El genoma es la tabla periódica de la biología sobre la cual vamos a conocer cómo funcionamos, qué riesgos tenemos para desarrollar enfermedades y cómo desarrollar las herramientas terapéuticas para combatirlas. Tal como expone el autor en este artículo, la medicina es la disciplina que va a obtener los principales avances y las principales ventajas del desciframiento del genoma.

The genome is a periodical table of biology that will inform us on how our bodies work, what are chances we have to develop certain illnesses and how to develop therapeutic tools to fight them. As the author describes, medicine is the discipline that will benefit from new and core advances resulting from deciphering the genome.

El genoma se lleva estudiando desde hace bastantes años. Podríamos decir que ha habido dos revoluciones genómicas. La primera, que comenzó hace 15 años, cuando se planteó el proyecto genoma y se empezó a trabajar sobre el mapa físico, los mapas genéticos, obteniéndose mapas muy completos que han contribuido a trazar los genes responsables de muchas enfermedades hereditarias. Y la segunda revolución genómica ha comenzado ahora con la aceleración del conocimiento de la secuencia del genoma; por ejemplo el pasado año se obtuvo la secuencia completa del cromosoma 22.

Así, con la conjunción de proyecto público y privado, seguramente será antes del 2003 cuando se obtenga la secuencia completa, pero de momento creo que lo que se ha conseguido ya es importante, porque permite investigaciones que hasta ahora no eran posibles.

La situación actual del genoma, independientemente de si hablamos del proyecto público o privado, se encuentra más o menos al 90% de un borrador en el que existen varios cromosomas completos. Se está avanzando de un modo muy rápido y quizás un gran motivo del avance, aparte del tecnológico, con sistemas de secuenciación de alta capacidad, ha sido la irrupción en la carrera del desciframiento por parte de Celera Genomics; Craig Venter vio la importancia que tenía obtener una estrategia rápida para avanzar en ese sentido. Podríamos comparar la secuenciación de lo que sería el proyecto público y el privado con la estrategia de la tortuga comparada con la liebre. En realidad, los productos finales son los mismos, pero es importante señalar que con el proyecto público se ha obtenido una serie de resultados que han sido fundamentales para conocer los genes responsables de las enfermedades hereditarias y que han proporcionado unas herramientas fundamentales.

La medicina, del arte a la ciencia

En medicina todavía queda mucho por saber. Durante mucho tiempo ha sido más un arte que una ciencia, basada más en la experiencia clínica y el saber de internistas, especialistas y la prescripción de medicamentos que en la vertiente empírica. Se ha de producir el salto de la *medicina-arte* a la *medicina-ciencia* para que todos podamos conocer realmente las causas moleculares, bioquímicas y celulares de las enfermedades, y así poder encontrar herramientas que nos permitan tratamientos específicos. Y este salto vendrá del Proyecto Genoma, pero no podemos olvidar que después de este salto hemos de volver igualmente al paciente, porque no tratamos enfermedades, tratamos pacientes y seguiremos utilizando la medicina como un arte, pero con una base científica mucho más completa.

La medicina genómica, que surge fundamentada en el conocimiento del genoma, nos va a proporcionar información sobre la biología de cómo funcionamos, y podremos relacionar gen con proteína y función. Se podrán realizar estudios epidemiológicos con base de conocimiento genético, relacionando la interacción entre gen y ambiente, muy importante para las enfermedades comunes. Además podremos comenzar a utilizar los medicamentos de manera más racional, conociendo las interacciones entre gen y medicamento, y conocer la variabilidad individual en la respuesta de metabolización. Ello nos llevaría a disponer de herramientas para prevenir, diagnosticar, tratar y eventualmente curar las enfermedades.

Pero, ¿cuándo van a llegar esos avances? Cada vez que aparece un gen se comenta que ya tendremos

un tratamiento para esta enfermedad; y muy a menudo los periodistas quieren dar la noticia de que algo cambia, cuando lo que cambia fundamentalmente es el conocimiento.

Legislar, un objetivo para la próxima década

Seguramente en los próximos 10 años surgirán avances en el diagnóstico de muchas enfermedades. Así, por ejemplo, el diagnóstico prenatal estará accesible para la mayoría de enfermedades hereditarias, al menos las más frecuentes; y podremos reducir el riesgo de algunas enfermedades comunes en base al conocimiento genético.

