

¡FARMACOGENÓMICA! “El mundo en 50 años”

*Con la participación especial de la Genetista,
Dra. Ana María Roccamo*

*Cardinalli, Florencia
Cerra, Julieta
Dailoff Manuel
Lértora, Julieta
Martínez, Pablo
Poloni, Paulo
Terrizzi, Luciano
Vera, Sofía*

2015

PRÓLOGO

A lo largo de los últimos años hemos podido observar los impactos del cambio climático. No sólo sobre el clima, sino también sobre el medio ambiente, los seres vivos y el ser humano.

El cambio climático es una alteración brusca del equilibrio medioambiental entre el hombre y la naturaleza, y sus consecuencias pueden ser nefastas sino se llevan a cabo medidas conjuntas.

Entre las consecuencias inmediatas de estos cambios podemos mencionar: grandes pérdidas económicas, sociales y medioambientales, incrementando las desigualdades sociales entre regiones y aumentando la brecha entre ricos y pobres.

Nuestra misión como seres humanos es evitar que esto se produzca, para lo cual los avances científicos en todas las áreas del conocimiento nos permitirán a futuro mantener el equilibrio y mejorar las condiciones de vida del planeta.

¿Cómo interviene la genética en esos casos?

En el reino vegetal y animal puede generar variabilidad genética de especies que se adaptan a zonas desérticas o muy lluviosas según el caso, aumentando la producción de alimentos en calidad y cantidad.

Particularmente, en la raza humana, la genética ha adquirido una gran relevancia en la prevención y el tratamiento de enfermedades de diferente etiología, sumado a la injerencia que posee en la identificación de personas.

De hecho, la constitución de nuevas familias nos obliga a legislar sobre la identidad biológica de niños productos de fertilizaciones in vitro, guarda de embriones y gametas para fecundación.

El diagnóstico a nivel molecular de enfermedades genéticas, permite evitarlas en el futuro y generar protocolos de tratamiento.

Entre las disciplinas derivadas de la genética es fundamental mencionar en éste ámbito la farmacogenética.

Son muchas las expectativas sanitarias que están despertando los avances en farmacogenética. Más allá de los progresos en investigación básica, los principios que rigen esta disciplina empiezan a tener ya una clara traslación a la clínica diaria. Desde hace décadas es indiscutible la variabilidad genética en la respuesta a los fármacos.

Las primeras reflexiones farmacogenéticas estaban basadas en observaciones de los signos y síntomas clínicos en pacientes, y limitadas a fenotipos para los que una única variante genética tenía un gran efecto sobre la actividad del fármaco. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta depende de la contribución combinada de múltiples variaciones genéticas con efectos independientes que colectivamente producen un fenotipo de susceptibilidad a una enfermedad o perfil de respuesta a un fármaco.

Aproximadamente uno de cada tres pacientes no responde correctamente a la terapia farmacológica prescrita.

La terapia en pacientes oncológicos tiene una eficacia del 25% y se reporta un 30% para la enfermedad de Alzheimer.

Las reacciones adversas graves de fármacos, que han sido suministrados adecuadamente, es de 1,7 % en España y de 6,5% en el Reino Unido. Este es el motivo principal del fallo en el desarrollo de un nuevo fármaco y la retirada del mercado de fármacos ya aprobados.

La identificación de factores de riesgo genético ayudaría a disminuir la incidencia de reacciones adversas graves y sus consecuencias.

A modo de ejemplo mostramos esta tabla donde aparecen polimorfismos genéticos de enzimas y su efecto sobre la actividad del fármaco

Tabla 2. Algunas enzimas metabolizadoras de fármacos y el efecto de los polimorfismos sobre la actividad del fármaco.		
Enzima	Fármacos	Polimorfismo
CYP2D6	Debrisoquina, sparteína y nortriptilina	Aumento del efecto del fármaco
	Codeína	Descenso del efecto del fármaco
CYP2C9	Warfarina	Aumento del efecto del fármaco
	Fenitoína	
CYP2C19	Omeprazol	Aumento del efecto del fármaco
N-acetiltransferasa	Isoniazida Hidralazina Procainamida	Aumento del efecto del fármaco
UGT1A1	Irinotecan	Aumento del efecto del fármaco
	Bilirrubina	Síndrome de Gilbert
TPMT	Azatioprina Mercaptopurina	Aumento del efecto del fármaco (toxicidad)
COMT	Levodopa	Aumento del efecto del fármaco

Ana María Roccamo. Doctora en Bioquímica. Trabaja en el instituto de investigaciones Bioquímicas CCT. Bahía Blanca Conicet y en la UNS en la cátedra de genética molecular de la carrera Bioquímica.

INTEGRANTES

CARDINALLI, FLORENCIA

CERRA, JULIETA

DAILOFF, MANUEL

LÉRTORA, JULIETA

MARTÍNEZ, PABLO

POLONI, PAULO

TERRIZZI, LUCIANO

VERA, SOFÍA

ÍNDICE

Prólogo.....	1
Integrantes.....	3
El mundo en 50 años.....	5
Proyecto Genoma Humano.....	22
Código Genético.....	32
Estructura básica del Genoma.....	33
Diagnóstico de enfermedades.....	40
Terapia Génica.....	40
Farmacogenética y Farmacogenómica.....	42
Terapia Celular.....	69
Legislación.....	74
Glybera.....	75
Conclusión.....	77

EL MUNDO EN 50 AÑOS

Se cree que las energías renovables y la obtenida por la fusión sustituirán a los combustibles fósiles como principal fuente de energía. Pero el dióxido de carbono emitido durante la primera mitad del siglo XXI dejará una marca dolorosa en la tierra. Se habla de un “mix energético” en el mundo donde las fuentes de energía van a proveer de fuentes renovables como la bioenergía, la solar, la eólica y la oceánica.

El transporte será más pulcro. Los autos serán magnéticos y los vehículos flotarán sobre las carreteras. Estas autopistas suponen el fin de la “era de la electricidad” y el comienzo de la “época del magnetismo”.

Las dos marcas que mantienen investigación en los automóviles de acá a 30 años son Mercedes Benz y Volkswagen, ésta última presentó en Beijing, China, su primer prototipo de auto volador que posee la forma de una esfera aplanada sobre sus costados, está confeccionado a base de fibra de carbono, flota por los aires y se desliza a través de rieles electromagnéticos.

Además, se maneja tan sólo con una palanca y cuenta con un poderoso sistema automatizado para la prevención de colisiones, que evalúa constantemente el tránsito de otros vehículos y peatones para activar frenos de emergencia, disminuir la velocidad y realizar maniobras evasivas sin intervención del conductor. Éste prototipo está siendo investigado por ingenieros para su futura incorporación en el mercado entre el 2020 y 2025. La marca Mercedes Benz hizo pública, producto de una investigación de más de 30 años, durante la Feria Internacional de Electrónica de Consumo (CES, por sus siglas en inglés) que se lleva a cabo en Las Vegas, Nevada. El auto, que todavía cuenta con volante en caso que el conductor desee manejar, tiene asientos que pueden girar para que sus hasta cinco pasajeros puedan conversar, convirtiendo al automóvil en un espacio extra para convivir. Al interior del vehículo, cada una de las ventanas se podrá utilizar como una pantalla táctil capaz de mostrar cualquier tipo de aplicación, ver una película y navegar en Internet, entre otras funciones. Los avances en Inteligencia artificial permitirán ver en 10 años coches sin piloto, accesibles al gran público que serán completamente autónomos. De hecho la empresa Norteamericana “Google” ya está experimentando esto.



El auto, que todavía cuenta con volante en caso que el conductor desee manejar, tiene asientos que pueden girar para que sus pasajeros puedan conversar.





Los jueces describieron el diseño de Anoe como "un excelente equilibrio entre la innovación, la complejidad y el sentido práctico, el prototipo final utilizará el sistema de propulsión eléctrica del Renault Twizy, pero el cuerpo principal se imprimirá como una sola pieza. Asientos, tablero de instrumentos, el baúl y el capó también se imprimirán. El control de autos a través de dispositivos móviles como de tablets o smartphones es una de las líneas de investigación que se encuentran en curso para su implementación en los coches del futuro.

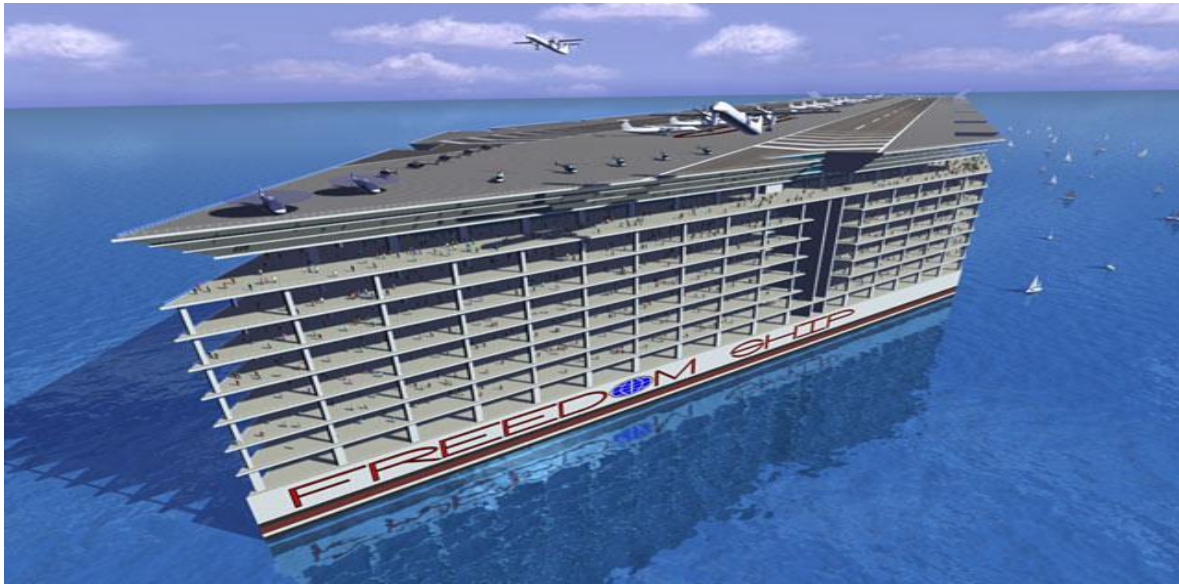
En cuanto a la Arquitectura, Ciudades inteligentes y Tecnologías, se puede observar la tendencia a la construcción de ciudades que flotarán sobre mares y océanos basados en las plataformas petroleras semi sumergibles que pretenden tener gobierno propio, sustentabilidad y oportunidades para que surja una "sociedad ideal". La tecnología para crear éstas Ciudades ya existe y está basada en las plataformas petroleras semi sumergibles.



Para el año 2051 las comunicaciones telepáticas entre las personas se habrán hecho corrientes y que la información conectada en el cerebro humano podrá ser transferida a un soporte artificial.

Los científicos reconocen que muchas de las tecnologías dibujadas parecen de ciencia ficción pero recuerdan al respecto la tercera ley del escritor de ciencia ficción Arthur C. Clarke formulada en 1962: “Dentro de 60 años veremos como la nanotecnología y la biotecnología provocaran impactos en nuestras vidas que hoy consideramos mágicos.....”

La arquitectura de paisaje ha ampliado su participación en el mundo del diseño del espacio habitable, y ha mostrado un proceso evolutivo que deriva de nuevas formas de vida. El reto para el futuro se fundamenta en la creación de un paisaje global donde la preservación de elementos culturales, patrimoniales y naturales locales es de suma importancia al igual que la búsqueda de tecnologías de punta derivadas del trabajo inter y multidisciplinario, factores que retroalimentarán la teoría del diseño paisajística y generarán un conocimiento transdisciplinario en beneficio de la sociedad.



Se estima que los ordenadores habrán superado a los seres humanos. “En 40 años existirán ordenadores conscientes, dotados de sentimientos de su propia personalidad” La tecnología controlará totalmente a las personas. “Viviremos conectados: no podremos ir a ninguna parte sin que se sepa. Facebook ya no nos preguntará qué estamos pensando, sino que lo sabrá”. Médico, Abogado y Profesor serán robots. No es que los cargos desaparecerán completamente, si no que el trabajo cambiará y posiblemente se necesiten menos seres humanos en el sector de los mismos.

En cuanto a la Educación, podemos advertir como serán las Carreras del futuro, entre otros aspectos de la Sociedad. El avance de la tecnología ha realizado grandes cambios dentro del mercado laboral modificando la naturaleza misma del trabajo, creando nuevos rubros y empleos que requieren de personal calificado para cubrir sus puestos.

Nanomédico: Los avances en nanotecnología permitirán la existencia de aparatos minúsculos, subatómicos que transformarán las técnicas en medicina e implantes. Ésta carrera está prevista para el año 2025.

Fabricantes de partes del cuerpo: Será una combinación entre la cirugía plástica, la robótica y la regeneración de tejidos. El objetivo de esta profesión se basa en fabricar órganos y extremidades para reemplazar partes dañadas. La carrera está prevista para el año 2020.

Policía climático: En países como India se ha probado tecnologías que permiten provocar lluvias de manera artificial. Se estima que para el año 2020, el avance de estas técnicas implicará la regulación de normas internacionales que certifiquen su aplicación evitando consecuencias catastróficas.

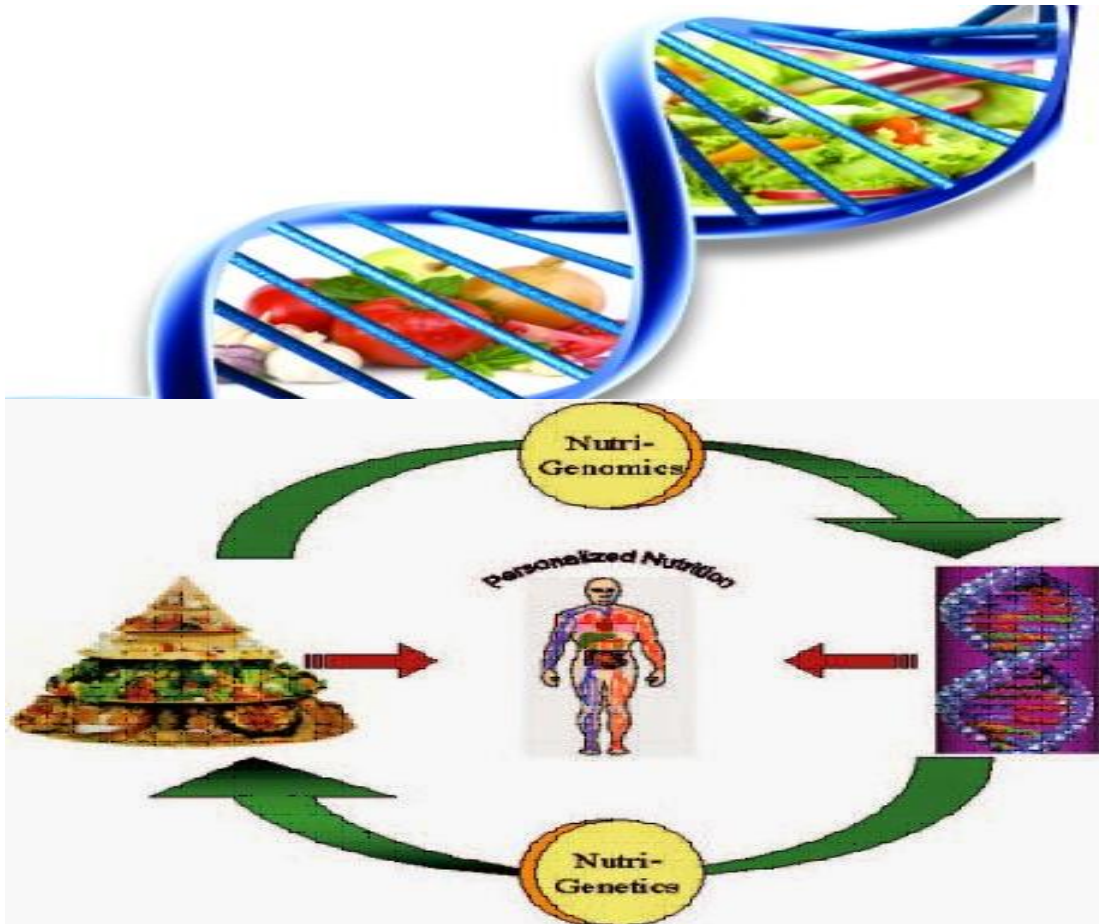
Granjero vertical: La alimentación en el futuro pasará por cultivar en pisos mediante la agricultura hidropónica que permite ahorrar suelo de cultivo y producir más alimento en menos espacio. Ésta profesión será requerida para el año 2015.

Cirujano de aumento de memoria: La profesión se valdrá de la nanomedicina para el implante de “chips” que prometen aumentar la capacidad de memoria. La carrera está prevista para el año 2030.

Abogado virtual: Ésta especialidad, que ya se utiliza en la actualidad, se basa en resolver los problemas de privacidad y fraudes virtuales que la vida “online” genera mediante un experto en la materia.

Profesor virtual: A través de este sistema la presencia de los profesores en una clase puede ser sustituida por una imagen virtual de ellos mismos. Esta modalidad está prevista para el año 2015.

En torno a la Nutrigenética y a la Nutrigenómica, las amplias diferencias que se dan entre individuos en la respuesta a la alimentación dependen de las características particulares codificadas en nuestros genes y de las adaptaciones implementadas en las diferentes condiciones experimentadas por cada persona a lo largo de su vida. En cuanto a esto surge la nutrigenómica, que estudia cómo interaccionan los alimentos y sus componentes con la información codificada en nuestros genes y con todo el entramado metabólico que se deriva de ello, así como sus consecuencias a todos los niveles.



La realidad es que las personas están cada vez más concienciadas con la preservación de su salud, por eso demandan productos saludables y adaptados a sus propias necesidades personales. Es por eso que el uso de las nuevas técnicas del análisis del genoma será crucial para el desarrollo de las ciencias de la alimentación y nutrición en las próximas décadas.

La comida chatarra se reformulará o perecerá, toda la comida etiquetada como fast-food será reconvertida en health-food a través de la nanotecnología y la modificación genética. Comeremos hamburguesas y panchos recargados con Omega 3 o con grasas buenas en lugar de saturadas.

Dentro de 30 años comer carne será moralmente cuestionable. Más allá de la cuestión ética, pronostican que no habrá espacio físico (hoy el ganado ocupa un 25 por ciento de la tierra y otro 25 se lo lleva el cultivo de cereales y granos para alimentarlos) ni agua para sostener el nivel de consumo actual.

Hamburguesas artificiales a partir de células madre. Carne artificial, cultivada en laboratorios que en realidad serán un preparado a partir de legumbres, soja y vegetales.



Nanotecnología: Es aquella que permite manipular la materia a un nivel de átomos y moléculas. Crear partículas mini o tinytans de aromas, sabores y colorantes que permitan fabricar comidas personalizadas, según el perfil nutricional de los consumidores. Podría ser útil para ayudar en procesos de dieta alterando los alimentos para realzar el sabor y el efecto saciante de los productos sin añadir calorías, azúcar ni grasa.



Aromas y sabor: se trata de una nueva era de modificación vegetal en la que las combinaciones creadas por chefs van a ser recreadas por los agricultores desde la planta misma. Los especialistas especulan que comeremos zanahorias rojas inoculadas con licopeno, el pigmento antioxidante que se encuentra naturalmente en tomates o sandías; amarillas debido al beta caroteno o violetas en el caso de que se le haya agregado el pigmento de los arándanos, el anthocyanin. También

comeremos lechugas rosadas con el aderezo incorporado o bananas que se verán como bananas pero tendrán gusto a helado de vainilla. Tomates saborizados a partir de la ingeniería genética que permitió transferir un gen de la albahaca a la planta de tomate, dio como resultado frutos más pálidos pero más ricos en sabor y aroma.

Almidón de árboles: Se trata de una tecnología especial de producción de almidón comestible a partir de la pulpa de la madera. Estos científicos aseguran que de 200 kilogramos de este producto se pueden obtener hasta 20 kilogramos de almidón. La cantidad resultante podrá proporcionar al cuerpo humano los carbohidratos necesarios para 80 días. Imagen



PIZZA 3D DE LA NASA: La NASA está financiando el diseño de una impresora 3D destinada a fabricar comida. El dispositivo tiene como objetivo variar la dieta de los astronautas cuando están en el espacio. Ya está experimentando con las pizzas: Los ingredientes en forma de polvo se meten en los cartuchos, luego se mezclan, se calientan y se imprimen, capa a capa.

La fruta milagrosa es un tipo de berry roja, con forma de tomate cherry, cuyo nombre científico es *synsepalumdulcificum*. Originaria del oeste de África, dulcifica los sabores ácidos y amargos por medio de una molécula llamada miraculin y tiene la ventaja de no engordar. Permite hacer apetecibles alimentos que naturalmente no lo son como los cactus (sin las espinas) y las hierbas silvestres.

Freen súper rice fue generado a través de la cruce de 250 variedades de arroz. Probó ser más fuerte a las plagas, a las inundaciones y a la sequía que otros tipos. Dicen los especialistas que será un básico de nuestra dieta.



