

## Las consecuencias del Proyecto Genoma: un cambio en la concepción de la enfermedad

### *The consequences of the Genoma Project: a change in the conception of disease*

J. García-Foncillas\*

El proyecto genoma liderado por Craig Venter (Celera, *Applied Biosystems*) y Francis Collins (*National Human Genome Research Institute*) ha contado con múltiples equipos de distintos países trabajando en aspectos muy diversos desde la secuenciación hasta la bioinformática. Una de las personas más implicadas en el mismo desde el origen de la concepción del propio proyecto lo constituye el Profesor Santiago Grisolia. A partir del punto final de este proceso se abre una nueva singladura que corresponde a la caracterización de los elementos encontrados en dicho proyecto, son los genes. Una parte de estas unidades o genes se encuentran definidos y perfectamente estudiados. Sin embargo, todavía quedan muchos de los cuales se desconoce la proteína que codifican, su estructura, función, localización celular, relación con posibles enfermedades e interacción con otros sistemas celulares. El interés en esta investigación no es estrictamente académico ya que detrás de muchas de estas unidades puede encontrarse respuesta para la etiopatogenia de algunas enfermedades, razones para entender la respuesta de un proceso mórbido a un tratamiento o bien mecanismos que nos permitan controlar resortes de la célula fundamentales para su diferenciación o especialización. Una parte muy considerable de este desarrollo se está realizando mediante la aplicación de modelos de bioinformática que permiten evaluar la posible estructura tridimensional de la proteína y su interacción con otras proteínas así como con el ADN u otros ácidos nucleicos. Los grandes centros de supercomputación como el *Supercomputer Center* de la Universidad de California en San Diego están dedicando casi todos sus esfuerzos en esta línea en proyectos

\* Director del Laboratorio de Biotecnología. Área de Terapia Celular, Departamento de Oncología. Clínica Universitaria, Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

conjuntos de colaboración con grandes multinacionales farmacéuticas así como con los más importantes centros de investigación del país.

La primera repercusión del conocimiento del proyecto genoma viene dada por la posibilidad de ir definiendo los potenciales genes que pueden subyacer en la predisposición hereditaria a desarrollar determinadas enfermedades. De esta forma, podemos contemplar cómo en determinados núcleos familiares con una elevada incidencia en una patología concreta existe una alteración en el código genético que desencadena esa alta prevalencia de enfermedad. De algunas patologías en cáncer, enfermedades neurodegenerativas o procesos cardiovasculares empezamos a saber qué genes pueden subyacer en dichas situaciones de susceptibilidad genética; sin embargo, quedan muchas patologías donde se sospecha en ocasiones una predisposición y su alteración genética no ha sido todavía identificada.

En el campo del cáncer, se dirige a la evaluación de individuos con predisposición genética a cáncer. Se evalúa la presencia de alteraciones genómicas en genes de susceptibilidad dentro de entornos familiares con una alta incidencia en cáncer. Es el caso de familias con una elevada frecuencia de cáncer de mama y ovario (síndrome heredo-familiar de cáncer de mama y ovario ligado al gen BRCA1) o de cáncer de colon (síndrome de Lynch ligado a los genes de reparación del ADN, fundamentalmente MLH1 y MSH2) o bien familias con cáncer medular de tiroides acompañado de feocromocitomas dentro del ámbito del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2A. En estos casos, se procede al estudio sistemático de los miembros de la familia con objeto de identificar a aquellos sujetos que son portadores de mutaciones en línea germinal, lo cual les confiere un riesgo superior al de la población general de desarrollar la neoplasia para la cual esa alteración implica un mayor riesgo.