Durante la próxima década será importante que nos preparemos para legislar, para debatir y obtener fórmulas que eviten la discriminación de las personas sobre la base de su genoma. Hasta hoy se ha avanzado en el conocimiento de la mayoría de las enfermedades hereditarias. De éstas ya se han identificado los genes, y se realiza no sólo diagnóstico y prevención sino también una investigación profunda buscando modos de combatirlas y tratarlas que van desde el desarrollo de medicamentos a buscar formas de corrección génica de las mismas. Esto, que parecía un sueño ha ido surgiendo progresivamente durante los últimos 10 o 15 años, desde la primera revolución genómica. Para llegar hasta este punto hemos utilizado información sobre las familias en las que ha habido genes que tenían una penetrancia importante y hemos podido «mapearlo» en una región determinada de un cromosoma para buscar cuáles eran los fragmentos que llevaban información y poder determinar el mapa de transcripción. En esa parte, en ese sólo 3 % que es codificante de nuestro genoma, identificar el gen importante y qué mutación contiene puede ayudar a entender una determinada enfermedad. Por ejemplo, el caso de la sordera: hace sólo cuatro años no teníamos casi información y hoy en día hay más de 50 genes, o localizadores identificados en el genoma, que nos permiten conocer algo más sobre la biología de la sordera, disponer de herramientas para el diagnóstico y, en algunos casos, para la prevención. A raíz del conocimiento del genoma se han identificado más de 120 genes como responsables de la sordera. Es decir, se han alcanzado grandes avances, pero ello acarrea problemas porque el análisis específico de cada uno de los genes implicados no es simple, sino más bien todo lo contrario. En ocasiones, traducir esa información en prevención para los pacientes y ayuda para las familias es una tarea difícil. Por ejemplo, la patología de la ceguera por problemas de retina, la retinosis pigmentaria, nos ofrece una idea de qué complejidad tiene un tema que aparentemente puede parecer tan simple.

Detrás de un diagnóstico genético hay una preocupación sobre el pasado, presente y futuro de cada persona en cada familia y un «chaparrón» sobre la persona afectada. Sin duda alguna, la confidencialidad es muy importante, y en este punto surge el concepto de *genética clínica*. Esta genética, que constituye una especialidad en muchos países europeos pero no en España, es importante para poder tratar bien a los pacientes.

En definitiva, en los próximos diez años tendremos a nuestra disposición muchas herramientas para el diagnóstico, pero en los próximos 20 años éstas se extenderán a las enfermedades que afectan a la mayoría de la población.

En mi opinión, el gran avance se producirá en el tratamiento de las enfermedades, ya que dispondremos de herramientas mucho más específicas y que serán muy útiles, incluyendo la terapia génica. La información del genoma para las enfermedades monogénicas permitirá conocer la causa y determinar el defecto específico; y a partir de la información obtenida podremos extraer las herramientas para tratarlas. Con las enfermedades complejas sucederá lo mismo, ahí no hablamos de la causa, sino de la *susceptibilidad*, es decir un riesgo mayor que el de la población general a desarrollar una enfermedad. Por otra parte, el conocimiento de los genes, desde el punto de vista del diagnóstico, abre unas vías al tratamiento y al concepto de *farmacogenómica*, es decir, emplear el conocimiento del genoma para desarrollar nuevos medicamentos y darles el mejor uso posible.

En el caso de fibrosis quística, el gen ha sido identificado hace más de diez años pero todavía no se tienen las herramientas adecuadas. La investigación básica realizada sobre esta enfermedad, a partir del conocimiento del gen, ha sido tan importante que ha permitido conocer mucho mejor la biología celular y molecular, así como la bioquímica de la fibrosis quística. En el momento actual se vislumbra una serie de tratamientos que actuarán a distintos niveles y abriendo vías de esperanza importantes. Pero la terapia génica es una disciplina nueva que necesita mucho tiempo e investigación para poder llegar a triunfar.

La segunda revolución genómica: las enfermedades comunes

El gran reto de la segunda revolución genómica serán las enfermedades comunes que afectan al hombre, entre ellas: diabetes, asma, psoriasis, hipertensión o enfermedades psiquiátricas. Se piensa que la combinación de variantes de genes de nuestro genoma va a ser responsable del desarrollo de estas enfermedades o que va a haber otro tipo de mutaciones que todavía no conocemos y que seguramente esas secuencias no codificantes del genoma serán claves en el desarrollo de estas patologías. Al conocer estas variantes, y el tipo de mutaciones, seremos capaces de entender mejor las proteínas que están implicadas en tales enfermedades, la biología celular de las mismas y es de esperar que se puedan desarrollar medicamentos para el tratamiento.