Falta de agua y tierras: INSECTOS. La ventaja es que son más económicos, fáciles de criar, consumen menos agua y emiten menos gases invernaderos que el ganado. Se calcula que hay 1400 especies de insectos comestibles para el hombre y son una gran fuente de proteína y vitaminas. Ya forman parte de las dietas de más de 88 países y afirman los futurólogos que los comeremos “disfrazados” en hamburguesas, salchichas y preparados a base de grillos y langostas.

Granjas verticales o sistemas hidropónicos que permite cultivar en casa vegetales, algas, crustáceos y pescados, favoreciendo así el consumo de producto local y eliminando costos de transporte.



Se habla de un tipo de aerosol bacteriófago que permite la erradicación de la salmonella y la listeria, destruyendo las bacterias mediante pulverización en centros de producción de alimentos.

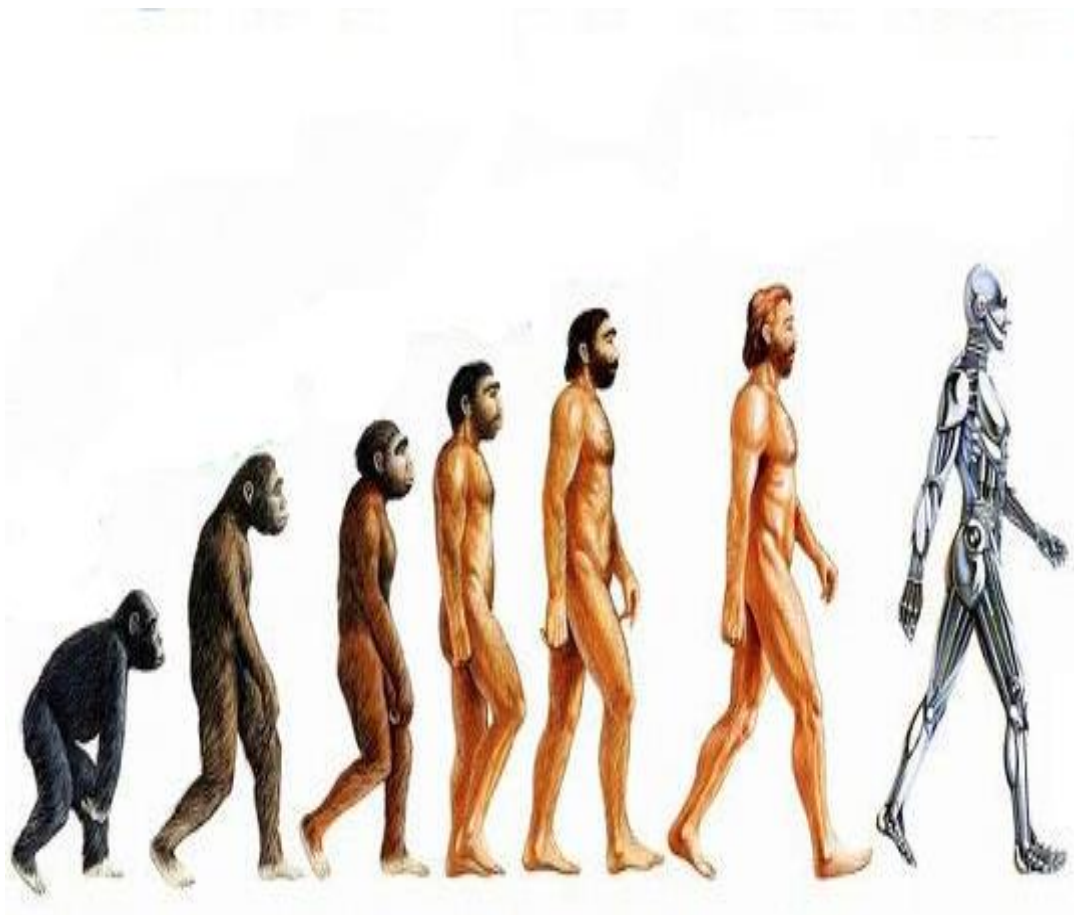




Los avances en la tecnología permiten la creación de productos como una cafetera que, gracias a las huellas digitales, reconoce a las personas y les prepara su café favorito, hasta un plato que le pone sonido a la comida o una máquina que crea espuma comestible y un monitor que mide la necesidad nutricional de una persona en cada comida.

Las tendencias en cuanto a la Familia, Sociedad y Genética, el siglo XXI, para los científicos del presente, es una edad bisagra. Dicen que pasaremos de la actual generación “tipo 0” a la generación “tipo 1”.

En los últimos 100.000 años la naturaleza humana apenas ha cambiado pero cuando los “nanobots” entren en el interior de nuestro cuerpo y todos seamos cada vez más “ciborgs”, la humanidad dará un salto impensable.



Nunca dejaremos de ser humanos pero la biología y la tecnología acabarán mezcladas en la naturaleza de forma tal que empezará por nuestra propia genética. Puede que en 2100 una persona diseñe a su bebé en función de un catálogo de genes eligiendo su contextura física y rasgos de personalidad.

La tecnología ayudará a prevenir y curar muchas enfermedades. Un órgano que no funciona será reemplazado por uno nuevo, construido a partir de células sanas del propio paciente.



La medicina preventiva estará incorporada en el día a día. Predicen los especialistas en la “física del futuro” que dentro de 80 años una persona al levantarse, irá al baño y mientras se lava la cara, sensores de ADN y proteínas ocultas en el espejo se pondrán en acción analizando moléculas que emitan en su aliento y fluidos corporales para buscar el más leve indicio de cualquier enfermedad a nivel molecular. Luego, se enrollará en la cabeza cables que le permitan controlar su hogar por telepatía: poner música, decirle al cocinero robótico que prepare el desayuno y ordenarle a su coche magnético que salga del garaje.

La tecnología será invisible porque formará parte de la ropa y estará adherida a la piel o en el interior del cuerpo. Existirán lentes de contacto que nos conectarán a internet y con tal solo parpadear iremos cambiando de página, serán controlados con nuestras propias mentes.

Gracias a estos avances científicos y tecnológicos se multiplicará la memoria, la creatividad, la capacidad de concentración y la inteligencia humana.

La división entre el mundo virtual y el artificial caerá. La diferencia se establece entre lo físico (lo que podemos tocar) y las construcciones visuales (hologramas) pero ambas son reales.



De la “videoconferencia” se pasara a la “tele transferencia” donde la persona aparecerá en imagen tridimensional completa y con sonido en nuestras lentes de contacto que nos permitirán verlo todo.

En el año 2050 la humanidad habrá vencido al envejecimiento “Viviremos jóvenes hasta nuestro último día”, para el año 2020 el 60% de los canceres estarán asociados a enfermedades infecciosas como virus, bacterias, parásitos y hongos. No se sabe si se logrará vencer al cáncer pero si habremos controlado muchas enfermedades relacionadas a él, en el año 2050 los médicos sabrán las enfermedades que el paciente tendrá en un futuro. En el ordenador estará nuestro genoma y el Médico sabrá las posibilidades que posee de contraer una determinada enfermedad.

Las innovaciones que se avecinan en los próximos 50 años modificarán de tal manera nuestras vidas que solo un cambio de mentalidad global podrá asimilarlas. El ejercicio de la prospectiva tecnológica elaborada por expertos, anticipa las posibles innovaciones en campos como la Salud, Economía, Energía, Robótica, el espacio, Telecomunicaciones y transportes. Lo que nos auguran éstos expertos es que en 2051, por ejemplo, el Reino Unido tendrá un equipo de Fútbol formado íntegramente por Robots, que para ese entonces habrá desaparecido el agujero de la capa de Ozono, que las comunicaciones telepáticas se habrán hecho corrientes entre las personas y que y que la información contenida en un cerebro

Humano podrá ser transferida a un soporte artificial. La finalidad de la prospectiva es diseñar escenarios posibles.

Algunos futuristas creen que la muerte será cosa del pasado para el año 2050, entre ellos, expertos en Cibernética e investigadores de la Inteligencia Artificial cuyos pensamientos están convergiendo en la misma idea básica: ¿Por qué no subir todo lo que está en el cerebro-todo lo que hace una persona-quién es, en un superordenador y luego descargar esa información de nuevo en un cuerpo nuevo? Haciendo tal cosa, el individuo sería teóricamente inmortal. Para trabajar en ello, se necesitarán más avances en Hardware y Software y mejorar las interfaces.

Otros Científicos sostienen que la clave para la vida eterna está en el ADN Humano, aunque otros están concentrando sus esfuerzos de investigación en técnicas para regenerar las células humanas para siempre, sin pérdida crítica de información Biológica.

Otros ven en el Silicio y el Acero la forma para nunca morir, creando una raza inmortal, los "Súper-humanos Borg".

PROYECTO GENOMA HUMANO

El Proyecto Genoma Humano es el primer gran esfuerzo coordinado internacionalmente en la historia de la biología. Se propone determinar la secuencia completa (más de 3000×10^6 pares de bases) del genoma humano, localizando con exactitud (por cartografía) los 100 mil genes aprox. Y el resto del material hereditario de nuestra especie, responsable de las instrucciones genéticas de lo que somos desde el punto de vista biológico. Pero realmente lo que llamamos Proyecto Genoma es el término genérico con el que se designa a una serie de iniciativas para conocer al máximo detalle los genomas no solo de humanos, sino de una serie de organismos modelo de todos los dominios de la vida, todo lo cual se espera que dé un impulso formidable en el conocimiento de los procesos biológicos.

Es este gran proyecto y los avances tecnológicos que implicaría su desarrollo, lo que nos conlleva a desarrollar la siguiente monografía en la que tratamos de reflejar de manera sucinta pero precisa el marco teórico, práctico, problemático y bioético que conllevaría el desarrollo de dicho proyecto. Con este propósito, y para tratar de abarcar la mayor parte de los temas de este vasto tema, el trabajo ha sido dividido en siete capítulos.

En el primero tratamos sobre el genoma en general, el origen del proyecto, el concepto de genoma, sus características y los objetivos del descubrimiento (o codificación) del genoma humano. En el segundo capítulo se abarcará las estructuras relacionadas al genoma ya sea cromosomas, ADN, ARN y sus subdivisiones, asimismo en el tercer capítulo también se hablara sobre estructura del genoma, pero esta vez de la estructura básica.

Luego abarcaremos el tema sobre las posibles aplicaciones que tendría el uso del genoma humano de ser codificado y entendido en su totalidad. Luego concluiremos con la problemática que está acarreado en la actualidad el desarrollo del proyecto genoma (cap. VI) y lo referente a la bioética aplicable al uso y desarrollo de este proyecto, lo que conllevaría al buen o mal uso de este avance tecnológico.

ORIGEN DEL PROYECTO GENOMA

Aunque antes de los 80' ya se había realizado la secuencia de genes sueltos de muchos organismos, así como de "genomas" en entidades subcelulares (algunos virus y plásmidos), y aunque "flotaba" en el entorno de algunos grupos de investigación la idea de comprender los genomas de algunos organismos, "la constitución del PGH (proyecto genoma humano) comenzó en los EE.UU.

En 1986 cuando el Ministerio de Energía (DOE), en un congreso en Santa Fe (NM) planteó dedicar una buena partida presupuestaria a secuenciar el genoma humano, como medio para afrontar sistemáticamente la evaluación del efecto de las radiaciones sobre el material hereditario".

Al año siguiente, tras un congreso de biólogos realizado en el Laboratorio de Cold Spring Harbor, se unió a la idea el Instituto Nacional de la Salud, otro organismo público con más experiencia en biología (pero no tanta como el DOE en la coordinación de grandes proyectos de investigación). El posterior debate público tuvo la habilidad de captar la imaginación de los responsables políticos, y ofrecer el atractivo de que no solo el PGH era el gran emblema tecno científico de finales del siglo (como lo había sido el Proyecto Apolo en los años 60), sino que “uno de los de sus fines explícitos era desarrollar tecnologías de vanguardia y conocimiento directamente aplicable (no solo en el campo de la biotecnología) que asegurarían la primicia tecnológica y comercial del país en el S. XXI”.

Luego en 1988 se publicaron informes de la Oficina de Evaluación Tecnológica del Congreso (OTA) y del Consejo Nacional de Investigación (NRC), que supusieron espaldarazos esenciales para dar luz verde en la iniciativa. Ese mismo año se establece la Organización del Genoma Humano (HUGO), como entidad destinada a la coordinación internacional, a evitar duplicaciones de esfuerzos, y a diseminar los conocimientos.

El comienzo oficioso del PGH corresponde a 1990, y se calcula que terminará el 2005.

Sus objetivos eran elaborar en una primera etapa mapas genéticos y físicos con suficiente resolución, mientras se ponían a punto técnicas más eficaces de secuenciación, de modo que en la fase final se pudiera abordar la secuenciación de todo el genoma humano.

Entre los objetivos se cuentan igualmente la caracterización y secuenciación de organismos modelo y la creación de infraestructura tecnológica, entre las que destacan nuevas herramientas de hardware y software destinadas a automatizar tareas, a procesar la enorme cantidad de datos que se esperan, y a extraer la máxima información biológica y médicamente significativa.

Aunque en un principio se calculó que el PGH americano costaría unos 3 mil millones de dólares y duraría 15 años, tanto el costo como los plazos han tenido que ser estimados a la baja, debido a innovaciones tecnológicas que abaratan y acortan la investigación. Los fondos federales estadounidenses dedicados hasta 1998 al PGH ascienden a 1.9 millones de dólares (casi 300 mil millones de pesetas).

En 1993 los fondos públicos para el PGH fueron 170 millones de dólares, mientras que la industria gastó 80 millones. Conforme pasa el tiempo, la inversión privada se está haciendo más importante, e incluso amenaza con adelantarse a los proyectos financiados con fondos públicos. En mayo de 1998, la empresa TIGR anunció la creación de un proyecto conjunto con Perkin-Elmer (fabricante de secuenciadores automáticos) que podría conducir a terminar por su cuenta la secuencia humana a un costo equivalente a la décima parte del proyecto público y con unos plazos más breves.

DEFINICIÓN DE GENOMA

Se denomina genoma de una especie al conjunto de la información genética codificada en una o varias moléculas de ADN (o en muy pocas especies ARN), donde están almacenadas las claves para la diferenciación celular que forman los tejidos y órganos de un individuo. Por medio de la reproducción sexual de los individuos esa información es permanentemente reordenada y transmitida a los descendientes, constituyendo una población dinámica.

El conjunto de esta información codificada es el Genoma, y el de las características morfológicas y funcionales resultantes de la “expresión” de dicha información caracteriza a cada especie de los seres vivos.

El diccionario define Genoma como el conjunto de genes que especifican todos los caracteres que pueden ser expresados en un organismo.

“Un genoma es todo el material genético, es el juego completo de instrucciones hereditarias, para la construcción y mantenimiento del organismo, y pasar la vida a la siguiente Generación”.

En la mayoría de los seres vivos, el genoma esta hecho por un químico llamado ADN el genoma contiene genes empaquetados en cromosomas y afectan características específicas del organismo.

Se puede imaginar esto como un juego de cajas chicas, dispuestas una dentro de otra. La más grande representa el genoma en su interior, una más pequeña contiene los cromosomas, y en el interior de esta caja que representa a los genes. Dentro de esta finalmente esta la más pequeña, el ADN, en resumen, el genoma se divide en cromosomas que contienen genes y los genes están hechos de ADN.

CARACTERÍSTICAS DEL GENOMA

El genoma humano es el número total de cromosomas del cuerpo. Los cromosomas contienen aprox. 30 mil genes, los responsables de la herencia. La información contenida en los genes ha sido decodificada y permite a la ciencia conocer mediante test genéticos, que enfermedades podrá sufrir una persona en su vida. También con ese conocimiento se podrán tratar enfermedades hasta ahora incurables.

Pero el conocimiento del código de un genoma abre las puertas para nuevos conflictos ético-morales, p.ej. seleccionar que bebés van a nacer, o clonar seres por su perfección. Esto atentaría contra la diversidad biológica y reinstalaría entre otras la cultura de una raza superior, dejando marginados a los demás. Quienes tengan desventaja genética quedarían excluidos de los trabajos, compañías de seguro, seguro social, etc. Similar a la discriminación que existe en los trabajos con las mujeres respecto al embarazo y los hijos.

OBJETIVOS QUE DA EL DESCUBRIMIENTO DEL GENOMA

*Identificar los aprox. 30 mil-40 mil genes humanos en el ADN.
Determinar la secuencia de 3 billones de bases químicas que conforman el ADN.
Acumular la información en bases de datos.
Desarrollar de modo rápido y eficiente tecnología de secuenciación.
Desarrollar herramientas para análisis de datos.*

*Dirigir las cuestiones éticas, legales y sociales que se derivan del proyecto.
Este proyecto ha suscitado análisis éticos, legales, sociales y humanos que han ido más allá de la investigación científica propiamente dicha (declaración sobre dignidad y genoma humano, UNESCO).*

“El propósito inicial fue el de dotar al mundo de herramientas trascendentales e innovadoras para el tratamiento y prevención de enfermedades

El genoma es el conjunto de instrucciones completas para construir un organismo humano cualquiera, contiene el diseño de las estructuras celulares y las actividades de las células del organismo. El núcleo de cada célula contiene el genoma que está conformado por 23 pares de cromosomas lo que a su vez contiene alrededor de 30 mil a 40 mil genes, los que están formados por 3 billones de pares de bases, cuya secuencia hace la diferencia entre los organismos.

Se localiza en el núcleo de las células. “Consiste en hebras de ADN estrechamente enrolladas y moléculas de proteína asociadas, organizadas en estructuras llamadas cromosomas. Si desenrollamos las hebras y las adosamos medirían más de 5 pies, sin embargo su ancho sería ínfimo, cerca de 50 trillonésimas de pulgada”.

El ADN que conforma el genoma, contiene toda la información necesaria para construir y mantener la vida desde una simple bacteria hasta el organismo humano. Comprender como el ADN realiza la función requiere de conocimientos de su estructura y organización

ESTRUCTURAS RELACIONADAS AL GENOMA

CROMOSOMAS

Se denomina Cromosoma a cada uno de los corpúsculos, generalmente en forma de filamentos, que existen en el núcleo de las células y controlan el desarrollo genético de los seres vivos. Los cromosomas eucarióticos son filamentos de cromatina que aparecen contraídos durante la mitosis; sin embargo cuando la célula está en reposo, aparecen contenidos en un núcleo y se pueden distinguir mediante tinciones con determinados colorantes, debido a un proceso de

hidratación e imbibición que sufren, de manera que se muestran un poco condensados.

Nombre que recibe una diminuta estructura filiforme formada por ácidos nucleicos y proteínas presentes en todas las células vegetales y animales.

El cromosoma contiene el ácido nucleico, ADN, que se divide en pequeñas unidades llamadas genes, estos determinan las características hereditarias de la célula u organismo. Las células de los individuos de una especie determinada suelen tener un número fijo de cromosomas, que en las plantas y animales superiores se presentan por pares. "El ser humano tiene 23 pares de cromosomas.

En esos organismos, las células reproductoras tienen por lo general solo la mitad de los cromosomas presentes en las corporales o somáticas". "Durante la fecundación, el espermatozoide y el óvulo se unen y reconstruyen en el nuevo organismo la disposición por pares de los cromosomas; la mitad de esos cromosomas proceden de un parental, y la otra mitad de otro". "Es posible alterar el número de cromosomas y de forma artificial, sobre todo en las plantas, donde se forman múltiplos del número de cromosomas normal mediante el tratamiento con colchicina".

Varios miles de genes (unidades de la herencia) se disponen en una sencilla línea sobre un cromosoma, una estructura filiforme de ácidos nucleicos y proteínas. Las bandas teñidas de oscuro son visibles en los cromosomas tomados de las glándulas salivales de *Drosophila*, la mosca de fruta, su significado se conoce pero el hecho de que los diseños específicos de las bandas sean característicos de varios cromosomas, constituyen una valiosa herramienta de identificación. Cromosoma es cada uno de los pequeños cuerpos en forma de bastoncillo que se divide de la cromatina del núcleo celular en la mitosis, los cuales contienen el código genético de la herencia.

Los cromosomas están presentes en todas las células del organismo (excepto en algunos tipos muy particulares de vida corta como los glóbulos rojos que carecen de núcleo). De ordinario miden entre 5 y 15 micrómetros y para identificarlos hay que observar la célula en fase de división celular, especialmente durante la metafase o profase tardía. El número de cromosomas es distinto para cada especie, aunque es constante para todas las células de la misma (ley de constancia numérica de los cromosomas), excepto para las células reproductoras que tienen una constitución cromosómica mitad (haploide) con respecto a las células somáticas (diploide).

En la especie humana este número es de 46 de los cuales 44 son autosomáticos y 2 son sexuales (un par XY en el caso del hombre y un par XX en la mujer). Los cromosomas están constituidos por cadenas lineales de ADN y por proteínas que empaquetan el ADN en unidades de repetición denominadas nucleosomas. Las cadenas de ADN están estructuradas en cadenas denominadas genes, sintetizadores de proteínas específicas, cada una de los cuales por término medio

del orden de mil a dos mil pares de nucleótidos. Las técnicas de estudio de los cromosomas han permitido obtener con gran precisión el cariotipo humano y detectar las alteraciones genéticas responsables de síndromes cromosómicos que se traducen en malformaciones y retraso psicomotor.