En las últimas dos décadas la investigación básica en biomedicina se ha desarrollado en grandes centros con personal altamente especializado y equipamiento de gran volumen. En este sentido, su aproximación práctica en el paciente ha resultado muy escasa por su complejidad y laboriosidad. Sin embargo, estamos asistiendo en el momento presente a la apertura de un horizonte absolutamente distinto, transformando grandes procesos que requerían la participación de una importante cantidad de personal durante largos periodos de tiempo en procedimientos muy simples con escasa intervención manual y, sobre todo, fácilmente exportables a múltiples entornos acercando la biología molecular al estudio de pacientes concretos, identificando la causa genética que subyace en su enfermedad. Las patologías que empiezan a ser candidatas a contar con una valoración más molecular de su

etiopatogenia alcanzan todo un grupo de procesos cada más amplios y de mayor repercusión social como son las enfermedades cardiovasculares, la demencia o el cáncer. Eventos moleculares cuyo estudio podía ser difícilmente abordable con técnicas estándares son hoy posibles mediante la miniaturización de un elevado número de sondas en superficies de un centímetro mediante la tecnología de los biochips. Estas estructuras, denominadas biochips, microarrays o chips biológicos permiten, junto con los sistemas bioinformáticos que los acompañan e incluso con un mínimo conocimiento de biología molecular, contar con elaboradísimos diagnósticos genéticos de los procesos que subyacen en muy diversas enfermedades. Ya contamos con biochips que nos predicen el riesgo de desarrollar cáncer de mama o cáncer de colon, como también con chips que definen nuestra capacidad de responder a un determinado régimen de quimioterapia en cáncer. Todo ello vislumbra un futuro esperanzador en el planteamiento de las enfermedades al poder llegar a conocer el mecanismo intrínseco que puede subyacer en las mismas abriendo también nuevas perspectivas terapéuticas.

Esta tecnología pretende introducir gran cantidad de información en un simple 'chip' de manera que se pueda tener una visión de la interacción entre miles de genes simultáneamente. La tecnología microarray está teniendo un gran impacto en los estudios genómicos. Muchos campos de la investigación biomédica se van a beneficiar de esta tecnología. La terminología utilizada para denominar esta tecnología es muy variada y encontramos en la literatura términos como 'biochip', 'DNA chip', 'DNA microarray', 'gene array' o 'gene chip'. Con el tiempo se ha intentado unificar los términos siendo DNA microarray el que prevalece.

Los métodos tradicionales en biología molecular generalmente trabajan con la base de un experimento por gen, lo que hace que resulte muy laborioso obtener una visión global de la función del gen. Sin embargo, los microarrays permiten esta comparación a gran escala. Hay dos líneas de investigación muy interesantes en biología molecular: la que estudia las diferencias de expresión en un tejido o línea celular y la que estudia los polimorfismos.

El desarrollo de la investigación del genoma humano no sólo nos ha permitido conocer la secuencia global que contiene nuestro código genético sino que de dicha información se deriva una clara implicación en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en las enfermedades. Muchos de los procesos que hoy conocemos en el campo de las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares así como en el cáncer responden a mecanismos genéticos y epigenéticos que conllevan cambios en las proteínas que codifican con su correspondiente alteración funcional. Hoy en día

sabemos que determinadas alteraciones presentes en la línea germinal se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar determinadas enfermedades, dando lugar al campo de la predisposición hereditaria o susceptibilidad genética. Podemos identificar a los individuos portadores de estas alteraciones y evaluar en función a la alteración genética el riesgo de enfermedad.

Así mismo, una vez instaurado el conocimiento de las distintas variantes genotípicas, constituye un punto clave en el estudio de la sensibilidad y respuesta de la enfermedad al tratamiento. Este nuevo campo, denominado farmacogenómica, nos permite entender, desde las alteraciones neurológicas hasta los procesos neoplásicos y cardiovasculares, las divergencias y diferencias en las respuestas de los pacientes a los mismos tratamientos. El objetivo último se dirige a la individualización de los abordajes terapéuticos en función a estos datos genéticos, lo cual se traduce en un incremento de la eficiencia y una reducción de los posibles efectos tóxicos de la terapia.

En esta línea de desarrollo nos encontramos día a día con un claro incremento en la cantidad de información que se genera de los análisis genéticos cada vez con tecnologías más avanzadas, lo cual requiere un importante soporte bioinformático para alcanzar la extracción de conclusiones y resultados útiles para la investigación y su utilidad práctica. El impulso que en este sentido ha experimentado la bioinformática y la biotecnología hace necesario dedicar una jornada a analizar el impacto que la innovación tecnológica está imprimiendo en la biología molecular y celular.

Claramente, el futuro de la medicina en todos sus campos pasa necesariamente por un replanteamiento de conceptos básicos de la fisiopatología acuñando nuevos términos en el contexto de la genética molecular.