Con el conocimiento del genoma humano una de las áreas importantes será el desarrollo de nuevos medicamentos. En la actualidad, hay centenares de productos que esperan ser probados en muchísimos laboratorios farmacéuticos y la información del genoma permite utilizar equipos que, de forma masiva, están testando cada día decenas de miles de compuestos para una serie de enfermedades, o para una serie de funciones biológicas determinadas. Y es que la farmacogenómica, no sólo es el desarrollo de nuevos fármacos, sino también la utilización de los fármacos de forma eficaz. Se sabe que existen una serie de variantes en cada persona que provocan que unos medicamentos sean más eficaces en unos o que tengan efectos adversos en otros. En este sentido, las compañías farmacéuticas trabajan en investigación, en ensayos clínicos en distintas fases para determinar esas variantes y así poder predecir la eficacia y los efectos adversos de los medicamentos; y también se habla de microchips para el diagnóstico y para evaluar la respuesta a distintas enfermedades.

Por lo que respecta a la terapia génica, con ella pretendemos corregir específicamente unas células determinadas que están enfermas introduciendo los genes en el lugar adecuado, para que se expresen correctamente. Pero, para llegar hasta ese punto, debemos desarrollar protocolos clínicos que permitan que la terapia génica, el corregir un defecto genético, sea eficaz y exitoso; por ejemplo, el caso de algunas enfermedades que afectan al sistema inmunológico que se están tratando con células pluripotenciales a nivel de médula ósea. Existe una gran experiencia sobre la inmunología y la hematología ya acumulada durante muchos años, de conocimiento de leucemias, linfomas y del sistema inmunológico, y esperamos que eso se pueda traducir en el futuro en otras patologías.

Camino del año 2030: el debate social

Seguramente la medicina genómica va a inundar todas las ramas de la medicina, especialmente la preventiva. En un futuro próximo se habrán conseguido más conocimientos sobre la célula humana, sus funciones, su bioquímica y su fisiología. Hoy en día, ya conocemos los genomas de otros organismos, y en el futuro, seguro que no seremos inmortales, pero la esperanza de vida será más elevada que en la actualidad. Además, el poder de la técnica nos va a permitir, o va a provocar, que exista un importante debate tecnológico, un debate social sobre cómo emplear esa tecnología para el avance y la salud de las personas.

Ante la enfermedad ya no está sólo el papel del médico, sino también el del conocimiento de la fisiología, la bioquímica, la genética y la vía informática. Ésta última será una de las fundamentales a la hora de desgajar la información del genoma y para la cual todavía no disponemos de suficientes datos.

Es muy importante el conocimiento de otros genomas, ya que podemos valorar los genes que están en otros organismos, manipularlos y extraer información que permita desarrollar herramientas terapéuticas de prevención.

Pero, ¿cuál es el entendimiento o comprensión que tienen los políticos sobre la investigación genética? Muchas veces hay lo que se podría describir como una cierta «miopía». En algunos países, en los que ha habido Proyecto Genoma desde la cartera del Ministerio de Investigación, no hay una visión clara de la importancia que tiene el genoma humano para la medicina; pero mientras en algunos países ha habido «miopes» en otros podríamos decir que ha habido «sordos» o «disléxicos». En este país todavía no tenemos una decisión importante o hacia dónde vamos en este sentido. El Proyecto Genoma Humano es un proyecto de 6000 millones de nucleótidos, pero es importante

que sea un proyecto para los 6000 millones de habitantes que pueblan el planeta. En mi opinión es labor de científicos, sociedad e instituciones, conseguir que traslademos toda esa información en ventajas para los pacientes, porque lo que queremos es que toda esta información sirva para luchar contra las enfermedades y no contra los pacientes, que sirva para ayudar a las personas a superar las dificultades que tienen y no para discriminarlas.

Xavier Estivill

Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona, y en Ciencias por la Universidad de Londres. Es director del Centro de Genética Médica y Molecular del IRO (Institut de Recerca Oncològica) y dirige un equipo con más de 50 investigadores que trabajan en el campo de Genética Médica y Molecular, uniendo la investigación genética con las aplicaciones clínicas. Sus proyectos más recientes están relacionados con las enfermedades complejas (multifactoriales), en especial con la sordera hereditaria, los déficits intelectuales y enfermedades psiquiátricas. Ha publicado más de 270 artículos en revistas científicas internacionales. Los trabajos realizados por su equipo han obtenido numerosos premios entre otros el Premio de Investigación Reina Sofía, el Patronato de Prevención de la Minusvalía (1998), el Premio Ciència i Ciutat de Barcelona, el Premio Severo Ochoa de Investigación Biomédica (1995), la Medalla Narcís Monturiol (1996) y el Premi d'Honor Ciutat de l'Hospitalet (1996).

estivill@iro.es