Algunas de las anomalías del desarrollo sexual (síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner). Actualmente se conocen más de 70 síndromes genéticos, perfectamente definidos y atribuibles a aberraciones cromosómicas. En todo cromosoma es posible distinguir dos mitades longitudinales o cromátidas (que se escinden durante la división celular), y un centrómero o constricción principal del cromosoma, las que se fijan las fibras del huso acromático en el curso de la mitosis y de la meiosis, que delimita dos porciones laterales, los brazos del cromosoma.

Según la posición del centrómero estos brazos son iguales o muy desiguales en longitud lo que determina tipos morfológicos de cromosomas, conocidos respectivamente como metacéntricos y telocéntricos, de gran importancia para la caracterización del cariotipo.

Algunos tipos particulares de cromosomas son los siguientes: Cromosoma en anillo (deleción de la porción final de un cromosoma y reunión de las dos porciones distales nuevas que forman un anillo).

Cromosoma gigante (cromosoma atípicamente grande formado por la no disyunción de las cromátidas en sucesivas mitosis, son típicos de las glándulas salivales de los dípteros y especial valor para la confección de mapas cromosómicos.

Cromosoma sexual o heterocromosoma (cromosoma de tipo X o Y, determinante en el sexo).

Cromosoma bacteriano (ADN de la célula procariota que forma un gran molécula única y circular (de algunos millones de pares de bases), no tienen histonas y por tanto tampoco la estructura tridimensional típica de los cromosomas eucariotas.

Cromatina

Es una sustancia albuminoidea fosforada que en forma de gránulos, filamentos, etc., se encuentran en el núcleo de las células y se tiñen intensamente color carmín y los colores básicos de anilina.

Alelo

Se denomina alelo a cada una de las formas alternativas de un gen que ocupa el mismo locus en un cromosoma homólogo y que controlan el mismo rasgo o carácter.

También conocido como aleomorfo. Se denominan con una o más letras y algún símbolo. Son alelos dominantes solo los que necesitan una dosis para expresarse y se nombran con letras mayúsculas.

Se llama alelo recesivo al que necesita doble dosis para expresarse, se simbolizan con letras mayúsculas. El alelo más frecuente en una especie se llama de tipo salvaje y se designa con el símbolo más (+). Los alelos mutantes se originan a partir del alelo de tipo salvaje por sustitución, adición, pérdida o reordenamiento de uno o más residuos de nucleótidos. Un individuo diploide puede presentar para un mismo gen alelos iguales o distintos. Según las mutaciones, se dice que dos alelos son homocigotos o isocigotos, cuando presentan mutaciones en el mismo sitio o heterocigotos, cuando las tiene en lugares distintos.

Según su función los alelos pueden ser amorfos, cuando carecen de actividad o hipomorfos, cuando tienen niveles bajos de actividad. La función de un alelo se puede medir por su efecto en el fenotipo de un organismo. Dos alelos son codominantes o isomorfos cuando tienen la misma actividad.

En microorganismos los genes funcionales se encuentran en los cromosomas agrupados en operones en los cuales funciona en forma coordinada, de manera que ciertas mutaciones de un gen pueden bloquear la expresión de otros genes en el operón.

Cariotipo

Se denomina cariotipo al complemento cromosómico del individuo, típico respecto a forma, tamaño y número de cromosomas, que se perpetúa normalmente en la descendencia. Cada especie presenta un determinado cariotipo por el que se diferencia de los demás y que al mismo tipo condiciona frecuentemente su aislamiento reproductor entre los individuos de una y otra especie.

Tenemos que mencionar que “el cariotipo del hombre ha sido definido mediante nomenclaturas diversas que se han completado y perfeccionado con la aparición de nuevas técnicas denominadas de marcado”. “En 1978 una comisión internacional permanente, designada al efecto publicó la obra *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)*, código universal que permite describir el cariotipo normal y sobre todo sus anomalías”. El cariotipo es la representación o imagen cromosómica completa de un individuo que se obtiene a partir de la microfotografía de una célula somática en fase de mitosis.

Las técnicas de marcado que aparecieron en 1971 pusieron de manifiesto una auténtica topografía de bandas alternadamente claras y oscuras a lo largo de los brazos cromosómicos, características para cada cromosoma, lo que permite su identificación.

ADN

Siglas del ácido desoxirribonucleico, formado por un azúcar (2-desoxi-D-ribosa), ácido fosfórico y bases nitrogenadas (adenina, guanina, citosina y timina). Su

estructura es la de una doble hélice en la que las bases se encuentran situadas en el interior de la molécula y los grupos fosfatos se disponen en el exterior. Las bases nitrogenadas se unen siempre del mismo modo (adenina con timina y guanina con citosina) a través de puentes de hidrógeno.

La estructura se mantiene estable gracias al apilamiento de las bases en el centro de la molécula. Las dos hebras que forman la cadena presentan orientaciones opuestas o pueden separarse mediante la acción del calor o de determinadas sustancias químicas (p.ej. la urea), dando lugar al proceso llamado desnaturalización, que es reversible, es decir permite recuperar la estructura helicoidal (renaturalización). “La temperatura a la que la molécula de ADN se desnaturaliza es distinta en cada especie de organismo”.

El orden en el que se presentan las cuatro bases es el que determina el código genético. El ADN se presenta físicamente en el núcleo de la célula empaquetado a distintos niveles, formando los cromosomas.

Existen dos tipos de ácido nucleico: el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). Son componentes principales de la célula que constituyen en conjunto entre el 5 y el 15% de su peso seco. Los ácidos nucleicos también están presentes en los virus formando complejos con proteínas que pueden infectar a una célula huésped y replicarse en su interior, tal es el caso del virus del VIH (SIDA), que es un retrovirus que destruye el sistema inmunológico en el ser humano. Reciben la denominación de ácidos nucleicos porque el ADN fue aislado por primera vez del núcleo celular, pero tanto el ADN como el ARN se encuentran también en otras partes de la célula. Son cadenas constituidas por unidades monoméricas llamadas nucleótidos, siendo desoxirribonucleótidos los monómeros constituyentes del ADN y ribonucleótidos en el ARN.

Los distintos ácidos nucleicos difieren en la secuencia de bases heterocíclicas, que es una característica de sus nucleótidos. Cabe mencionar que los nucleótidos se unen entre sí mediante enlaces covalentes formando la estructura covalente de las cadenas de ácidos nucleicos. El ácido nucleico está constituido por unidades repetidas de desoxirribonucleótidos.

El ADN fue aislado por primera vez de las células del pus y del espermatozoide del salmón, y estudiado intensamente por el suizo Friedrich Miescher en una serie de investigaciones comenzadas en 1869, como los detectó en los núcleos celulares los denominó nucleínas. Se necesitaron casi 70 años de investigación para poder identificar por completo los sillares principales y la estructura del esqueleto de los ácidos nucleicos.

Las moléculas de ADN de diferentes células y virus varían en la proporción de los cuatro tipos de monómeros nucleotídicos, en las secuencias nucleotídicas y en los pesos moleculares. Además de las 4 bases principales (adenina, guanina, timina y citosina), halladas en todos los ADN pequeñas cantidades de derivados metilados de estas bases, están presentes en algunas moléculas de ADN particularmente en la de los virus.

Los ADN aislados de diferentes organismos tiene normalmente dos hebras que aparecen en una estructura doblemente helicoidal (helicoidal dextrógira), mantenida por enlaces de hidrógeno, entre una purina de una cadena con una pirimidina de la otra. El ADN es el portador de la información genética, que esta codificada en la secuencia de bases.

Está presente en los cromosomas y en el material cromosómico de orgánulos celulares como mitocondrias y cloroplastos y también está presente en algunos virus

Replicación

Proceso mediante el cual se sintetizan dos moléculas hijas de ADN de doble hélice, a partir de un ADN progenitor, que actúa como molde. También se denomina duplicación del ADN. Ocurre una vez en cada generación celular durante la fase S de la reproducción celular (de síntesis). En la mayoría de las células eucariotas la replicación del ADN lleva finalmente a la mitosis, pero en las células reproductoras (espermatoцитos y oocitos primarios) lleva a la meiosis. Existen varios tipos de replicación: conservadora, semiconservadora, y dispersora.

“En la replicación conservadora del ADN cada una de las hebras del ADN progenitor se duplica, produciendo dos moléculas de ADN hijas una de las cuales es la molécula de ADN progenitora intacta y la otra molécula cuyas dos hebras son nuevas.

En la replicación dispersora las cadenas de ADN progenitora se rompen a intervalos y las dos moléculas de ADN de doble cadena resultantes (moléculas hijas) presentan fragmentos del ADN progenitor combinados con nuevos fragmentos.

En la replicación semiconservadora el ADN de doble hélice progenitor separa sus cadenas complementarias y cada una de ellas se replica sirviendo como molde para la síntesis de una cadena nueva complementaria, obteniéndose así dos moléculas de ADN hijas de doble cadena, y cada molécula hija tiene una de las cadenas que es la del ADN progenitor y la otra nueva que ha sido sintetizada utilizando como molde la del progenitor”⁽

ARN

Es un ácido nucleico formado por ácido fosfórico, ribosa, adenina, guanina, citosina y uracilo. Está formada por una sola cadena, es sintetizado dentro del núcleo y existen tres tipos de ARN como el ARN mensajero (ARNm), ARN transferencia (ARNt) y el ribosómico (ARNr).

El ARNm, es una cadena simple, muy similar a la del ADN, pero difiere en que el azúcar que la constituye es ligeramente diferente (se llama Ribosa, mientras que la que integra el ADN es desoxirribosa). Una de las bases nitrogenadas difiere en el ARN y se llama Uracilo, sustituyendo a la Timina.

Los nucleótidos estructurales del ARN. De modo semejante a los desoxirribonucleótidos constan de una molécula de ácido fosfórico, una molécula de pentosa, en este caso la D-ribosa y una base nitrogenada que puede ser de cuatro tipos: adenina, guanina, citosina y uracilo. Así como las tres primeras son comunes también para el ADN, el uracilo se halla presente en el ARN y muy raras veces en el ADN, mientras que la timina es una base habitual del ADN. Por tanto, desoxirribonucleótidos y ribonucleótidos difieren en la pentosa que posean que puede ser desoxirribosa o ribosa, y, además, los desoxirribonucleótidos no suelen llevar uracilo así como los ribonucleótidos no suelen llevar timina. Los nucleótidos se unen entre sí por enlaces covalentes, entre el ácido fosfórico de un nucleótido y el carbono en posición 3' de la molécula de pentosa de otro nucleótido, formando así la estructura covalente de las cadenas de los ácidos nucleicos.

Trascricpción

La formación de una cadena de ARNm por una secuencia particular de ADN se denomina *trascricpción*. Antes de que termine la *trascricpción*, al ARNm comienza a desprenderse del ADN. Finalmente un extremo de la molécula nueva de ARNm, que ahora es una cadena larga y delgada, se inserta en una pequeña estructura llamada *ribosa*, de un modo parecido a la introducción del hilo en una cuenta.

Al tiempo en que el *ribosoma* se desplaza a lo largo del filamento de ARNm, su extremo se puede insertar en un segundo *ribosoma*, y así sucesivamente. Utilizando un microscopio de alta definición y técnicas especiales de tinción, los científicos pueden tomar fotografías de las moléculas de ARNm con sus unidades de *ribosomas* asociados.

“Los *ribosomas* están formados por un ARNm reciben el nombre de *polirribosoma* o *polisoma*. Como cada *ribosoma* pasa a lo largo de toda la molécula de ARNm, “lee” el código, es decir, la secuencia de bases de nucleótidos del ARNm. La *lectura*, que se denomina *traducción*, tiene lugar gracias a un tercer tipo de molécula de ARN de transferencia (ARNt), que se origina sobre otro segmento del ADN.

Sobre un lado de la molécula de ARNt hay un triplete de nucleótidos del ARNm y al otro lado una región a la que puede unirse un aa. Específico (con la ayuda de una enzima específica)”. El triplete de cada ARNt es complementario de una secuencia determinada de tres nucleótidos –el *codón*- en la cadena de ARNm.

Debido a esta complementariedad, el triplete es capaz de “conocer” y adherirse al *codón*. P.ej., la secuencia uracilo-citosina-uracilo (UCU) sobre la cadena de ARNm atrae al triplete adenina-guanina-adenina (AGA) del ARNt. El triplete del ARNt recibe el nombre de *anticodón*.

Como las moléculas de ARNt se desplazan a lo largo de la cadena de ARNm en los *ribosomas*, cada uno soporta un aa. La secuencia de *codones* en el ARNm determina, por lo tanto, el orden en que los aminoácidos son transportados por el ARNt al *ribosoma*. En asociación con el *ribosoma*, se establecen enlaces químicos entre los aminoácidos en una cadena formando un *polipéptido*.

Una nueva cadena de polipéptidos se desprende del ribosoma y se repliega con una forma característica determinada por la secuencia de aa. la forma de un polipéptido y sus propiedades eléctricas, que están también determinadas por la secuencia de aa., dictaran si el polipéptido permanece aislado o se une a otros polipéptidos, así como a que tipo de función química desempeñará después en el organismo. “En las bacterias, los virus y la algas verde azuladas, el cromosoma se encuentra libre en el citoplasma, y el proceso de la traducción puede empezar incluso antes de que el proceso de la transcripción (formación de ARNm) haya concluido”. Sin embargo en los organismos más complejos los están aislados en el núcleo y los ribosomas solo se observan en el citoplasma.

Por esta razón, la traducción del ARNm en una proteína solo puede producirse después de que el ARNm se ha desprendido del ADN y se ha desplazado fuera del núcleo.

CÓDIGO GENÉTICO

Información genética cifrada en las secuencias nucleotídica del ácido desoxirribonucleico (ADN), que integra el mensaje para la síntesis de proteínas. Las proteínas de un individuo son específicas, por lo que lógicamente, la información para su síntesis que se encuentra cifrada en el código genético es específica.

Una molécula de ADN es una sucesión de nucleótidos, cada uno de los cuales está formado por ácido fosfórico, desoxirribosa y una base nitrogenada (púrica o pirimídica), siendo tales compuestos universales en el ADN de todos los seres vivos. Por lo tanto las diferencias entre el ADN de los distintos individuos residen en la proporción y orden de cómo suceden los pares de bases púricas y pirimídicas, en el ADN, siendo estas bases nitrogenadas, las que establecen la especificidad y diferencia para cada individuo.

De acuerdo con ello se considera, que “el ADN puede mandar sus órdenes utilizando un alfabeto de cuatro letras, representadas por cada una de las cuatro bases púricas y pirimídicas, es decir, adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). Estas bases nitrogenadas se agrupan de tres en tres formando tripletes, también llamados codógenos, como p.ej. ATC, AGG, TAA, etc. Y cada triplete es una palabra cifrada, o señal para un determinado aminoácido; dos o más tripletes pueden conducir al mismo aminoácido”

“Con las cuatro bases nitrogenadas (A,T,G,C) se puede construir un número suficiente de tripletes o codógenos para sintetizar los veinte aminoácido que forman las proteínas”. Si la agrupación de estas bases fuera de dos en dos en lugar de tres en tres el total posible de grupos diferentes fuese $4 \times 4 = 16$, de modo que si existen 20 aminoácidos proteicos distintos faltarían grupos para designarlos. Pero siendo los grupos de tres (tripletes) las probabilidades de combinación permiten un total de 64 tripletes o codógenos ($4 \times 4 \times 4 = 64$), así aparecen más tripletes que aminoácido existentes, pero se ha llegado a demostrar

que cada aminoácido puede responder a la señal de un triplete, por cuya razón se dice que el código genético o lenguaje genético esta degenerado.

Secuencias Repetidas

Los estudios directos del ADN han demostrado también que en los organismos superiores ciertas secuencias de nucleótidos se repiten muchas veces en todo el material genético.

Algunas de estas secuencias repetidas representan copias múltiples de genes que codifican polipéptidos, o de genes que codifican ARNr especiales (casi siempre existen muchas copias de genes que producen al ARN de los ribosomas). “Parece que otras secuencias que se repiten no codifican polipéptidos o ARNr, y su función se desconoce. Entre ellas existen secuencias que, al parecer, son capaces de saltar de una zona a otra de un cromosoma, o de un cromosoma a otro”. Estos “transposones”, o elementos que se transponen, pueden originar mutaciones en los genes adyacentes a sus puntos de partida o llegada

ESTRUCTURA BÁSICA DEL GENOMA

GEN O CISTRON

Unidad de herencia, partícula de material genético que determina la herencia de una característica determinada, o de un grupo de ellas. Los genes están localizados en los cromosomas, en el núcleo celular y se disponen en línea a lo largo de cada uno de ellos. Cada gen ocupa en el cromosoma una posición o locus. Por esta razón, el término locus se intercambia en muchas ocasiones con el de gen. El material genético es el ácido desoxirribonucleico o ADN, una molécula que representa la “columna vertebral” del cromosoma. “Debido a que en cada cromosoma el ADN es una molécula continua, alargada, simple y delgada, los genes deben ser parte de ella; y como es una cadena de subunidades muy pequeñas que se conocen por nucleótidos, cada gen incluye muchos nucleótidos”. Cada nucleótido está formado por un azúcar de cinco carbonos, ácido fosfórico y una base nitrogenada. En cada cadena existen cuatro tipos diferentes de bases – adenina, timina, citosina, guanina- y su secuencia determina las propiedades del gen.

Los genes ejercen sus efectos a través de moléculas a las que dan origen. Los productos inmediatos de un gen son las moléculas de ácido ribonucleico (ARN); estas son copias de ADN, excepto porque en lugar de la base uracilo tiene timina. Las moléculas de ARN de algunos genes participan de forma directa en el metabolismo del organismo, aunque su finalidad es, en su mayoría, la producción de proteínas. Las proteínas están formadas por cadenas de unidades que se denominan aa., y la secuencia de bases presente en el ARN determina la secuencia de aa. En la proteína por medio del código genético.

“La secuencia de aminoácido de una proteína específica será la responsable de determinar si esta formará parte de una estructura del organismo, o si se convertirá en una enzima para favorecer una reacción química particular. Por lo tanto, las variaciones en el ADN pueden producir cambios que afecten a la estructura o a la química de un organismo”. Las bases de nucleótidos del ADN que codifican la estructura de los ARN y proteínas, no son los únicos componentes de los genes; otros grupos de bases adyacentes a las secuencias codificadoras afectan a la cantidad y la disposición de los productos de los genes. En los organismos superiores (los animales y las plantas más que en las bacterias y los virus), las secuencias no codificadoras superan en número de diez o más a las codificadoras, y las funciones de estas regiones son muy poco conocidas. Esto significa que los genéticos no pueden establecer aun límites precisos respecto al tamaño de los genes de animales y plantas.

Función de los Genes

Después de que la ciencia de la genética se estableciera y de que se clarificaran los patrones de la herencia a través de los genes, las preguntas más importantes permanecieron sin respuesta durante más de 50 años: ¿cómo se copian los cromosomas y sus genes de una célula a otra, y como determinan estos la estructura y conducta de los seres vivos?. “A principios de la década de 1940, dos genetistas estadounidenses, George Wells Beadle y Edward Lawrie Tatum, proporcionaron las primeras pistas importantes. Trabajaron con el hongo Neurospora y Penicillium y descubrieron que los genes dirigen la formación de enzimas a través de las unidades que los constituyen. Cada unidad (un polipéptido) está producida por un gen específico”.

Este trabajo orientó los estudios hacia la naturaleza química de los genes y ayudó a establecer el campo de la genética molecular. Desde hace tiempo se sabe que los cromosomas están compuestos casi en su totalidad por dos tipos de sustancias químicas, proteínas y ácidos nucleicos. Debido en parte a la estrecha relación establecida entre los genes y las enzimas, que son proteínas, al principio estas últimas parecían la sustancia fundamental que determinaba la herencia.

Sin embargo “en 1944 el bacteriólogo canadiense Oswald Theodore Avery demostró que el ADN era el que desempeñaba esa función. Extrajo el ADN de una cepa de bacterias y lo introdujo en otra cepa. La segunda no solo adquirió las características de la primera sino que también las transmitió a generaciones posteriores. Por aquel entonces, se sabía que el ADN estaba formada por una sustancia denominada nucleótidos”.

La adenina siempre se vincula con la timina y la guanina con la citosina. Para hacer una copia nueva e idéntica de la molécula de ADN solo se necesita que las dos cadenas se extiendan y se separen por sus bases (que están unidas de forma débil) gracias a la presencia en la de más nucleótidos, se pueden unir a cada cadena separada bases complementarias nuevas, formando dos dobles hélices. Si la secuencia de bases que existía en una cadena era AGATC, la nueva contendría la secuencia complementaria, o “imagen especular”, TCTAG ya que la base de

cada cromosoma es una molécula larga de ADN formada por dos cadenas, la producción de dos dobles hélices idénticas dará lugar a dos cromosomas idénticos.

La estructura del ADN es en realidad mucha más larga que la del cromosoma, pero se halla muy condensada. Ahora se sabe que este empaquetamiento se basa en diminutas partículas llamadas nucleosomas, solo visibles con el microscopio electrónico más potente. El ADN está enrollado secuencialmente alrededor de cada nucleosoma formando una estructura en forma de rosario. Entonces la estructura se repliega aún más, de manera que las cuentas se asocian en espirales regulares. Por esta razón el ADN tiene una configuración en espiral enrollada, parecida al filamento de una bombilla

Regulación de los Genes

En conocimiento de cómo se forman las proteínas ha permitido a los científicos como los genes producen efectos específicos sobre las estructuras y funciones de los organismos. Sin embargo, esto no explica las variaciones que sufren los organismos en respuesta a circunstancias cambiantes del medio, o la manera en que un cigoto simple da lugar a todos los tejidos y órganos diferentes que constituyen un ser humano.

En estos órganos y tejidos, la mayoría de las células contienen conjuntos de genes idénticos, sin embargo forman proteínas distintas. Es evidente que en las células de cualquier tejido u órgano algunos genes están activos y otros no. Los distintos tejidos tienen series de genes diferentes en estado activo. Por esta razón, parte de la explicación del desarrollo de un organismo complejo debe basarse en como se activa los genes de forma específica. El proceso de la activación de los genes en los organismos superiores aún no está claro, aunque gracias al trabajo del genetista francés Francois Jacob y de Jacques Lucien Monod, se sabe mucho acerca de este proceso en las bacterias.

Junto a cada gen bacteriano existe un segmento de ADN conocido como promotor. Este es el lugar sobre el cual la ARN polimerasa, enzima responsable de la producción del ARNm, se adhiere al ADN e inicia la transcripción. Entre el promotor y el gen existe con frecuencia otro segmento de ADN que recibe el nombre de operador, donde otra proteína –el represor- puede adherirse. Cuando el represor se une al operador, detiene el desplazamiento del ARN polimerasa a lo largo del cromosoma y la producción del ARN mensajero; por lo tanto el gen se inactiva.

Sin embargo la presencia en la célula de una sustancia química de terminada puede provocar que el represor se separe y el gen sea activo. Otras sustancias pueden afectar el grado de actividad del gen al alterar de la ARN polimerasa de unirse al promotor.

Un gen que recibe el nombre de regulador produce la proteína represora. En las bacterias, varios genes pueden estar controlados de forma simultánea por un promotor y uno o más operadores. El sistema completo se denomina entonces

operón. Parece que los operón no existen en los organismos complejos, aunque es muy posible que cada gen tenga su propio sistema individual de promotores y operadores, y en los intrones y las secuencias repetidas desempeñen también algún papel en este proceso.

Transmisión de los Genes

La unión de los gametos combina dos conjuntos de genes, uno de cada progenitor. Por lo tanto, cada gen es decir, cada posición específica sobre un cromosoma que afecta a un carácter particular está representado por dos copias, una procedente de la madre y la otra del padre. Cada copia se localiza en la misma posición sobre cada uno de los cromosomas pares del cigoto.

Cuando las dos copias son idénticas se dice que el individuo es homocigótico para aquel gen individual. Cuando son diferentes, es decir, cuando cada progenitor ha aportado una forma distinta o alelo del mismo gen, se dice que el individuo es heterocigótico para dicho gen. Ambos alelos están contenidos en el material genético del individuo, pero si uno es dominante, solo se manifiesta este. Sin embargo, como demostró Mendel, el carácter recesivo puede volver a manifestarse en generaciones posteriores (en individuos homocigóticos para sus alelos). P.ej. la capacidad de una persona para pigmentar la piel, el cabello y los ojos, depende de la presencia de un alelo particular (A), mientras que la ausencia de esta capacidad, denominada albinismo, es consecuencia de otro alelo (a) del mismo gen (por consenso, los alelos se designan siempre por una única letra; el alelo dominante se representa con una letra mayúscula y el recesivo con una minúscula).

“Los efectos de A son dominantes; los de a, son recesivos. Por lo tanto los individuos heterocigotos (Aa), así como los homocigotos (AA), para el alelo responsable del pigmento, tiene una pigmentación normal. Las personas homocigóticas para el alelo que da lugar a una ausencia de pigmentación (aa) son albinas. Cada hijo de una pareja en la que ambos son heterocigóticos (Aa) tienen un 25% de las probabilidades de ser homocigóticos (AA), un 50% de ser heterocigótico (Aa), y un 25% de ser homocigóticos (aa). Solo los individuos (aa) serán albinos.

Observamos que cada hijo tiene la posibilidad entre cuatro de ser albino, pero no es exacto decir que en una familia, una cuarta parte de los niños estarán afectados. Ambos alelos estarán presentes en el material genético del descendiente heterocigótico, quien originará gametos que contendrán uno u otro alelo. Se distingue entre la apariencia o característica manifestada de un organismo, y los genes y alelos que poseen”.

Los caracteres observables representa lo que se denomina fenotipo del organismo y su composición genética se conoce como genotipo. Este no es el caso en el que un alelo es dominante y el otro es recesivo. P.ej., el dondiego de noche puede tener flores de color rojo, blanco o rosa. Las plantas con flores rojas pueden tener dos copias del alelo R para el color rojo de las flores y por lo tanto son

homocigóticas RR . Las plantas con flores blancas tienen dos copias del alelo r para el color blanco de las flores y son homocigóticas rr .

Las plantas con copia de cada alelo heterocigótica Rr , son rosas, es decir una mezcla de colores producida por los dos alelos. Rara vez la acción de los genes es cuestión de un gen aislado que controla un solo carácter. Con frecuencia un gen puede controlar más de un carácter y un carácter puede depender de muchos genes. P.ej., es necesaria la presencia de al menos dos genes dominantes para producir el pigmento violeta en las flores de la planta del guisante de olor. Estas plantas que son homocigóticas para alguno o ambos de los alelos recesivos implicados en el carácter del color producen flores blancas. Por lo tanto los efectos de un gen pueden depender de las cuales sean los otros genes presentes

Genes en poblaciones

La genética de poblaciones, que investiga como se expanden los genes a través de las poblaciones de organismos, encontró una base sólida en los trabajos del matemático inglés Godfrey H. Hardy y el obstetra alemán Wilhelm Weinberg, quienes en 1908 formularon por separado lo que ahora se conoce como la ley de Hardy-Weinberg. Esta afirma que si dos alelos de un gen autosómico (A y a) existen en una población, si las secuencias con las que se presentan (expresadas en decimales) son p y q , ($p+q = 1$) respectivamente y si el apareamiento se produce de forma aleatoria con respecto al gen, entonces después de una generación la frecuencia de los tres genotipos AA , Aa y aa . será p^2 , $2pq$ y q^2 , respectivamente. Por consiguiente, en ausencia de alteraciones, estas secuencias permanecerán constantes de generación en generación.

“Cualquier variación de la frecuencia, que indica un cambio evolutivo, debe estar por tanto, relacionada con alteraciones. Estas pueden ser mutaciones, selección natural, migración y reproducción en pequeñas poblaciones que pueden perder alelos determinados por causalidad o desviación genética al azar. La evidencia indica que las poblaciones son más variables genéticamente de lo que se supone.

Se han realizado diversos estudios y los productos de los genes han señalado que por término medio, cerca de un tercio de ellos tienen variantes genéticas con frecuencias superiores a las que cabría esperar a partir del equilibrio entre su generación por mutación, y la desventaja selectiva de los mutantes.

Esto ha conducido a un interés creciente por las formas en que los alelos alternados se pueden mantener de forma activa en un estado de equilibrio de modo que ninguno reemplace al otro. Uno de estos mecanismos de equilibrio es la desventaja heterocigótica, cuando el heterocigótico sobrevive mejor que cualquiera de los homocigóticos. Otro mecanismo denominado selección dependiente de la frecuencia, se basa en la ventaja relativa de las variedades poco frecuentes, p.ej. en poblaciones expuestas a depredadores. Porque los depredadores tienden a centrarse en variedad más común y a no hacer de las variedades raras.

Por esta razón, cuando una variedad es poco frecuente puede estar en ventaja aunque perderá dicha ventaja conforme la selección natural para el rasgo de adaptación la haga más abundante. Entonces los depredadores empiezan a sacrificar la variedad favorecida, hasta alcanzar equilibrio entre los alelos de la población. Los parásitos pueden actuar de un modo similar, especializándose en atacar cualquier variedad de huéspedes que sea la más común y manteniendo por ello la variabilidad genética en las poblaciones de huéspedes

INTRONES

Según los recientes descubrimientos en los organismos superiores, los genes se presentan interrumpidos. A lo largo de una secuencia de nucleótidos que codifican un polipéptido en particular, puede haber una o más interrupciones formadas por secuencias sin codificar.

En algunos genes pueden encontrarse 50 o más de estas secuencias, o intrones. Durante la transcripción, los intrones son copiados en el ARN junto con las secuencias codificas, originando una molécula de ARN extra larga. En el núcleo, las secuencias que corresponden a los intrones son eliminadas del ARN por unas enzimas especiales para formar el ARNm, que se exporta al citoplasma. Las funciones de los intrones (si existen) son desconocidas, aunque se ha sugerido que el procesamiento del ARN mediante la eliminación de las secuencias interrumpidas tal vez esté implicado en la regulación de la cantidad de polipéptidos producidos por los genes.

También los intrones en genes que codifican ARNs especiales, como los que forman parte de los ribosomas. El descubrimiento de los intrones ha sido posible gracias a nuevos métodos que determinan la secuencia exacta de nucleótidos en las moléculas de ADN y ARN, métodos desarrollados por el biólogo molecular británico Frederick Sanger, quien recibió en 1980 por este trabajo el segundo premio Nobel de química.

POSIBLES APLICACIONES A LA SECUENCIA DEL GENOMA

En la actualidad la investigación biomédica se está enfrentando a partir de la publicación del genoma humano a una gran revolución, con importantes cambios en su metodología y estrategias (genes y enfermedades).

Un artículo de dos especialistas de genética humana de la Universidad de California en Los Ángeles publicado en Science aborda alguna de estas importantes modificaciones.

Una vez deletreado el genoma humano, la investigación biomédica se enfrenta ahora a una época de grandes cambios en su metodología y en sus estrategias. Victor McKusick y Leena Peltonen, del Departamento de genética humana de la Universidad de California en los Ángeles abordan hoy en Science algunos de los principales cambios y oportunidades a los que se enfrentan los científicos.

Uno de los retos es la monitorización de las variaciones en el genoma, sustentada en la idea de que las variaciones en la regulación de los genes y empalme de la transcripción genética explican como una proteína puede desempeñar funciones distintas en diferentes tipos de tejidos.

Como tan solo una pequeña proporción de los millones de variantes secuenciales en nuestros genomas tendrán semejantes impactos funcionales, la identificación de este subconjunto de variantes secuenciales será uno de los grandes cambios en la próxima década. El éxito de los esfuerzos globales para identificar y anotar las variantes secuenciales en el genoma humano –llamados polimorfismos nucleótidos simples- (SNP) se refleja en la abundancia de bases de datos del SNP.

No obstante el seguimiento del trabajo que lleve al entendimiento de cómo estas y otras variantes genéticas regulan el fenotipo de células, tejidos y órganos en humanos ocupara gran parte de la investigación biomédica del siglo XXI, aunque para ello harán falta innovadoras estrategias.

Algunas de estas estrategias ya empiezan a utilizarse. Los oligonucleótidos, por ejemplo, suponen la posibilidad de desarrollar microarrays con los se podrán monitorizar virtualmente la transcripción de cada gen a partir de cantidades ínfimas de tejidos. Técnicas similares de microarrays se están empleando para analizar proteínas y sus variantes. Uno de los problemas que se plantea es la necesidad todas las redes en las que se mueven e interactúan las distintas proteínas.

Hasta el momento solo ha sido identificada una pequeña fracción de ellas gracias a la bioquímica clásica, a los análisis estructurales. Pero ya se han introducido varias estrategias basadas en biocomputadores para estructurar redes genéticas y proteínicas.

De hecho, muchas redes proteínicas ya se han ido identificando gracias a ellas. Así, destaca la de los perfiles filogenéticos que busca genes, presentes o ausentes, con el mismo patrón a través de múltiples especies; por su parte el método de la piedra Rosetta (o campo de fusión) identifica proteínas que son moléculas separadas en un organismo pero fusionadas en otro; y en cuanto al método del gen vecino, identifica genes que se agrupan en el mismo cromosoma en varias especies.

OCHO MIL ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Se calcula que existen unas 8 mil enfermedades hereditarias, pero hoy solo se pueden detectar unas 200 antes del nacimiento del bebe, siempre y cuando se le apliquen los test genéticos. Los científicos que hoy conocen la función de unos 7 mil de los 30 mil genes humanos, deberán ir hallando las complicadas relaciones entre genética y enfermedad.

Para algunos autores, el conocimiento genético obliga a los profesionales sanitarios a reciclarse para aprender a interpretar correctamente los resultados de las diferentes pruebas genéticas. “El gran fruto del proyecto genoma será el alivio

del sufrimiento de los pacientes si la información genética disponible se combina con la habilidad del profesional y unas sólidas bases éticas”.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES

En futuro, la secuenciación del genoma humano permitirá realizar diagnósticos más concretos a largo plazo. No se trata de predecir sentencias de muerte, asegurando con una prueba de ADN que se va a sufrir un infarto, sino de contar con datos para ponderar el porcentaje de riesgos que se tiene que desarrollar una enfermedad determinada.

En este porcentaje, basado en la información genética particular de cada individuo, también juegan un papel importante los factores medioambientales y aquí es donde se podrá incidir para prevenir las enfermedades y preservar la salud.

Hay que tener en cuenta que todos los seres humanos compartimos un 99% del total del genoma; el 1% restante es el que nos hace diferentes: distinto color de piel, de pelo y susceptibilidad para desarrollar cáncer o diabetes, en un futuro. Cuando que genes están implicados en las distintas enfermedades, la medicina ganara tiempo. En realidad las pruebas genéticas podrían asemejarse a la información que nos aporta la información del colesterol. Si el nivel es alto, hay más riesgo de aterosclerosis, pero esta posibilidad depende de factores exógenos como le sedentarismo o la dieta.

Actualmente, la técnica más próxima a este futuro de diagnóstico a partir de pruebas de ADN es el biochip, un dispositivo en el que se introduce material genético de un paciente y con que se analizan determinados genes o mutaciones genéticas.

Por el momento los biochips estudian todas las posibilidades de mutación de una docena de genes, por lo que todavía no se puede abarcar enfermedades como el cáncer, donde llegan a intervenir, directa o indirectamente 200 o 300 genes.

TERAPIA GÉNICA

Con el genoma humano descifrado cabe suponer que la terapia génica esta ahora más cerca se convertirse en una realidad científica. Por terapia génica se entiende la sustitución o la modificación de los genes que al estar alterados, producen algún tipo de enfermedad.

La introducción de los genes se realiza por medio de un “vector”, un medio de inocular el gen en el organismo. Un vector puede ser un virus al que se le ha eliminado su patogenicidad, su capacidad para producir enfermedades. Con este abordaje se erradica la causa de la enfermedad en lugar de eliminar los síntomas.

En un principio la patologías que pueden beneficiarse del tratamiento genético son las monogénicas, es decir, las producidas por la alteración de un único gen.

El primer tratamiento de terapia génica se realizó en el año de 1990 en una niña estadounidense que presentaba el síndrome de ADA en su última fase. El tratamiento funcionó y la niña pudo recuperar su vida normal. Tres años después de esta experiencia se iniciaron las pruebas para introducir el gen en la médula ósea.

Este procedimiento fue el mismo que el empleado siete años después en un lactante con síndrome X, una inmunodeficiencia hereditaria. El investigador principal de este trabajo el francés Alain Fischer del hospital de Necker de París introdujo una copia normal del gen alterado del niño que era la causa de la enfermedad con lo que corrigió la patología de su sistema inmunológico.

Esta fue una de las primeras aplicaciones de la terapia génica, a la que seguirían otras como la fibrosis quística en la que se trabaja desde 1989.

OTRAS ENFERMEDADES

Estas enfermedades son las que mejores resultados se han obtenido, aunque sea el cáncer la que la genera las mayores expectativas. Aludir a la terapia génica en cáncer es referirse, obligadamente, al gen tumor supresor p53. en la mayoría de los tumores malignos, el gen p53 aparece suprimido o alterado, pero de momento, los ensayos clínicos se han centrado en el cáncer de pulmón, de colon y de recto, y de cabeza y cuello.

La hemofilia es otro de los grandes candidatos a terapia génica. El año pasado, científicos de la universidad de Pittsburg, en Pensilvania, dieron a conocer los resultados de un ensayo a un hemofílico tipo A, al que se le había inyectado el gen del factor VIII. Más recientemente, también en Estados Unidos, se ha tratado a tres pacientes hemofílicos tipo B, con factor IX.

Los investigadores ya habían insertado el gen de este factor en perros hemofílicos con buenos resultados. Un campo de investigación menos frecuente es la cirugía vascular, donde los científicos también han hecho sus intentos de terapia genética. "Circulation" publicó en 1998 los resultados satisfactorios de la administración de factor de crecimiento endotelial vascular en ocho pacientes con isquemia crítica del miembro.

Al margen de todos estos éxitos, la terapia génica también ha cosechado sonados fracasos. Quizás el más difundido sea del fallecimiento de Jesse Gelsinger, un joven de 18 años que padecía de una rara enfermedad metabólica. Gelsinger entro a formar parte voluntariamente en un programa de terapia génica de la Universidad de Pensilvania.

El trabajo usaba como vector el adenovirus, el agente causante del resfriado común. Pese a la aparente inocuidad del estudio, el joven falleció a los pocos días y la universidad suspendió todos los ensayos y dio paso a una actitud más conservadora y recelosa y a una mayor vigilancia administrativa.

En la actualidad, la producción de ensayos clínicos ha sufrido una ralentización y, tal vez, una mayor minuciosidad a la hora de diseñar y aprobar los protocolos.

FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

Los fármacos que empleamos se producen en “talla” única. Sin embargo no todos reaccionamos de forma similar a los mismos medicamentos. Por Ej. en la enfermedad de Alzheimer, los pacientes que presentan una variante genética llamada ApoE-4 tienen menos posibilidades de beneficiarse de determinados fármacos, que los enfermos que no presentan esta variante.

Para muchos expertos, de todas las posibles aplicaciones de la secuenciación del genoma, la más cercana es la farmacogenética, ciencia por la que se administran medicamentos según el perfil genético de cada paciente concreto. Algunos especialistas han aventurado que en 5 años, será habitual que los pacientes se sometan a test genéticos antes de que su médico decida que tratamiento farmacológico o que dosis debe prescribir.

La otra cara de la moneda es la posibilidad de que los laboratorios utilicen la farmacogenómica para dirigir el desarrollo de fármacos hacia grupos genéticos predominantes en poblaciones que puedan pagarlos, marginando a los más desfavorecidos.

La farmacogenómica es un concepto algo más amplio, tiene como objetivo descubrir las bases genéticas y mecanismos moleculares de la enfermedad, para definir las mejores dianas terapéuticas y desarrollar fármacos que actúen en ellas. Todos estos avances van a redefinir el concepto clásico de medicina, para dar lugar a lo que algunos han dado en llamar la “genomédica”.

COMPARACIONES CON OTROS GENOMAS

Las comparaciones entre los genomas de otras especies es otra de las aplicaciones de facilitarán en trabajo científico. Hay organismos, como la mosca de la fruta o el ratón, que se emplean con mucha frecuencia en la experimentación, por eso resultaría muy útil determinar las similitudes genéticas entre estos seres y el hombre.

Los datos derivados de esa comparación repercutirán en la elucidación de los procesos biológicos que compartimos todos los seres vivos, los genes que son esenciales para la vida, así como las proteínas comunes a todos. Esto también dará nuevas pistas para entender el proceso de la evolución y la esencia humana.

PROBLEMÁTICA DEL GENOMA HUMANO LA GUERRA POR PATENTAR GENES

La batalla por patentar o privatizar el genoma humano –el mapa de la vida- y la cura de las enfermedades genéticas son una cuestión moral y cultural y el negocio del S. XXI, de miles de millones de dólares, tan incalculable como si se cobrara el aire.

Ana Baron, la corresponsal de Clarín en Washington, escribió: “en el terreno de la genética no podemos perder el tiempo. Un solo gen puede salvar la vida de miles de personas. Cada minutos que perdemos es de vida o muerte” a las palabras dichas por el doctor Craig Venter, un biólogo que se ha propuesto derrotar a los científicos apoyados por el gobierno de los Estados Unidos y de Gran Bretaña en la carrera que existe actualmente por anunciar primero el genoma humano, el mapa de la vida o genético de la especie humana.

A primera vista el apuro de Venter parece muy altruista. De acuerdo a las estadísticas uno de cada mil chicos nace con algún defecto genético.

Es verdad que algunas enfermedades fatales son de origen genético y que el descubrimiento del gen que las provoca no solo permitirá producir drogas para tratarlas, sino que también vacunas para prevenirlas, sin embargo detrás las buenas intenciones, hay tantos millones y millones de dólares en juego que en Wall Street llaman a Venter el “Bill Gates” de la genética y a su empresa Celera, la Microsoft de la industria de la biotecnología. Tantos, que es incalculable su montón hacia el S. XXI. Según los corredores de la Bolsa en la llamada “nueva tecnología” las empresas biotecnológicas que logren apropiarse legalmente de nuestros genes patentándolos atraerán inversionistas muy superiores a las que están obteniendo actualmente las empresas de la informática y del internet.

El negocio de los genes y las enormes ganancias que pueden llegar a generar ha desencadenado una verdadera guerra socioeconómica y ética. Hay un grupo de científicos norteamericanos y británicos que, apoyados financieramente por sus gobiernos, están trabajando basados en el principio altruista que nadie debe apoderarse del genoma humano. Según ellos, todo el mundo tiene que poder acceder al mapa genético de la vida, porque es un bien que le pertenece a la humanidad.

En ese sentido, a medida que avanza en sus investigaciones sobre el genoma humano, van publicando los resultados de sus investigaciones. En EE.UU. estos científicos están trabajando en el Instituto Nacional de la Salud bajo la dirección de Francis Collins en el Proyecto Publico de Genoma Humano (HGP).

En la vereda de enfrente hay un grupo muy pequeño de empresas de biotecnología que también están investigando el genoma humano pero se niegan a hacer público en resultado de sus investigaciones, porque la intención es ir vendiendo la información que vayan obteniendo. La empresa más conocida en este terreno es Celera Genomics, la empresa de Venter, que tiene su sede principal en Rockville, muy cerca de Washington.

Pero Celera no es la única. También está IncytePhamaceutical, el Human GenomeSciences, SmithKlineBeechman, y otras. ClaigVenter no tiene ningún problema en decir que su empresa “no es una empresa sin fines de lucro”. De hecho, Celera cotiza en Wall Street bajo el logo CLR. Sus acciones se cotizan a un promedio de 104 dólares la acción, lideradas por Venter, la ofensiva de estas empresas ha sido tan feroz en los últimos años que los presidentes de los EE.UU.

y Gran Bretaña decidieron establecer las reglas del juego de lo que hoy se conoce como “la guerra de los genes” en la declaración adjunta que hicieron en un 15 de marzo, estos presidentes pidieron a los científicos de todo el mundo que publiquen toda la información que tengan relativa al genoma humano. “Los datos fundamentales sobre el genoma humano, incluyendo al secuencia de todo el genoma humano del ADN humano y sus variaciones, tendrían que ser de libre acceso para los científicos del mundo entero”, dijeron. La identidad genética humana tendría que permitir “reducir la incidencia de las enfermedades, mejorar la salud en el mundo y la calidad de vida de toda la humanidad”, agregaron.

CAMPAÑA SOBRE PATENTES

Los genes humanos están siendo privatizados. A medida que los proyectos sobre el genoma humano avanzan en la localización y determinación de las funciones de un número creciente de segmentos de material genético (ADN), aumenta la carrera para poder obtener la propiedad comercial de este material y sus aplicaciones. La apropiación de las personas (esclavitud) se ha trasladado a la de sus genes.

El Proyecto Genoma Humano es un Programa de investigación consistente en determinar la secuencia completa de nucleótidos de los cromosomas de la especie humana –al tiempo de que organismos modelo utilizados en experimentación de laboratorio- para conocer todos y cada uno de los genes humanos, su localización y función. Dependiente del Departamento de Energía y de los Institutos Nacionales de Salud (NHI) de EE.UU., cuenta con un presupuesto anual sostenido de 200 millones de dólares durante 15 años, hasta 2005. James Watson, renombrado premio Nobel por su enunciado de la estructura del ADN, se opuso, hasta dimitir en 1992 de su cargo como director del programa, cuando los dirigentes del NIH patentaron los tramos de genoma enunciados; también han solicitado patentes sobre material del cerebro humano alegando su posible utilidad futura.

La empresa biotecnológica californiana INCYT pretende patentar 40 mil sinapsis y material genético del cerebro humano. Entre 1981 y 1995 se han concedido en todo el mundo 1175 patentes sobre secuencias genéticas humanas, aunque en la mayoría de los casos se desconoce su función.

BIOÉTICA DEL GENOMA HUMANO

Jhon Fleming, en su libro “La Ética Y El Proyecto De Genoma Humano Sobre La Diversidad” se plantea que es posible que la genética de poblaciones ponga en peligro los derechos humanos y las libertades fundamentales de las personas, y de los grupos que participan en el Proyecto Genoma Humano sobre Diversidad (PGHD).

La genética de poblaciones es una disciplina que estudia la variación genética en poblaciones definidas, incluidos los aspectos pertinentes de la estructura poblacional y la variabilidad geográfica de las secuencias del ADN y sus

frecuencias. El PGHD, en cambio ha sido calificado de proyecto antropológico internacional que trata de estudiar la riqueza genética de toda la especie humana.

Los principales objetivos científicos del PGHD serian, según sus defensores:

Profundizar en el conocimiento de la historia e identidad del ser humano.

Adquirir conocimientos sobre los factores medioambientales y genéticos presentes en la predisposición y la resistencia a la enfermedad, la denominada epidemiología genética.

Alentar la creación de laboratorios locales en donde se recojan y analicen las muestras genéticas.

Se estima que la ciencia contemporánea todavía lleva consigo el bagaje filosófico del S. XVII; que, lejos de ser "neutral" desde un punto de vista filosófico, está cargada de valores. Reconocer las actitudes filosóficas profundamente arraigadas en la mente de la mayoría de los científicos y en la cultura occidental arroja una considerable luz sobre las cuestiones éticas afectadas por el desarrollo del proyecto y la acumulación de información resultante.

El conocimiento científico y las opciones que parece imponer a la sociedad pudieran ser incontrolables y es posible que la lucha por alcanzar este tipo de ciencia ponga en peligro los derechos fundamentales de las personas y de las comunidades que participan en el PGHD. En estos momentos es imposible indicar cuales serán las consecuencias para el derecho a la intimidad de las personas y de las sociedades que deseen proteger el conocimiento de su pasado, presente y futuro, especialmente cuando dicho conocimiento pueda constituir una amenaza para la coherencia social, religiosa y cultural del propio grupo.

Por otra parte cuando se va afectando "el interés nacional" los viejos prejuicios contra las personas enfermas o discapacitadas, junto con un apremiante deseo de liberarse de la carga económica y social que supone cuidar a las personas con discapacidades, pueden servir muy bien para superar escrúpulos cuando se trata de eliminar a personas con discapacidades heredadas (aborto o infanticidio) y soslayar o anular las disposiciones legales concebidas para proteger los derechos a la confidencialidad, la intimidad y el igual acceso a niveles razonables de atención sanitaria.

Es posible que la información sobre poblaciones y grupos concretos resulte demasiado tentadora como para no ser utilizada en pro de la eficiencia social. Disponer de más información simplemente puede ofrecer más posibilidades de que se cometan violaciones de derechos humanos en todo el mundo, junto con el utópico deseo de tener una población libre de personas con graves minusvalías heredadas.

Quizás el PGH y el PGHD se conviertan en el proyecto Maniatan del próximo siglo trayendo indudables beneficios para la sociedad humana, pero, asimismo, inimaginables y espantosas amenazas, especialmente, desde el punto de vista de los derechos humanos

Desde el principio de los tiempos y desde que el hombre tiene conciencia racional, la enfermedad es y ha sido uno de los peores temores de la Humanidad. Y también desde que existe la enfermedad, el hombre ha estado buscando remedios para curarla o para aliviar sus síntomas. Es así como aparecen los llamados fármacos o medicamentos: “una sustancia cuyos componentes permiten prevenir, aliviar o mejorar el estado de salud de las personas enfermas”.

Se podría decir que un medicamento es uno de los mejores inventos que hayan salido de la mente humana, porque nos permite curar una enfermedad o paliar los dolorosos síntomas de la misma. Así, los medicamentos hacen que la vida de las personas sean mejores, calmando o reduciendo los dolores, combatiendo las infecciones o controlando procesos fisiológicos alterados, tales como la presión arterial o la diabetes.

Actualmente, el desarrollo de un fármaco comprende un largo proceso que incluye desde la identificación de un posible medicamento hasta su validación respecto a su seguridad, su eficacia, su formulación y su fabricación. Normalmente, estos estudios de seguridad comienzan con los denominados estudios preclínicos que determinan si el candidato a medicamento es seguro, y continúan con los ensayos clínicos en los que se evalúa su actividad en seres humanos.

Sin embargo, a pesar de éstos rigurosos ensayos, a veces los fármacos no logran ser eficaces e incluso en el peor de los casos pueden tener graves efectos adversos. Hasta un tercio de los medicamentos comercializados son completamente ineficaces al no conseguir el efecto terapéutico deseado. En estos casos, el paciente no consigue solucionar sus problemas de salud y el médico se ve obligado a realizar cambios en el tratamiento, ya sean ajustes de la dosis del fármaco o sustituir el fármaco por otro.

Y los efectos secundarios, en algunos casos se trata de molestias leves: dolores de estómago o mareos. Pero en otros casos se pueden alcanzar reacciones de extrema gravedad como alergias, urticaria y erupciones cutáneas. Cada año se registran más de 8,6 millones de reacciones adversas a medicamentos, de los cuales más 2,2 millones de casos son graves. Según la Organización mundial de la Salud, las reacciones adversas a medicamentos figuran entre las 10 principales causas de muertes en el Mundo.

Hasta hace unos años se suponía que los pacientes que compartían unas mismas características físicas y morfológicas (como edad, sexo, peso) constituían un conjunto homogéneo, y que por consiguiente, los medicamentos eficaces y bien tolerados en ciertos pacientes de ese conjunto, lo serían también en el resto. Sin embargo, los medicamentos no siempre actúan como está previsto, y un fármaco que es eficaz en un paciente, puede no serlo en otro paciente similar. Estas diferencias en la respuesta de los pacientes al medicamento tienen su origen en nuestro ADN, en las DIFERENCIAS DEL MATERIAL GENÉTICO que hace a cada persona única.

¿Cuáles son las causas de la variabilidad entre la población en la respuesta a los fármacos?

Factores genéticos

El conocimiento de que la herencia intervenía en la respuesta a fármacos vino a través del descubrimiento de reacciones farmacológicas inesperadas en individuos y en familiares. Todo ello revelaba la existencia de un patrón hereditario. A pesar de que el efecto de un fármaco conlleva un fenotipo complejo que depende de muchos factores, la herencia tiene una influencia importante en el efecto de un fármaco y la tolerancia de un paciente al mismo. Hoy en día se cree que la genética interviene en el 20-95 % de la variabilidad en la disponibilidad de un fármaco y sus efectos. La expresión de los genes, más que la propia dotación génica, y los polimorfismos existentes en ellos es lo que explica y condiciona las diferencias de los individuos en la respuesta a los tratamientos.

Factores no genéticos

Fisiológicos:

Edad

Sexo

Peso

Grasa corporal

Patofisiológico:

Función renal

Función hepática

Función cardiovascular

Enfermedades concomitantes

Medioambientales:

Tabaco

Alcohol

Alimentación

Contaminantes:

Factores no genéticos muy variados también tienen la capacidad de condicionar la respuesta terapéutica de los individuos. Estos factores varían a lo largo de la vida de la persona, a diferencia de los genéticos que suelen permanecer estables. Será la combinación de unos y otros la que en definitiva marque la eficacia y la toxicidad de un fármaco en un sujeto determinado.

Las diferencias genéticas entre pacientes además de influir en la eficacia de los medicamentos, pueden ser la fuente de graves efectos secundarios de éstos, e incluso aumentar el riesgo de interacciones fármaco-fármaco.

La secuencia de nucleótidos del genoma humano es muy parecida entre diferentes individuos, pero hay posiciones en las que un nucleótido difiere de un individuo a otro y son estas diferencias lo que delimita el éxito o el fracaso de un fármaco en el tratamiento de una enfermedad. El 90% de estas variantes genéticas son conocidos como polimorfismos de un solo nucleótido o SNP y son cambios puntuales en el ADN de un único nucleótido, ya sea adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G).

Enzimas que metabolizan los fármacos

El metabolismo generalmente convierte fármacos en metabolitos más hidrosolubles y, por tanto, más fácilmente excretables²². También puede convertir profármacos en productos activos terapéuticamente activos, e incluso puede dar lugar a compuestos más tóxicos. Existen más de 30 familias de enzimas metabolizadoras de fármacos en los humanos. Todas tienen variaciones genéticas, muchas de las cuales se traducen en cambios funcionales en las proteínas codificadas. Por ello, un polimorfismo o una marcada diferencia en la expresión génica puede llevar a una disminución en la actividad de la enzima codificada por ese gen que ocasione una gran toxicidad en fármacos con un estrecho índice terapéutico, o una disminución en la eficacia de medicamentos que requieren ser metabolizados para ser activos. Prácticamente cada uno de los pasos en la metabolización de un fármaco es susceptible de variación genética.

Las reacciones metabólicas se clasifican en:

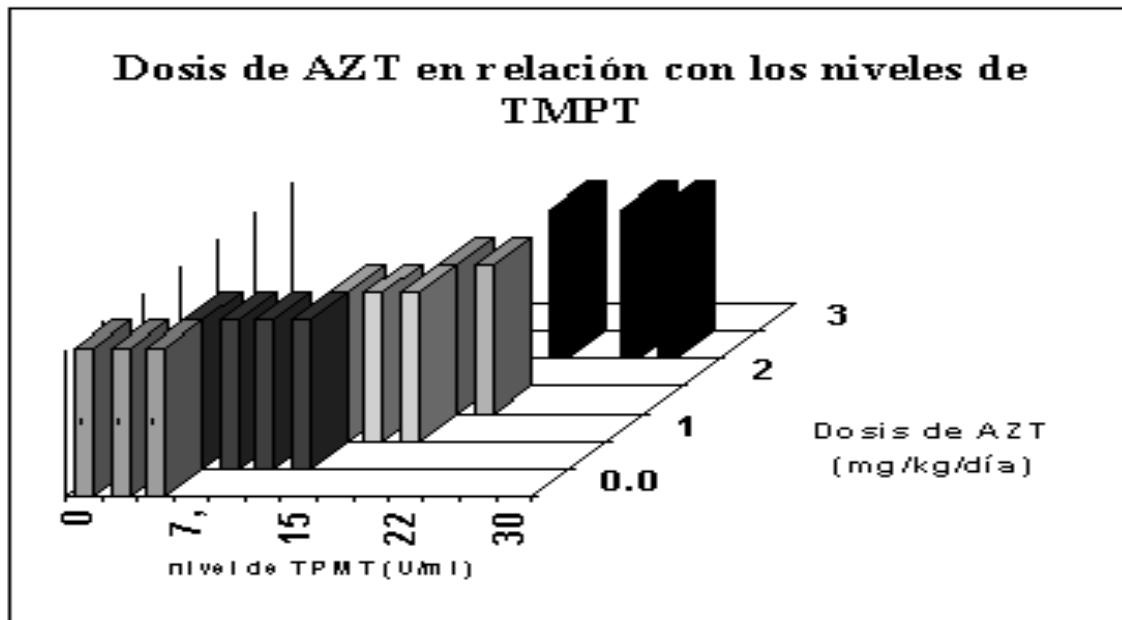
Reacciones de fase I (sintéticas): oxidación, reducción e hidrólisis

Se conocen numerosas enzimas que catalizan el metabolismo de fármacos de fase I. El hallazgo, hace aproximadamente 40 años, de que la hidrólisis del relajante muscular succinilcolina por la butirilcolinesterasa estaba genéticamente condicionada, constituyó uno de los hitos que marcaron el desarrollo de la Farmacogenética. A partir de este descubrimiento han ido apareciendo numerosos ejemplos de variaciones farmacogenéticas clínicamente relevantes en las que intervienen enzimas metabolizadoras de reacciones de tipo I¹³ (tabla 2).

<i>Enzima</i>	<i>Fármaco metabolizado</i>	<i>Efecto del polimorfismo</i>
Citocromo P-450 2D6	Debrisoquina	Aumento de su acción
	Esparteína	Aumento de su acción
	Nortriptilina	Aumento de su acción
	Codeína	Disminución de su acción
Citocromo P-450 2C9	Warfarina	Aumento de su acción
	Fenitoína	Aumento de su acción
Citocromo P-450 2C19	Omeprazol	Aumento de su acción
Dihidropirimidina dehidrogenasa	Fluorouracilo	Aumento de su acción
Butilcolinesterasa	Succinilcolina	Aumento de su acción

Reacciones de fase II (conjugación): acetilación, glucuronidación, sulfatación y mutilación

También son numerosos los ejemplos de variaciones farmacogenéticas clínicamente relevantes en las que intervienen enzimas metabolizadoras de reacciones de tipo II. Tal es el caso de la conocida acción de la TPMT (tiopurina S-metiltransferasa) sobre la azatioprina (AZ). La AZ es un antimetabolito de la purina utilizado como inmunosupresor. Es metabolizado, en parte, por S-metilación catalizada por la enzima TPMT. La actividad de la TPMT está afectada por polimorfismo genético, teniendo el 89 % de los caucásicos una actividad elevada (HH), el 9,7 % son heterocigotos y presentan una actividad intermedia (HL), y el 0,9 % tienen una actividad muy baja de TPMT (LL). Se han descrito al menos 100 alelos diferentes de la TPMT asociados con actividad disminuida. Un paciente que tenga niveles de actividad bajos o que no tenga actividad de la TPMT (LL) que reciba dosis estándar de AZ presentará concentraciones muy elevadas de su metabolito activo, bien correlacionadas con eficacia terapéutica pero también con el riesgo de padecer mielosupresión, en ocasiones letal. Por ello, el ensayo fenotípico del nivel de actividad de la TPMT en muestras de sangre y, seguidamente, los estudios basados en el ADN han sido los primeros estudios farmacogenéticos utilizados en la práctica clínica. Es un buen ejemplo de la individualización del tratamiento en función de los datos farmacogenéticos, recomendándose el estudio de la TPMT previo a iniciar el tratamiento con AZ. Los pacientes con genotipo de baja actividad para la TPMT tendrán que ser tratados con dosis muy reducidas si se quiere evitar la toxicidad, y en los pacientes con niveles muy altos de actividad la eficacia de la AZ estará disminuida a las dosis habituales. El análisis del polimorfismo de la TPMT se ha convertido en la primera prueba farmacogenética clínicamente aceptada.



Proteínas transportadoras de fármacos

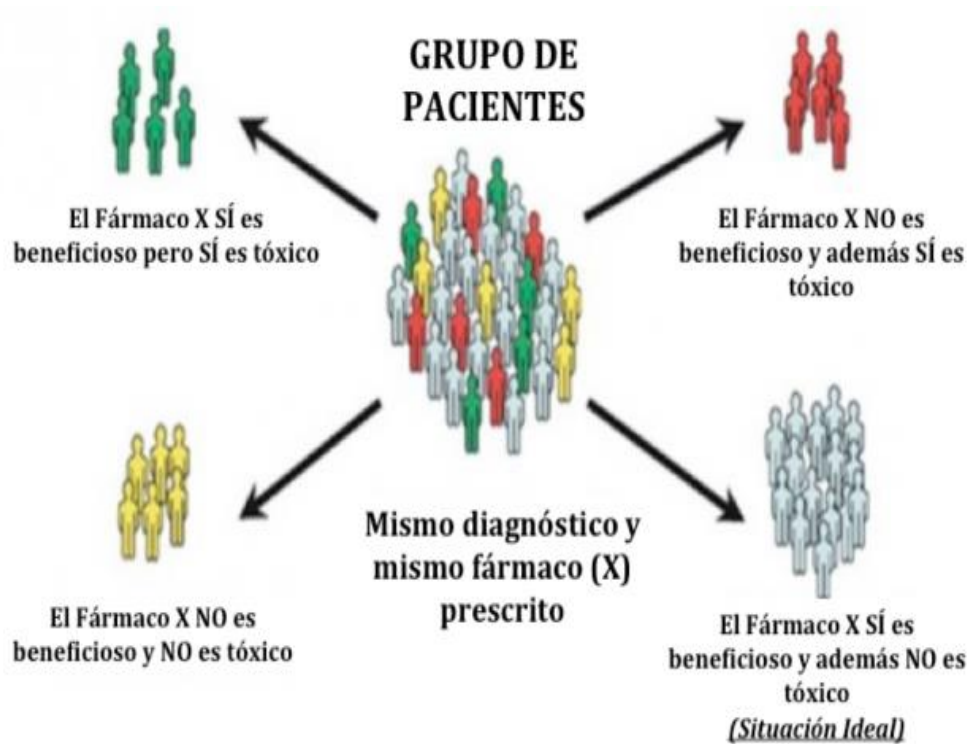
Existen muchas familias de proteínas transportadoras de fármacos que regulan y por tanto influyen en la absorción de fármacos, su distribución (que se acumulen más o menos en el tejido celular subcutáneo, que atraviesen o no la barrera hematoencefálica, etc.) la excreción de los mismos y sus metabolitos (por la orina, heces, etc.).

Receptores de fármacos

Numerosos estudios han demostrado que variaciones genéticas pueden influir en la sensibilidad del receptor al fármaco (diana farmacológica) y, por tanto, condicionar la respuesta clínica. Se conocen al menos 25 ejemplos de variantes en la secuencia genética con un efecto directo sobre la respuesta a los fármacos. Algunos ejemplos: el gen del receptor beta 2 adrenérgico que afecta a la respuesta de los beta 2 agonistas, el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que afecta a los efectos renoprotectores de los inhibidores de la ECA (IECA).

Proteínas con efecto indirecto sobre la respuesta al tratamiento

Existen polimorfismos en los genes que codifican proteínas que ni son dianas directas de fármacos ni están involucradas en su farmacocinética/farmacodinámica, pero que son capaces de producir una alteración en la respuesta al tratamiento en determinadas situaciones. Por ejemplo, diferencias hereditarias en los factores de la coagulación pueden predisponer a las mujeres que toman anticonceptivos orales a padecer trombosis venosa profunda o trombosis cerebral.



Fundamentos de Farmacogenética. Opciones de efectividad y toxicidad de un mismo fármaco en base al perfil genético de una población

En los últimos años se ha producido tal avance en el conocimiento de los polimorfismos genéticos responsables de la respuesta a los medicamentos, que ha surgido una nueva disciplina científica, la Farmacogenética:

“Es la ciencia que determinar la forma en que la constitución genética de cada individuo influye en la respuesta a la medicación”.

El objetivo de la Farmacogenética es predecir la eficacia y la toxicidad de los fármacos en función del perfil genético de cada paciente, lo que permite seleccionar el medicamento más apropiado y la dosis óptima para cada persona de forma individual, evitando desde el primer momento la ineficacia terapéutica y la toxicidad farmacológica.



Medicina personalizada

La farmacogenética es el futuro del tratamiento médico personalizado y un recurso clínico indispensable en cualquier tratamiento farmacológico. Los efectos de elegir adecuadamente el medicamento para cada paciente suponen una considerable mejora en la calidad de vida del paciente, y un gran avance en la calidad asistencial.

El éxito de la medicina personalizada aumentará o caerá en función de su capacidad de demostrar su valor al sistema sanitario, a la industria y a los pacientes. La integración de las pruebas farmacogenéticas en la práctica médica en el futuro dependerá en gran medida de la aceptación de las pruebas por los médicos y los pacientes. La información del genoma personal del paciente permitirá a los médicos desarrollar un enfoque terapéutico más dinámico y personalizado, basado en la susceptibilidad del paciente a diferentes enfermedades y la posible respuesta al tratamiento.

El avance de la farmacogenética requiere una mejora de las herramientas bioinformáticas para evaluar el significado funcional de variantes identificadas en genes con un potencial impacto farmacogenético, que ayuden al médico a interpretar los datos y prescribir en función de ellos. Además serán necesarios avances en la comprensión de cómo la variación genética afecta la respuesta a fármacos. Por otro lado, el uso de los datos farmacogenéticos puede reducir el tiempo de desarrollo de fármacos, ya que mediante pruebas genéticas, los investigadores pueden preseleccionar los pacientes para los estudios, utilizando los más propensos a responder o con menos probabilidades de sufrir efectos secundarios. Este enfoque podría reducir el tamaño, el tiempo y los gastos de los ensayos clínicos. La dirección futura de la farmacogenética estará en gran medida influenciada por la evolución de las tecnologías de detección genética en las

próximas décadas, y la aplicación de estas tecnologías en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas. Con el fin de lograr una disciplina madura se deberá mejorar la formación de los médicos en el uso de la detección genómica en la práctica clínica diaria, acelerar la normalización y validación de las pruebas genéticas y la incorporación de procedimientos de farmacogenómica en el desarrollo de fármacos y medicamentos en el mercado con el fin de optimizar la terapéutica. La medicina personalizada tiene todavía un largo camino por recorrer pero en muchos aspectos puede considerarse como la respuesta del siglo XXI para el uso racional de los medicamentos: el medicamento correcto en la dosis correcta en el paciente correcto en el momento adecuado.

Fue en el año 1959 cuando Fredrich Vogel usó por primera vez el término Farmacogenética, para designar el estudio del papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los medicamentos, ante los numerosos ejemplos de lo que solía denominarse idiosincrasia a medicamentos tales como: anestésicos, opiáceos, quimioterápicos anticancerígenos, etc. Farmacogenómica, por su parte, tiene su inicio más recientemente y su relación con la Farmacogenética no está exenta de controvertidas interpretaciones entre los investigadores de la materia.

Una aproximación que nos puede ayudar a entender el contenido de la Farmacogenómica, podemos encontrarla si nos fijamos en el sufijo «**ómica**», que ya aparece en la genómica, y que como sabemos, representa el estudio del total de genes presentes en cualquier organismo. El mismo sufijo aparece en la Proteómica, que estudia el conjunto de proteínas, y sus interacciones, que se pueden encontrar en un instante dado en una determinada célula. De acuerdo con lo anterior, la Farmacogenómica habrá que verla por tanto, como el estudio del total de genes farmacológicamente relevantes, así como de la forma en que dichos genes manifiestan sus variaciones y de qué manera estas variaciones pueden interaccionar para configurar el fenotipo de cada individuo, en lo que afecta a su respuesta a los medicamentos.

Una forma de introducirnos en el estudio de esos genes que hemos denominado farmacológicamente relevantes, es la consulta de los textos de Farmacología. La cifra de dichos genes se estima que puede estar entre 500 y 1.000. Sin embargo, la Compañía Cura-Gen (New Haven, Connecticut) manifiesta que está trabajando con 8.200 genes que para ellos representan los que denominan *pharmaceutical tractable genome*. Lo aconsejable, talvez, si se desea profundizar en el tema, es acudir a la página Web de PharmGKB y así conocer datos actualizados sobre los citados genes.

Variabilidad en la respuesta de los pacientes a los medicamentos constituye la regla, y no la excepción, para la gran mayoría de los mismos. Por eso, el llegar a comprender las bases moleculares de la acción farmacológica, o tóxica, de los medicamentos, así como los determinantes genéticos que pueden influir en sus respuestas farmacológicas, optimizará el uso de los mismos, en lo que ya se conoce como medicina personalizada, que viene a significar la administración a cada individuo del medicamento adecuado a la patología que padece, a las dosis también adecuadas para salvaguardar la eficacia y seguridad del mismo, y en el horario prefijado, compatible con lo anterior. El fundamento de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos en la especie humana, hay que buscarlo en su polimorfismo genético, que se produce por la variación en la secuencia del ADN y que puede ser de varios tipos: a) por la simple sustitución de una base, lo que da origen a lo que se conoce como *polimorfismo de un nucleótido* (SNP); b) por inserción o delección de una base en el ADN; c) por la inserción o delección de un conjunto de bases, en número de cientos a miles; d) inserción o delección, repetidas veces, de una o más bases, constituyéndolos denominados microsátélites. En lo que respecta a los SNP, son ya alrededor de cuatro millones los registrados en las bases de datos, a las que se puede acudir en consulta para su actualización. La consecuencia genotípica para un determinado individuo, dependerá de la localización en el gen de los citados SNP, que podremos resumirlos así: a) que se sitúe en la región codificadora del gen, con la consiguiente alteración de la secuencia de los aminoácidos de la proteína codificada, lo que puede afectar a su estructura y, por tanto, a su papel fisiológico en el organismo humano; b) que se sitúe el SNP en la región reguladora del gen, lo que puede conllevar que se vea afectada la capacidad de enlace de los factores de transcripción al gen y, en definitiva, que se vean afectados los niveles normales de expresión del citado gen; c) que se localicen en las regiones no-codificadoras del genoma, en cuyo caso está por conocer el impacto que pueden tener sobre el fenotipo de un individuo, aunque sus estudios del mayor interés como marcadores en la identificación forense y en determinados procesos patológicos de origen genético.

El principal problema con el que hay que enfrentarse para que la que se ha denominado medicina personalizada llegue a tener plena vigencia, es el de poder disponer de la metodología analítica que nos permita identificar la existencia de un determinado polimorfismo genético en la persona a la que se pretende medicar, y que pueda, en algún sentido, condicionar dicha medicación. Afortunadamente, se está avanzando mucho en el desarrollo de las técnicas analíticas, como tendremos ocasión de comprobar, que nos permiten adentrarnos en la búsqueda del polimorfismo genético, a través de los siguientes caminos: a) identificación de los

SNP; b) identificación de la existencia de pérdidas o multiplicación de los genes implicados y c) la determinación de los perfiles de expresión de los genes mediante la utilización de los «chips» de ADN apropiados.

TRANSPORTADORES

El papel que juegan los transportadores en los procesos de absorción, distribución y excreción de los medicamentos es esencial, condicionando sus procesos farmacocinéticos en el organismo humano. No es un intento fácil tratar de sistematizar el estudio de estos transportadores, si tenemos en cuenta que, la estimación que se hace sobre el número de genes codificadores de los mismos es superior a 500, pero que pueden llegar a los 1.200. En un primer intento podemos considerar aquellos que por su función actúan como una bomba que consume energía, cuya misión es la de exportar al sustrato correspondiente desde el interior al exterior de las células, constituyendo la superfamilia de transportadores conocidos como *ATP-binding cassette* (ABC). Hasta el momento son más de 40 ABC transportadores humanos los que han sido identificados y secuenciados. Dichos transportadores se clasifican en 7 subfamilias que van desde la ABC-A a la ABC-G.

El más estudiado dentro de este primer grupo es la P-glicoproteína (P-gp) considerada la responsable del fenómeno de resistencia a múltiples fármacos (MDR) en el tratamiento de procesos cancerosos con los quimioterápicos, en virtud de su expresión en las membranas de las células cancerosas (MDR1/P-gp). Se trata de una proteína glicosilada con un peso molecular de 170 kDa, que contiene 1280 aminoácidos formados por dos mitades homólogas con seis segmentos transmembrana hidrofóbicos y un segmento intracelular, con un sitio de enlace para el ATP. Dichas dos mitades están unidas por un polipéptido flexible de enlace. Esta P-gp se expresa también en diversos tejidos humanos normales, como el hígado, el riñón, el páncreas y en la barrera hemato-encefálica.

De especial interés es comprobar que la P-gp se expresa funcionalmente en los enterocitos que bordean el epitelio del tracto intestinal, donde juega un importante papel, en unión a los procesos metabólicos, en la función de barrera del intestino a los medicamentos y xenobióticos en general. En el caso de los fármacos, quiere decir que la P-gp puede condicionar la biodisponibilidad de los mismos, independientemente de su naturaleza química, como ocurre, por ejemplo, en la ciclosporina A, la digoxina, la vimblastina, el talinolol, etc. Avancemos que ya en el año 2000, Hoffmeyer había detectado para el gen codificador de la P-gp, o MDR1, o ABCB1, según la nomenclatura utilizada, la existencia de 15 SNP. A título de ejemplo podemos citar el polimorfismo en el exón 26, en la posición 3435 (C3435T), que constituye una mutación silente, lo que quiere significar que está afectada la expresión del gen, y concretamente los niveles de P-gp en el

duodeno. Ello lleva consigo, por ejemplo, que aquellos individuos portadores de dicha mutación verán afectada, muy significativamente, la absorción intestinal de la digoxina.

Un segundo tipo de transportadores de membrana lo constituyen las denominadas proteínas relacionadas con la resistencia a los quimioterápicos de las células cancerosas (MRPs), descubiertas en las células cancerosas que presentaban resistencias que no eran atribuibles a los transportadores MDR. Son también unas glicoproteínas capaces de transportar un amplio grupo de fármacos, habiéndose caracterizado un conjunto de ellas desde la MRP1 a la MRP6, distribuidas ampliamente en el organismo humano, y predominantemente en hígado, riñón e intestino. Por esta última circunstancia, cualquier mecanismo que conlleve procesos de inhibición o inducción de los MRP puede contribuir sustancialmente a la biodisponibilidad oral de ciertos fármacos.

El polimorfismo genético de los MRPs está menos estudiado que el de los MDRs, aunque su existencia está comprobada por la información que proporcionan los fenotipos clínicos de determinadas enfermedades hereditarias. Tal es el caso de la MRP2, expresada principalmente en el hígado y cuya función fisiológica más importante es la de la excreción de los glucurónidos de bilirrubina a la bilis, y que se ha relacionado con el denominado síndrome de Dubin-Johnson (DJS), caracterizado por una excreción hepato-biliar alterada. La base molecular del citado síndrome es la ausencia de funcionalidad en el gen MRP2, consecuencia de tres mutaciones en el mismo, lo que hace que no se detecte proteína MRP2 en el hígado de los pacientes con DJS. En algunos individuos, sin embargo, la presencia de los otros miembros de la familia de MRPs en la membrana de los hepatocitos puede compensar, en parte, este defecto de transporte de los compuestos conjugados de bilirrubina.

Un tercer grupo de transportadores se diferencia de los anteriores en que participan en la absorción de sus sustratos (fármacos) al interior de las células en cuyas membranas se encuentran. Por lo general actúan acoplados a H^+ o Na^+ , por lo que la actividad de estos transportadores no sólo dependerá de su capacidad intrínseca de enlace a los sustratos, sino también en función de los gradientes electroquímicos a través de las membranas celulares.

Están descritos los siguientes:

OATs – transportadores para aniones orgánicos.

OATPs – transportadores polipéptidos para aniones orgánicos.

OCTs – transportadores para cationes orgánicos.

PepTs – transportadores peptídicos.

Por su presencia en la pared intestinal, serán determinantes en la biodisponibilidad de gran número de fármacos administrados oralmente. Como ejemplo tenemos el OAT1, que media en la absorción intestinal del antibiótico β -lactámico, cefaloridina; de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como la aspirina, indometacina y salicilatos; del antitumoral metotrexato, etc. Sustratos endógenos de este transportador son los aniones orgánicos, prostaglandina E₂, glutarato, β -cetoglutarato, etc. El OATP1, por su parte, se localiza principalmente en el cerebro y en el hígado y media en el transporte de ácidos biliares, de la bromosulfaleína, de estradiol 17-glucurónido, del glucósido cardiotónico ouabaína, etc. El OATP2 se expresa específicamente en el hígado y juega un papel fundamental en la incorporación de fármacos aniónicos y sus metabolitos.

Otros fármacos que son sustratos para estos transportadores son: la L-DOPA, el captopril, el aciclovir, el ácido valproico, la pravastatina, la cimetidina, el verapamilo, etc. El polimorfismo genético en este tipo de transportadores es bien manifiesto, como se puede observar en el trabajo de Lidia y cols. (4), en el que catalogan 258 SNP en los genes codificadores de los mismos.

Para la actualización de todo lo referente a los diferentes tipos de transportadores de membrana en el organismo humano (HMTD), se dispone de una base de datos en donde figuran las estructuras, función, distribución en los diferentes tejidos, familia codificadora de genes, polimorfismos, enfermedades relacionadas con cada uno de los transportadores.

Hacer una mención de algunos de los trabajos recientemente publicados sobre el polimorfismo genético de los transportadores es la mejor manera de ilustrar su importancia en el diagnóstico de determinados procesos patológicos, junto a su consecuente tratamiento medicamentoso, orientado indudablemente a la prometedora medicina personalizada.

Podemos citar en primer lugar el SIDA, con tratamientos de larga duración con los diferentes «cocktail» de retrovirales y proteasas, que en determinados casos pueden presentar efectos secundarios muy graves. Para instaurar el tratamiento hay dos tendencias; iniciarlo tan pronto se conoce que el paciente es seropositivo para el HIV, o esperar su comienzo hasta que la cifra de CD4 alcance un cierto valor.

En 1998, el HHS (*US Department of Health and Human Services*) recomendaba iniciar el tratamiento en los pacientes que presentaran unas cifras de CD4 inferiores a 500, o que su concentración viral en sangre por mililitro fuese de 20.000 copias de HIV. Estas cifras se cambiaron posteriormente hasta 350 CD4 y

55.000 copias, todo ello tratando de evitarlos efectos secundarios y de que el virus adquiriera resistencia a los fármacos. También se han propuesto tratamientos intermitentes de 7 días seguidos de otros 7 días de descanso, o tratamiento durante 18 meses con un seguimiento analítico de la concentración viral, suspendiendo el tratamiento hasta que se compruebe que la citada concentración viral se incrementa.

Dada la magnitud del problema del tratamiento del SIDA Cohen se pregunta qué papel y cuánta ayuda podemos encontrar en la farmacogenética, y muy particularmente si los transportadores del tipo de las Pgp, pueden explicar las diferencias interindividuales en los resultados del tratamiento.

Fellay y colaboradores en un trabajo muy interesante estudian el comportamiento de un grupo de enfermos de SIDA, sometidos a tratamiento con «nelfinavir» y «efavirenz», en los cuales se determinan, previamente, sus características genéticas en lo referente a la expresión de la P-gp (MDR1) y la de las enzimas metabolizadoras CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6 y CYP2C19. Concretándonos en el transportador MDR1, ya hemos apuntado anteriormente, que presenta un polimorfismo genético en el exón 26, en la posición 3435 (C3435T), lo que origina que se encuentren pacientes con los genotipos TT, CC y CT, que se caracterizan por sus niveles de expresión de la P-gp. Fellay y cols. hacen un seguimiento de las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiretrovirales, así como de los niveles de expresión de la P-gp, de la viremia y del número de células CD4, que permita controlar la efectividad del tratamiento. Lo que encuentran es que a los seis meses de iniciado el tratamiento los enfermos con genotipo TT mostraron un mayor incremento en la recuperación de las células CD4 (257/ μ L) y una mayor disminución de la viremia, frente al incremento de sólo 165 y 121 células/ μ L para los genotipos CT y CC, respectivamente.

En la discusión se plantean que el beneficio inmunológico que presentan los enfermos con genotipo MDR1 3435 TT, que se caracterizan por su baja expresión de la P-gp, puede deberse a una mayor facilidad para la penetración de los fármacos en las poblaciones de células susceptibles a la infección por el HIV-1. Aunque, desgraciadamente, no hay curación para el SIDA en el momento presente, el conocimiento del genotipo para el transportador MDR1, nos puede ayudar a la hora de establecer las pautas de tratamiento más efectivo para cada uno de los individuos.

Otro ejemplo muy demostrativo de la influencia del genotipo MDR1 3435 TT, lo tenemos en el caso de la administración oral de la digoxina, cuya biodisponibilidad será significativamente más alta en los individuos portadores del mismo, dado que la expresión de la Pgp en el duodeno, es muy inferior a la que corresponde a los

homozigotos CC y heterozigotos CT. Ello tiene como reflejo el que para la misma dosis de digoxina, los portadores TT tengan una concentración plasmática un 38% más alta que los portadores CC. Si se tiene en cuenta, además, que la digoxina es secretada en el túbulo proximal renal, precisamente con intervención de la P-gp, los individuos con genotipo TT verán reducida su eliminación, lo que puede ponerles en riesgo evidente de presentar posibles efectos adversos a la digoxina, ya que por una parte se aumenta su biodisponibilidad a la vez que su eliminación se ve reducida.

También es interesante otro grupo de transportadores que se localizan en la membrana presináptica del terminal nervioso, que pertenecen a las denominadas proteínas transportadoras sodio-dependientes y entre las que encontramos a la transportadora de la serotonina (5HTT), que juega un papel crítico en la terminación de la neurotransmisión serotoninérgica.

Desde el punto de vista farmacológico, representan un desafío para fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (5-HT), como pueden ser la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina, en virtud de su implicación en el comportamiento humano, en el estado mental del individuo y, en definitiva, en las condiciones psiquiátricas. Si nos fijamos, por ejemplo, en los estados depresivos, del 30 al 40% de los pacientes no responden satisfactoriamente al tratamiento inicial impuesto, con el inconveniente añadido de que han debido pasar no menos de seis semanas para comprobar dicha realidad. De ahí el interés que para aproximarse, también en estos casos, a la medicina personalizada, tienen los estudios encaminados al conocimiento del polimorfismo del gen codificador de esa proteína. La proteína 5HTT es codificada por el gen SLC6A4 (*Solute carrier family*) y está situada en el cromosoma 17q11.1 y 17q12, ocupando 31Kpb que incluyen 14 exones. Se han descrito dos polimorfismos para el citado gen, manifestándose uno de ellos por la presencia de un número variable de copias de un elemento formado por 17 pb, en su segundo intrón.

El número de repeticiones pueden ser de 9, 10, 11 o 12 copias, constituyéndolos alelos STin2.9, STin2.10, STin2.11 y STin2.12, respectivamente. Este último es el más frecuente y se le designa como alelo l («*large*») y a todos los demás como alelos s («*small*»). Lo importante es que al no estar situado este polimorfismo en la región codificadora del gen, no se verá alterada la estructura de la proteína codificada 5HTT, pero sí se verá alterado el elemento regulador de la transcripción. El otro polimorfismo es del tipo inserción/delección, y lo constituyen cuatro alelos con unas unidades de 22 pb, que se repiten 14, 16, 18 o 20 veces. También aquí al alelo de 14 repeticiones, que es muy frecuente, se le designa como alelo s y a los demás como alelos l, con las consecuencias fisiológicas, como en el caso anterior, de variaciones en la expresión genética.

Efectivamente, en cultivos de líneas celulares de linfoblastos humanos pertenecientes a individuos homocigotos para el alelo I, se encuentra una mayor concentración del ARNm de la 5-HT, lo que indica un aumento significativo de la expresión genética, y casi el doble de recaptación de la 5HT, que las de los individuos de genotipos I/s o s/s.

La consecuencia inmediata de los polimorfismos citados, es su asociación a estados neuróticos y a la psicopatología en general. Concretándonos en la acción farmacológica en relación al polimorfismo de los pacientes, se ha podido ver una mayor eficacia en la respuesta farmacológica de la fluoxetina en los portadores del alelo I y lo mismo en la eficacia de la paroxetina en el tratamiento de la depresión, también en portadores del alelo I.

METABOLIZADORES DE FÁRMACOS

Tras la administración de un fármaco, el organismo humano procede a su eliminación bien por excreción sin modificación alguna del mismo, o bien tras un proceso previo de biotransformación, con la formación de metabolitos, que podrán ser activos o inactivos. Dicho proceso de biotransformación se realiza, por lo general, en dos fases, lo que da origen a los denominados metabolitos de fases I y II.

Para llevar a cabo este proceso, existen en el organismo humano más de treinta familias de enzimas metabolizadoras, en las que el polimorfismo genético constituye prácticamente la regla general, con la consecuencia de que dichas variantes genéticas podrán originar cambios funcionales en la proteína codificada. De acuerdo con ello, encontraremos individuos con fenotipo de metabolizadores lentos, normales, rápidos y ultra-rápidos. Los primeros serán aquellos en los que la enzima codificada carece de actividad; los normales serán portadores de al menos una copia del gen activo, mientras que los rápidos o ultra-rápidos tendrán duplicado o multiplicado el gen activo.

Las consecuencias para los individuos portadores de estos polimorfismos genéticos podrán ir, desde la ausencia de actividad farmacológica del fármaco administrado, hasta la toxicidad severa del mismo. La importancia de la medicina personalizada se hace una vez más evidente. Tomemos el caso de un fármaco inhibidor de la bomba de protones como es el omeprazol, que usado en combinación con determinados antimicrobianos, tiene una marcada utilidad terapéutica en el tratamiento y prevención de las úlceras gástricas y duodenales. En su uso para la erradicación del *Helicobacter pylori*, la pauta terapéutica recomendada es la de 20 mg de omeprazol dos veces al día durante una semana, unido a 500mg de amoxicilina en cuatro tomas diarias durante una semana y 200

mgde claritromicina, también en cuatro tomas diarias durante una semana. Siguiendo este protocolo terapéutico, la bibliografía nos muestra que en aquellos pacientes con fenotipo de metabolizadores lentos, se consiguen todos ellos la total erradicación del *H. pylori*. Por el contrario, en los pacientes con fenotipo de metabolizadores rápidos, el fracaso terapéutico es patente en un porcentaje relativamente alto. Si nos fijamos en el proceso de metabolización del omeprazol, se sabe que en él interviene preferentemente el citocromo P450 CYP2C19 y, en menor proporción, el CYP3A4, dando origen a la formación de dos metabolitos el 5'-hidroxioimeprazol y la omeprazol-sulfona, los cuales en una segunda fase y con intervención de las citadas enzimas, se transforman en omeprazolhidroxisulfona. Estudiado el polimorfismo del CYP2C19 se ha comprobado que además del que se denomina normal CYP2C19*1, se encuentran otros dos alelos, el CYP2C19*2 y el CYP2C19*3, por lo que los individuos se distribuirán en seis grupos diferentes, atendiendo a su genotipo:

Homozigoto CYP2C19*1//CYP2C19*1 - metabolizadores rápidos.

Heterozigoto CYP2C19*1//CYP2C19*2 - metabolizadores rápidos.

Heterozigoto CYP2C19*1//CYP2C19*3 - metabolizadores rápidos.

Homozigoto CYP2C19*2//CYP2C19*2 - metabolizadores lentos.

Homozigoto CYP2C19*3//CYP2C19*3 - metabolizadores lentos.

Heterozigoto CYP2C19*2//CYP2C19*3 - metabolizadores lentos.

Dado el papel clave que juega el omeprazol en la terapia de erradicación del *H. pylori*, Kita y cols se plantearon el estudio farmacocinético del omeprazol en individuos sanos con los diferentes genotipos arriba mencionados. Administraron una dosis única de omeprazol de 20, 40, y 80 mg determinando a continuación las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y el área bajo la curva de los niveles plasmáticos del omeprazol y sus metabolitos. Basándose en los resultados obtenidos llegaron a la conclusión de que, para alcanzar la eficacia terapéutica de erradicación del *H. pylori* que se obtiene en los pacientes metabolizadores lentos con 20 mg de omeprazol dos veces al día, dicha dosis debe elevarse a 80 mg dos veces al día en el caso de los metabolizadores rápidos.

De forma empírica ya Furuta y Colshabían informado que obtenían la erradicación del *H. pylori* en pacientes clasificados como metabolizadores rápidos con dosis de omeprazol de 40 mg tres veces al día.

Uno de los mejores ejemplos en donde se pone de manifiesto la importancia que están teniendo en la actualidad y su prometedor futuro, los conocimientos derivados de la farmacogenética en el día a día de la clínica médica. Se trata del polimorfismo genético de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT), que participa en el proceso de metabolización de la 6-mercaptopurina (6-MP), de su profármaco azatioprina y de la tioguanina. Su utilización terapéutica es muy variada ya que están indicados en el tratamiento de pacientes con neoplasias, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, procesos dermatológicos, enfermedades autoinmunes y en los trasplantes de órganos.

El proceso metabólico de estos derivados de la tiopurina conduce a la formación del compuesto tioguanina nucleótido (TGN), un metabolito activo. Son varias las enzimas encargadas de este proceso, siendo la principal la hipoxantina-fosforibosil-transferasa. En fase posterior el TGN es inactivado, bien por oxidación por la enzima xantina-oxidasa o por metilación por la tiopurina-metil-transferasa.

Numerosos estudios ponen de manifiesto la aparición de toxicidad hematopoyética grave, a veces mortal, cuando ciertos pacientes han sido tratados con dosis de tiopurinas convencionales. La explicación de estos procesos está en el hecho de que en el tejido hematopoyético la actividad de la enzima xantina-oxidasa es mínima, quedando por tanto como único mecanismo de inactivación del TGN la metilación por TPMT. De aquí la importancia de conocer el polimorfismo genético que nos marcará la actividad de la TPMT, ya que la acción tóxica de los fármacos que tratamos vendrá dada por la nula o baja actividad de la misma.

Al menos ocho variantes alélicas están asociadas con una baja actividad de la enzima TPMT. De los estudios de población se deduce que aproximadamente el 90% de los individuos tienen actividad alta, el 10% actividad intermedia y el 0,3% actividad baja o no detectable. Si fijamos nuestro interés en la azatioprina, un fármaco utilizado durante años como tratamiento inmunosupresor en pacientes sometidos a trasplantes de órganos, podemos ver que su uso se ha extendido para el tratamiento de enfermedades a las que se le supone un origen inmunológico. Este es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, de la que existe un estudio con más de 700 pacientes que reciben una dosis fija de 2 mg/kg/día, en el que se describe que el 5% de los pacientes mostraron signos evidentes de toxicidad para la médula ósea, y de entre ellos, tres desarrollaron pancitopenia y dos murieron tras un proceso séptico. La pregunta inmediata es si estas muertes podían haber sido evitadas con un tratamiento individualizado, tras el estudio de las características genéticas de los pacientes, en lo que se refiere a la TPMT. Para determinar la actividad de las TPMT, se puede recurrir a una prueba bioquímica utilizando hematíes lisados del paciente. En este caso, hay que tener en cuenta la posibilidad de falsos resultados si el paciente ha sido sometido

previamente a transfusiones sanguíneas, como suele ser muy frecuente en las patologías como las leucemias, en las que están indicados los derivados de la tiopurina. En la actualidad, sin embargo, con la tecnología de los *chips* de ADN es posible detectar todas las mutaciones conocidas del gen codificador que conducen a la inhibición de la actividad de la TPMT, con una seguridad casi completa.

Con la administración de la mayoría de los fármacos, lo que se busca es su interacción en el organismo con las denominadas dianas terapéuticas, entre las cuales se incluyen los receptores, y de cuya interacción se espera la respuesta farmacológica deseada. Numerosos estudios han permitido identificar la existencia de polimorfismos en dichos receptores, lo que condicionará las diferencias interindividuales como respuesta a un determinado fármaco. En este caso, sin embargo, estas diferencias interindividuales no son tan manifiestas como las que se han podido apreciar en el del polimorfismo de las enzimas metabolizadoras, en que podían llegar a verse diferencias en su actividad de hasta 1000 veces, en más y en menos, entre los distintos individuos. Para los receptores, las máximas diferencias en respuesta farmacológica derivadas del polimorfismo genético, no superarán las veinte veces.

Tomaremos como ejemplo el de los fármacos que actúan como agonistas selectivos del receptor β_2 -adrenérgico, que constituyen los principales agentes broncodilatadores para el tratamiento de los procesos asmáticos, uno de los grandes problemas de la clínica médica actual. Están publicados datos referidos al Reino Unido, en los que se indica que la prevalencia de los procesos asmáticos es de 3 a 4 veces más alta en los adultos y 6 veces más alta en los niños que lo era hace 25 años (*Asthma Audit 2001 summary*). Otros datos significativos son que, en el momento actual, el número de individuos en tratamiento de procesos asmáticos es de 5,1 millones, con un coste estimado de 850 millones de libras por año.

Los procesos asmáticos son consecuencia de una serie de interacciones complejas entre la exposición al medio ambiente, y constituyentes genéticos de susceptibilidad. Igualmente, las grandes diferencias interindividuales, en la respuesta a los tratamientos, también encuentran su explicación en la influencia de factores ambientales y genéticos. En la búsqueda de tratamientos que resuelvan los problemas individuales.

PROTEÓMICA

Es necesario poder conseguir como punto de partida, un diagnóstico seguro del estado patológico del paciente, del que se derivará la terapéutica adecuada. En

este proceso la proteómica jugará, está jugando ya, un papel fundamental. A diferencia del genoma, su equivalente proteico o proteoma es una entidad dinámica, que cambia constantemente en respuesta a los procesos celulares, como pueden ser el estrés, estados patológicos o tratamientos medicamentosos.

Si nos fijamos en el proteoma de la sangre humana y gracias una vez más a las técnicas analíticas instrumentales disponibles, hoy conocemos que se ha confirmado la existencia de 490 proteínas y polipéptidos diferentes. Si tenemos en cuenta que muchos de ellos tienen su procedencia en estados patológicos a nivel celular, es evidente que si se logra descifrar el mensaje del que son portadores, se estará en condiciones de poder conocer, con toda exactitud, su procedencia y el proceso molecular que ha motivado su liberación a la sangre.

Los trabajos en el campo de la proteómica se orientan en dos direcciones:

a) La identificación de cada una de estas proteínas, lo que constituye el primer paso para conocer el fenotipo molecular de cada enfermedad,

b) El estudio de la función de cada proteína o proteómica funcional. En este último caso se busca conocer el tipo de interacciones de cada proteína con otras moléculas, ya que para poder ejercer sus efectos forman complejos dentro de la célula o sobre la propia membrana celular. Los sistemas de comunicación celular tienen su base en estas interacciones y por otra parte, pequeños cambios en la estructura de la proteína pueden significar la iniciación de una determinada patología, o la progresión de la misma.

Los grandes avances en el estudio de la proteómica, y más concretamente, en poder descifrar el complejo proteoma de la sangre, hay que atribuirlo al desarrollo de la espectrometría de masas en sus nuevas modalidades de MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption/ionization -time-of-flight*) y, más recientemente, de SELDI-TOF (*surface-enhanced laser desorption/ionization -time-of-flight*). En breves palabras, un espectrómetro de masas consiste en una fuente de iones, un analizador de masas que nos mide la relación de masa a carga de cada uno de los analitos ionizados, y un detector que nos registra el número de iones con una determinada relación masa/carga.

En la técnica de MALDI la muestra en estado seco acoplada a una matriz cristalina, se sublima e ioniza por intermedio de pulsos de láser. En la técnica SELDI, un refinamiento de MALDI, la muestra se deposita sobre un chip de características diferentes (hidrofóbico, iónico, catiónico y enlazante metálico) buscando el hacer una preselección de las proteínas de la muestra, de acuerdo con sus afinidades frente al material enlazante del chip, antes de proceder a su análisis en el espectrómetro de masas. Estos chips son suministrados por *Ciphergen Biosystems*

Inc. Las lecturas del detector constituyen el perfil proteómico de la muestra problema, que en un sistema de baja resolución proporcionará 15.500 datos para un intervalo m/z de 500 a 20.000. Para el caso de un sistema de alta resolución se generarán hasta 400.000 datos en el intervalo m/z comprendido entre 500 y 12.000.

Un sistema de farmacoinformática basado en la inteligencia artificial, es el encargado de analizar este gran número de datos y de ellos, el propio sistema puede aprender, adaptar y ganar experiencia, hasta el punto de que puede reconocer un nuevo fenotipo para el que el propio sistema no había sido programado, y que nunca con anterioridad el sistema lo había analizado. Para profundizar en el tema de las posibilidades de la espectrometría de masas en los estudios sobre proteómica, nos remitimos al trabajo de revisión publicado por Aebersold y Mann. Como ejemplo de los cambios tan dramáticos que se esperan conseguir en la forma en que una enfermedad puede ser detectada y monitorizada, con el uso de la espectrometría de masas, citaremos los resultados alcanzados en procesos cancerosos. En ellos se comprueban las ventajas de una rápida detección en los estados iniciales del proceso canceroso, de la posibilidad de desarrollar una medicina personalizada, del seguimiento de posibles recesiones, así como poder conocer cualquier tipo de toxicidad inducida por la propia medicación. Petricoin y cols utilizan la técnica de SELDI-TOF en la investigación del cáncer de ovario, con vistas a un diagnóstico muy temprano del mismo, por las evidentes ventajas que ello reportará a la supervivencia de los pacientes.

Existe un biomarcador para el cáncer de ovario, el antígeno 125 (CA125), cuya concentración es anormal en alrededor del 80% de las pacientes en un estado avanzado de la enfermedad, mientras que en las pacientes en el estado I de la enfermedad, sólo presentan un incremento del CA125 alrededor del 50% de las mismas. Por estas circunstancias, el valor predictivo positivo que se le da a este simple marcador es de sólo el 10%. En una primera fase los autores obtienen el espectro proteómico de sangre de 50 mujeres no afectadas de cáncer y lo comparan con el de otras 50 mujeres diagnosticadas de cáncer. Usan chips de interacción hidrofóbica modelo C16, y el ProteinBiologySystem 2 SELDI-TOF (*Ciphergen Biosystems, Fremont, CA, USA*). Desarrollan un algoritmo genético que funciona de manera similar a una selección natural para el estudio de los datos m/z recolectados. Con ello es posible diferenciar los diagramas proteómicos de las afectadas de las no afectadas.

En un segundo ensayo ciego, analizan las sangres de 116 mujeres, de las que 50 padecían cáncer de ovario y entre las cuales, 18 casos se consideraban en estado I. Todos los casos fueron correctamente identificados. De las 66 muestras restantes

de sangre de mujeres no afectadas, 63 fueron reconocidas como negativas. Por todo ello, los autores concluyen que el método MALDI-TOF usado, presenta una sensibilidad del 100%, una especificidad del 95% y un valor predictivo positivo del 94%. El citado autor y colaboradores aplican la misma técnica para el diagnóstico del cáncer de próstata. También para este tipo de cáncer se viene utilizando como indicativo un marcador, el PSA (*prostate-specific antigen*). La técnica utilizada es similar a la descrita utilizando un chip de interacción hidrofóbica C16, del que se determina el espectro de masas.

Aproximadamente 15,200 datos, definidos por los correspondientes valores de m/z , son analizados por el sistema informático que integra el algoritmo genético. Según los autores, el diagrama proteómico predice correctamente 36 de 38 pacientes con cáncer de próstata, a la vez que 177 de 228 pacientes fueron clasificados correctamente de hiperplasia benigna. Teniendo en cuenta que un nivel alto de PSA en individuos asintomáticos conlleva, por lo general, la práctica de una biopsia, y dado que en los resultados para individuos con valor alto de PSA, sólo entre el 25% y 35% se confirmó, por su diagrama proteómico, la existencia del cáncer de próstata, es evidente que de popularizarse el análisis de MALDI-TOF se podrían evitar innecesarias biopsias que pasarían a ser utilizadas sólo como técnica confirmatoria. Con el mismo propósito de poder distinguir por el diagrama proteómico del suero, a los individuos con cáncer de próstata de aquellos que padecen una hiperplasia benigna, o están sanos, Adma y cols utilizan también la técnica de SELDI-TOF. La muestra en este caso la constituyen 167 pacientes con cáncer, 77 con hiperplasia benigna y 82 sanos, con intervalo de edades semejantes a los anteriores.

El chip con el que obtienen los mejores resultados es del tipo metalenlazante, concretamente con el IMAC-Cu (IMAC-3-*Ciphergen Biosystems, Inc*). La detección de los picos para el intervalo de masas entre 2.000 y 40.000 Da, se realizó con el *Ciphergen SELDI software* versión 3.0(y 3.0, y para el análisis de los mismos desarrollan un algoritmo PeakMiner, que les permite realizar análisis estadísticos, con el fin de poder identificar los picos del espectro de masas con la mayor capacidad para discriminar los tres grupos, los de cáncer de próstata, los de hiperplasia benigna y los individuos sanos. Según los resultados, la técnica permite una sensibilidad del 83%, una especificidad del 97% y un poder predictivo del 96%. Los autores indican que tienen en estudio valorar el proteoma SELDI de sueros de pacientes, antes y después de una prostatectomía, al objeto de encontrar datos indicadores de una enfermedad recurrente o que nos permitan conocer la agresividad del cáncer.

La misma técnica SELDI-TOF es usada por Qu y colaboradores en el análisis del cáncer de próstata. En este caso, las muestras de suero elevaban a 386, de

ellas 197 procedían de pacientes con cáncer de próstata, 92 de individuos con hiperplasia benigna de próstata y 96 de individuos sanos. El chip de proteína usado fue el IMAC-3, previamente activado con SO_4Cu ; los 124 picos detectados en el espectro de masas fueron analizados por un sistema informático, que les permite hacer su clasificación.

El primer clasificador AdaBost separa completamente los proteomas de enfermos de cáncer de los que no lo padecen, alcanzando, según los autores, una sensibilidad y especificidad del 100%. Con un segundo clasificador (*Boosted Decision Stump Feature Selection*), aunque era de interpretación más fácil, se alcanzó solamente una sensibilidad y especificidad del 97%. Con este tipo de técnicas lo que se busca es un diagnóstico diferencial, sin que para ello sea necesaria la identificación de las proteínas/polipéptidos en que se ha basado el análisis. Sin embargo, si llegado el momento se pudiesen conocer dichas identidades, ello sería un gran paso para entender el papel que pueden estar jugando en la oncogénesis del cáncer de próstata, lo que permitirá identificar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar nuevos medicamentos. El cáncer de pulmón también ha sido estudiado por Zhang y colaboradores, en la búsqueda de nuevos biomarcadores. Analizan 169 muestras de sueros procedentes de 103 pacientes con cáncer pulmonar, clasificados clínicamente como en los estados 0, I, II y III; 41 de mujeres sanas y 25 de enfermos con procesos pulmonares benignos. Los chips de proteínas (*Ciphergen*) fueron activados previamente con Ni. De acuerdo con sus resultados concluyen, que se consigue una sensibilidad del 93% para todos los pacientes con cáncer y una especificidad del 91% para todos los controles. El análisis proteómico por la técnica de MALDI-TOF no está restringido al suero humano, sino que su utilidad es evidente para otros fluidos orgánicos, como la orina, el líquido cefalorraquídeo o el líquido sinovial.

La información que se podrá obtener de ellos será fundamental, no sólo para establecer diagnósticos rápidos y seguros, sino también para valorar la eficacia del tratamiento prescrito, en el marco de la futura medicina personalizada. A título de ejemplo podemos citar el trabajo de Thongboonkerd y colaboradores analizando el proteoma de la orina humana normal. Para ello someten las muestras a un tratamiento previo de separación de las proteínas por precipitación con acetona o por ultracentrifugación. A continuación, someten los productos obtenidos a una separación por electroforesis en gel de poliacrilamida por la técnica bidimensional (2D-PAGE) y las proteínas, así separadas, se analizan por MALDI-TOF.

Las proteínas identificadas fueron 67. La acetona precipita las proteínas más ácidas e hidrofílicas, mientras que la ultracentrifugación fraccionala las más básicas e hidrofóbicas y las proteínas de membrana. Entre ellas se encuentran las proteínas transportadoras, complemento, chaperona, receptores, enzimas, etc. El análisis

informático les permitió conocer que 47 eran proteínas únicas, y el resto hasta 67 formas múltiples de las mismas proteínas, transformadas preferentemente por glicosidación.

En este tipo de técnicas con aislamientos previos de las proteínas por métodos diferentes, están puestas grandes esperanzas en la información que pueden proporcionar para el estudio de la función renal y su patofisiología, así como en el descubrimiento de biomarcadores de patologías diversas.

En definitiva, y a la vista de lo expuesto, el acoplamiento de los nuevos avances de la espectrometría de masas (MALDI-TOF y SELDI-TOF) con los sistemas de tratamiento de datos que la farmacoinformática puede proporcionar, nos hace pensar, con fundamento, que los modos en que se efectúa el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad cambiarán drásticamente en el futuro, que se prevé próximo. A ello contribuirá la rapidez en la ejecución y el relativamente bajo costo del proceso y, sobre todo, la alta especificidad y sensibilidad que hasta ahora se ha logrado en relación con otras técnicas. A todo esto se puede añadir que el volumen de muestras requerido para el análisis es mínimo, que el espectro de masas se podría realizar en el propio laboratorio clínico y ser enviado, a un laboratorio central, que disponga del sistema informático adecuado para realizar el tipo de análisis que desea.

TERAPIA CELULAR

La Terapia Celular describe el proceso de introducir nuevas células en un tejido para poder tratar una enfermedad. Las terapias celulares comúnmente se enfocan en enfermedades hereditarias, con o sin la ayuda de la terapia génica. Las células madre se definen a través de dos de sus propiedades. La primera es que son capaces de auto-renovarse, es decir que pueden dividirse y generar más células madre del mismo tipo. La segunda, es que pueden madurar o diferenciarse en células especializadas capaces de llevar a cabo funciones específicas, como la piel, el músculo o la sangre.

Hay muchos tipos diferentes de células madre. Estas incluyen las células madre embrionarias que existen solo en los primeros estadios del desarrollo y varios tipos de células madre "tejido es específicos"(también denominadas células madre adultas o somáticas) que se encuentran en distintos tejidos del cuerpo humano. Recientemente, se han generado por ingeniería genética células con propiedades similares a las células madre embrionarias pero derivadas de células ya especializadas como las células de la piel, y que se denominan "células pluripotentes inducidas" (células iPS).

Una terapia con células madre es un tratamiento que usa células madre que se derivan de células madre, para reemplazar o reparar células dañadas de pacientes. Las células madre podrían ser puestas en la sangre, trasplantadas directamente en el tejido dañado, o reclutadas de los tejidos del propio paciente para su autoreparación. La terapia con células fetales fue descubierta por el médico suizo, Profesor Dr. Paul Niehans, quien se encontraba trabajando desde 1925 en el trasplante de glándulas enteras, como método de tratamiento de las alteraciones hormonales. Posteriormente, perfeccionaron el método pasando del trasplante quirúrgico, a la inyección de suspensiones celulares. Cortadas finamente o diluidas en la solución fisiológica, las células orgánicas y las más pequeñas agrupaciones celulares, mediante inyección eran conducidas con gran rapidez y a mayor eficacia a los diferentes tejidos del paciente.



Niehans, efectuó la primera inyección celular en 1931. Era un caso agudo de grave insuficiencia paratiroidea, y existía la posibilidad de que el trasplante fuera demasiado tarde para salvar la vida del paciente. Siguiendo una intuición, desmenuzó al máximo las glándulas hasta obtener una pasta fina. El éxito total de esta inyección celular impulsa a Niehans a dedicarse plenamente, a partir de este momento, a esta nueva forma de tratamiento.

Su mérito sin embargo, no reposa sólo en el desarrollo de un nuevo método terapéutico, sino fundamentalmente en la selección del material inyectable a base de diversos órganos y tejidos, así como a la utilización de células y tejidos animales donantes embrionarios, que pueden tolerarse mejor y producen un mayor éxito terapéutico.

La Terapia Celular, ha demostrado su eficacia en los problemas:

REVITALIZACIÓN: Uno de los mejores efectos de la terapia celular se ha logrado en el retraso del envejecimiento de los tejidos, y una mejor salud de nuestro cuerpo. Las células en este caso se aplican en grupos de tejido las cuales al ser metabolizados producen grandes cantidades de colágeno logrando desaparecer las arrugas y evitar el surgimiento prematuro de éstas. Las células que actúan a nivel hormonal logran mejorar nuestra respuesta sexual tanto en los hombres como en mujeres. Las células que actúan a nivel cerebral logran mejorar nuestra memoria, actividad mental y lograr así que las curvas normales de vida que

decaen a los 50 años lo hagan a los 70 años, mejorando nuestra potencia física e intelectual.

INSUFICIENCIA CIRCULATORIA: adormecimiento en manos, pies, piernas, disminución de la memoria, insomnio, mareos, disminución de la visión.

ENCEFALOPATIA CRONICA DE LOS NIÑOS: debido a defectos congénitos o adquiridos.

SINDROME DE DOWN: Mongolismo.

AFECCIONES NERVIOSAS: como, enfermedad de Parkinson, y síndromes cerebrales degenerativos.

INFECCIONES RECURRENTE.

CANCER.

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS EN HUESOS Y ARTICULACIONES.

OSTEOPOROSIS.

DOLORES ASOCIADOS A DISCOS INTERVERTEBRALES: ciática, dolor de hombro, brazo y mano.

DEGENERACION MIOCARDICA CRONICA: debida cardiopatía arterioesclerótica o hipertensión.

TRASTORNOS CIRCULATORIOS DEBIDO A HIPOTENSION.

INSUFICIENCIA CIRCULATORIA DE LOS OJOS: del fondo de ojo del nervio óptico y del oído interno. (OTOESCLEROSIS)

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA: EPOC o Enfisema.

INFECCIONES CRONICAS DE LA TRAQUEA Y DE LOS BRONQUIOS.

FALTA DE RESISTENCIA A LAS INFECCIONES DE LA NARIS: de senos paranasales y de garganta.

DEGENERACION CRONICA DEL TRACTO DIGESTIVO: con problemas gastrointestinales.

INSUFICIENCIA EN LA PRODUCCION DE ENZYMA PANCREATICA: dispepsia, mala absorción, spru.

DIABETES.

ENFERMEDADES CRONICAS DEL HIGADO

ENFERMEDADES CRONICAS DEL COLON: colitis.

ENFERMEDADES CRONICAS DE LA PIEL: psoriasis, eczemas.

MALA CURACION DE HERIDAS Y FRACTURAS: como consecuencia de accidentes o cirugías.

INFERTILIDAD DE LA MUJER.

MENOPAUSIA: evita tomar hormonas.

IMPOTENCIA O ESTERILIDAD MASCULINA.

TRASTORNOS DEL DESARROLLO EN LACTANTES, NIÑOS Y ADOLESCENTES.

OBESIDAD: por cualquier trastorno

ARTRITIS: reumatoidea o deformante

La mayor parte de las células tisulares provienen de formas precursoras inmaduras que se diferencian hasta poder llegar a desempeñar las funciones que les exige su entorno inmediato. El organismo reemplaza los tejidos en degeneración de dos maneras:

- 1) Por diferenciación de células nuevas a partir de precursoras residuales, como en el caso de las células sanguíneas.
- 2) Por proliferación de células ya diferenciadas, como sucede con las células hepáticas, endoteliales y de músculo esquelético.

Actualmente se cree que hay células primordiales en estado latente en la mayor parte de los tejidos del adulto, pero que son escasos los estímulos que las activan. La mayoría de las enfermedades o lesiones que alteran la función celular son, sin embargo, demasiado graves para ser corregidas por estos mecanismos de autoreparación. En tales casos es factible acudir a la terapia celular, eligiendo la célula que ha de injertarse según el tipo de lesión tisular y la función que deberá desempeñar la célula trasplantada.

Pueden trasplantarse células con el propósito de que secreten determinadas sustancias solubles con efectos locales o sistémicos. En otros casos, las células implantadas deben desempeñar funciones fisiológicas definidas. Por consiguiente, su fenotipo y espaciamiento cobran gran importancia desde el punto de vista de su utilidad. La terapia celular se ha aplicado con mioblastos en casos de distrofia

muscular; con epitelio retiniano en pacientes con degeneración macular y con tejido neuronal en pacientes con parkinsonismo. En un futuro se espera poder aplicarla con hepatocitos en pacientes cirróticos. Por último, en algunos casos las células implantadas deberán desempeñar funciones muy complejas de reparación o sustitución de tejidos para las cuales su localización espacial y temporal tendrá una importancia crítica. El principal ejemplo de este tipo de terapia es el reemplazo continuo y completo del tejido hematopoyético mediante el trasplante de médula ósea.

A la hora de decidir qué tipo de célula se debe trasplantar, se suman a los factores anteriores ciertas propiedades de las células mismas, como su accesibilidad y la rapidez y facilidad con que se cultivan, multiplican y manipulan. También es un factor limitante la cantidad de células necesaria para lograr la función deseada. Algunas células no pueden regenerarse *in vitro*. En tales casos se debe considerar el uso de células no autólogas, como las alógenas, las inmortalizadas o las xenógenas. Una de las principales ventajas de las células alógenas es que no hay que esperar hasta que haya donantes, ya que las células pueden prepararse mucho antes del trasplante. No obstante, están sujetas a los mismos problemas de variabilidad y replicabilidad que afectan a las células autólogas. Las líneas celulares primarias proliferan con dificultad, aunque pueden clonarse y subclonarse hasta lograr una línea sin esta desventaja. Por otra parte, las células inmortalizadas o transformadas a menudo pierden su capacidad de diferenciarse por completo y pueden convertirse en células neoplásicas después de injertarse. Pero el peor problema que plantean las células no autólogas es su capacidad para inducir una respuesta inmunitaria que las destruya. En el caso de las células alógenas, la reacción suele estar mediada por linfocitos T. La respuesta inmunitaria puede mitigarse mediante el uso de células derivadas de poblaciones puras sin contaminación con leucocitos o células endoteliales y procurando producir poca lesión al sitio del injerto.

No hay, en efecto, ninguna célula ideal que llene todos los requisitos para combatir cualquier enfermedad. Las células obtenidas de donantes no solo plantean los problemas inmunitarios descritos, sino también algunos de carácter ético. Deben someterse a pruebas de inocuidad antes de usarse en seres humanos. Se recomienda, por ejemplo, efectuar pruebas de integridad cromosómica, de esterilidad y de detección de microplasma y diversos virus, tales como los VIH 1 y 2.

También debe investigarse la inocuidad del procedimiento quirúrgico empleado. En resumen, la terapia celular requiere un enfoque que abarca muchas disciplinas, desde la inmunología hasta la biología celular, y su éxito se basa en poder

entender la complejidad de la interacción entre la célula individual y el organismo huésped.

"La Terapia Celular no es un medio alternativo en el campo de la medicina. Es mucho más que eso. Es la medicina del futuro en su forma más pura de expresión".

Actualmente existen más de 900 publicaciones científicas y más de 50,000 reportes médicos, los cuales registran la efectividad del éxito de esta terapia, la cual no agrega años a la vida, sino que agrega vida a los años.

LEGISLACIÓN

Las actividades vinculadas con la utilización de células de origen humano para su posterior implante están comprendidas dentro del ámbito de competencia del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), según la resolución N° 610/07 del Ministerio de Salud de la Nación. Sin embargo, en nuestro país aún no hay un estatus jurídico específico en materia de células madres.

En cuanto a la aplicación experimental en seres humanos, debe realizarse en el marco de un protocolo aprobado por el organismo de control, en Argentina el INCUCAI. El procedimiento debe hacerse bajo estrictas condiciones de seguridad, con consentimiento informado escrito y sin costo alguno para el paciente. Solo cuando un tratamiento experimental en pacientes comprueba su eficacia terapéutica y la ausencia de riesgos secundarios indeseables, puede ser aprobado por los organismos de control para pasar de ser un tratamiento experimental a uno establecido.

Cualquier intervención que no cumpla con los requisitos antes mencionados no constituye un procedimiento experimental y puede tratarse de casos aislados que no aportan elementos cuantificables para la investigación en ciencia y que incluso puede poner en riesgo la salud del paciente.

Los estudios experimentales de investigación en personas se insertan en normas éticas nacionales e internacionales que condenan el pago de honorarios o el débito a obras sociales por dichas prácticas.

Antes de comenzar el estudio, un grupo independiente, como por ejemplo, un Comité Institucional de Revisión o comité de ética médica que protege los derechos de los pacientes, se ocupa de la vigilancia, y en muchos países, el ensayo es evaluado y aprobado por un organismo regulador nacional, como la

Agencia Europea de Medicinas (EMA) o la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA).

Este campo ya es de por sí complejo dados los diferentes tipos celulares que se pueden aplicar, en diversos tratamientos, sumado a la utilización de materiales específicos (o scaffolds) y a múltiples biomoléculas; podemos sumar un grado más de complejidad a este tema; si pensamos en que a estas células, antes de infundirlas al paciente, podemos modificarlas genéticamente. Así entraríamos en la combinación de la terapia celular con la terapia génica. La terapia génica consiste en la transferencia de material genético en un individuo con una finalidad terapéutica. Aunque la terapia génica se puede llevar a cabo de forma directa, realizando la transferencia de genes directamente en tejidos de pacientes, en ocasiones, estos cambios genéticos se realizan durante el cultivo *in vitro* de las células, realizando así al mismo tiempo una terapia celular y génica. Recientemente la Comisión Europea ha publicado la aprobación final para la primera terapia génica de Europa. Se trata de "**Glybera**", de la empresa uniQure y es una terapia génica directa dirigida a pacientes con deficiencia de la enzima lipoproteína lipasa. Existen múltiples ensayos clínicos donde se están modificando células madre hematopoyéticas, por ejemplo, para tratar de curar enfermedades hematológicas.

GLYBERA ha sido desarrollado para el tratamiento de la deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL), una enfermedad hereditaria muy poco frecuente (existen unos 1.000 pacientes en toda la Unión Europea) que se produce por alteraciones en el gen que codifica la LPL. Como consecuencia de ello, los niveles de lípidos en la sangre de los pacientes son extremadamente elevados, produciéndose entre otros efectos, daño abdominal severo, episodios repetidos de pancreatitis y con frecuencia retraso en el desarrollo. Los pacientes con DLPL están sometidos a una dieta estricta muy baja en grasa, pues una comida normal puede producir una inflamación aguda del páncreas.

Glybera consiste en un vector viral (derivado de un virus adeno-asociado) que porta el gen de la LPL. Cuando Glybera se administra mediante inyecciones intramusculares, el vector viral permite que la proteína LPL se produzca a partir de las células musculares del paciente. En los ensayos clínicos realizados se observó que una sola administración de Glybera dio lugar a una reducción de los episodios de pancreatitis aguda, principal complicación de la enfermedad.

Según informa la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular, el dictamen del CHMP ha sido el de recomendar a la Comisión Europea la autorización de comercialización de Glybera bajo "circunstancias excepcionales". Esto significa que el medicamento génico se da por aprobado para el tratamiento de un

determinado grupo de pacientes con afectación severa de DLPL, entendiéndose que no es posible –dado que se trata de una enfermedad muy poco frecuente - obtener más información a través de ensayos clínicos. Como contrapartida, la empresa que comercializará Glybera (ahora UNIQURE) se ha comprometido a aportar información adicional mediante la creación de un registro de pacientes con DLPL. Ello permitirá evaluar más ampliamente los resultados derivados del tratamiento con Glybera, los cuales serán revisados por la EMA tan pronto como estén disponibles.

El laboratorio que respalda a Glybera es el holandés Uniqure, pionero de las terapias génicas. La agencia Reuters informa, de fuentes de la comercializadora, que la terapia tipo por paciente consiste en 42 inyecciones de 21 virales con un coste total de 1,1 millones de euros, a los que se podrá deducir en Alemania, primer país que la compra, el 7% de descuento que tienen los medicamentos. La experimentación con 27 pacientes que ha requerido la aprobación del medicamento demostraron que se reducían en un 40-50% las pancreatitis en los enfermos, y también la estancia media hospitalaria de los mismos. Se calcula que en toda Europa hay 200 potenciales pacientes para el Glybera. Los primeros tratamientos con este medicamento de precio récord se iniciarán el primer semestre de 2015

CONCLUSIÓN

De acuerdo a lo expuesto en el presente, producto de nuestra investigación de diferentes medios consultados, concluimos el mismo refiriéndonos a algunos puntos que consideramos trascendentes:

En aproximadamente 50 años, el mundo cambiará en muchas formas. Aquí hemos mencionados cambios en las fuentes de Energía, en el Transporte, en la Arquitectura, Tecnología, etcétera. Algunos comenzaron a investigarse y otros ya están en marcha, pero no todos serán aceptados sin cuestionamiento a no ser que se produzca un cambio de mentalidad global.

Algunos puntos a destacar:

Las energías renovables y la obtenida por la fusión sustituirán a los combustibles fósiles como principal fuente de energía.

El transporte será más pulcro. Los autos serán magnéticos y los vehículos flotarán sobre las carreteras. Estas autopistas suponen el fin de la “era de la electricidad” y el comienzo de la “época del magnetismo”.

La construcción de ciudades que flotarán sobre mares y océanos basados en las plataformas petroleras semi-sumergibles que pretenden tener Gobierno propio, sustentabilidad y oportunidades para que surja una “sociedad ideal”. La tecnología para crear estas Ciudades ya existe y está basada en las plataformas petroleras semi- sumergibles

Las comunicaciones telepáticas entre las personas se habrán hecho corrientes y que la información conectada en el cerebro humano podrá ser transferida a un soporte artificial. Los ordenadores habrán superado a los seres humanos. “En 40 años existirán ordenadores conscientes, dotados de sentimientos de su propia personalidad” La tecnología controlará totalmente a las personas. La alimentación sufrirá también sus cambios.

Gracias a ciertos avances Científicos y Tecnológicos se multiplicará la memoria, la creatividad, la capacidad de concentración y la inteligencia humana. Algunos futuristas creen que la muerte será cosa del pasado para el año 2050, entre ellos, expertos en Cibernética e investigadores de la Inteligencia Artificial cuyos pensamientos están convergiendo en la misma idea básica: ¿Por qué no subir todo lo que está en el cerebro-todo lo que hace una persona-quién es, en un superordenador y luego descargar esa información de nuevo en un cuerpo nuevo? Haciendo tal cosa, el individuo sería teóricamente inmortal. Para trabajar en ello, se necesitarán más avances en Hardware y Software y mejorar las interfaces.

Otros Científicos sostienen que la clave para la vida eterna está en el ADN Humano, aunque otros están concentrando sus esfuerzos de investigación en técnicas para regenerar las células humanas para siempre, sin pérdida crítica de información Biológica.

En cuanto al descubrimiento del “Genoma Humano”, nos interesa destacar que en el futuro, la secuenciación del mismo permitirá realizar diagnósticos más concretos a largo plazo. No se trata de predecir sentencias de muerte, asegurando con una prueba de ADN que se va a sufrir un infarto, sino de contar con datos para ponderar el porcentaje de riesgos que se tiene para desarrollar una enfermedad determinada. Actualmente, la técnica más próxima a este futuro de diagnóstico a partir de pruebas de ADN es el biochip, un dispositivo en el que se introduce material genético de un paciente y con que se analizan determinados genes o mutaciones genéticas. Por el momento los biochips estudian todas las posibilidades de mutación de una docena de genes, por lo que todavía no se puede abarcar enfermedades como el cáncer, donde llegan a intervenir, directa o indirectamente 200 o 300 genes. Con el genoma humano descifrado cabe suponer que la terapia génica está ahora más cerca de convertirse en una realidad científica. Por terapia génica se entiende la sustitución o la modificación de los genes que al estar alterados, producen algún tipo de enfermedad. La Terapia Celular no es un medio alternativo en el campo de la medicina. Es mucho más que eso. Es la medicina del futuro en su forma más pura de expresión.

Refiriéndonos a la Farmacología en Genética nos resulta importante mencionar que **GLYBERA** (Primer Terapia Génica aprobada en Europa de la Empresa uniQure), es un Fármaco desarrollado para el tratamiento de la deficiencia de lipoproteína lipasa (DLPL), una enfermedad hereditaria muy poco frecuente (existen unos 1.000 pacientes en toda la Unión Europea) que se produce por alteraciones en el gen que codifica la LPL. Como consecuencia de ello, los niveles de lípidos en la sangre de los pacientes son extremadamente elevados, produciéndose entre otros efectos, daño abdominal severo, episodios repetidos de pancreatitis y con frecuencia retraso en el desarrollo. Los pacientes con DLPL están sometidos a una dieta estricta muy baja en grasa, pues una comida normal puede producir una inflamación aguda del páncreas.

Estamos convencidos de que en base a lo investigado y redactado en éste Libro, algunas tendencias ya son un hecho, la calidad de vida del Ser Humano mejorará cada día desde todo plano, principalmente en esta última área tratada, la Farmacogenómica, Ciencia que no dejará de avanzar tendiendo siempre a mejorar la Salud.

Fin.

