

**Las Perspectivas individual y social de la
genómica y proteómica en España**

**Aplicaciones clínicas de las
nuevas técnicas sobre genómica
y proteómica**

Jesús Millán Núñez-Cortés

Universidad Complutense

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

XXIV Jornadas AES . El Escorial. 2004

El hombre dentro de las especies
(Carl LINNEO)

Reino. Animal
Tipo. Cordado
Subtipo. Vertebrado
Clase. Mamífero
Orden. Primate
Familia. Homínido
Género. Homo
Especie. Sapiens

El hombre, lo más complicado del universo

ORIGEN

“Todas las células del cuerpo humano contribuyen a la herencia (pangénesis)”

Charles DARWIN, 1868

“Sólo las células reproductoras se fusionan para crear la célula potencial que dará lugar al desarrollo de un nuevo individuo”

August WEISMANN, 1880

El hombre, lo más complicado del universo

LA HERENCIA

“Toda célula se deriva de otra preexistente” (división celular)

Rudolf **VIRCHOW**; 1858

“Los factores se transmiten de generación en generación” (genética)

Gregor **MENDEL**; 1865

“El núcleo contiene filamentos que se dividen por mitades cuando las células se duplican, y cada célula hija recibe una parte” (cromosomas)

Walther **FLEMMING**; 1879

“La herencia se lleva a cabo mediante la transmisión de una generación a otra de una sustancia con una constitución química y molecular claramente definida” (cromatina)

August **WEISMANN**; 1880

“Los caracteres hereditarios se encuentran en forma de unidades que se transmiten de generación en generación” (genes)

Hugo de **VRIES**; 1889

“Los genes se ordenan a lo largo de los cromosomas y se transmiten desde cada progenitor” (diversidad en la herencia de caracteres)

Thomas Hunt **MORGAN**; 1926

El hombre, lo más complicado del universo

EL MATERIAL GENÉTICO

El núcleo celular contiene proteínas específicas (nucleína)

Friedrich MIESCHER (1869)

La nucleína contiene varios grupos ácidos (ácidos nucleicos)

Richard ALTMANN (1889)

La nucleína/ácidos nucleicos es el constituyente fundamental de la cromatina

Edmund WILSON (1896)

Identificación de la composición de los ácidos nucleicos (pentosa, fosfato, bases):

Phoebus LEVENE (ARN:1920; ADN:1929)

El ADN es el material genético

Oswald AVERY (1944)

El ADN es diferente según la especie

Reglas de Chargaff : $G+A = C+T$; $A = T$; $G = C$

Erwin CHARGAFF (1950)

Las proteínas tienen una estructura de alfa-hélice

Linus PAULING (1951); Lawrence BRAGG (1950)

El modelo estructural del ADN

James WATSON y Francis CRICK (1951)

Se conoce el genoma humano

Francis COLLINS ; Craig VENTER (2001)

Un viaje intelectual sobre la esencia de la vida

George	MENDEL	Factores específicos que se transmiten de generación en generación
Charles	DARWIN	Teorías sobre la evolución de la especie humana
Walter	SUTTON	Los factores que se transmiten están en los cromosomas
Thomas H.	MORGAN	Herencia de caracteres cromosómicos
Francis	GALTON	Selección de caracteres. Herencia y Ambiente
Charles	DAVENPORT	Análisis genealógico de caracteres
Erwin	SCHRÖDINGER	Cada célula concentra un mensaje hereditario
Friedrich	MIESCHER	Teoría química de la herencia
Oswald	AVERY	El ADN es el principio transformador
Maurice	WILKINS	El ADN tiene una estructura regular
Linus	PAULING	Organización de los aminoácidos en proteínas. Teoría helicoidal
Rosalind	FRANKLIN	Fotografía con rayos X del ADN
James	WATSON	El ADN consta de nucleótidos Las bases están emparejadas (A-T / C-G)
Francis	CRICK	Estructura tridimensional del ADN. Doble hélice complementaria

Modulación físico-química de la vida

- Severo **OCHOA**
Ribonucleasas y proceso de copia del material genético
- Arthur **KORNBERG**
Síntesis enzimática del ADN
- Paul **ZAMECNIK**
La síntesis de proteínas tiene lugar en el ribosoma
- Sydney **BRENNER**
EL ARN mensajero lleva la clave al ribosoma
- Marshall **NIRENBERG**
Los tripletes concretos codifican aminoácidos concretos
- Francois **JACOB** y Jacques **MONOD**
Mecanismos de activación y desactivación de los genes
- Herb **OYER** y Stanley **COHEN**
Se puede clonar un gen
- Paul **BERG**
Técnicas de ADN recombinante
- Wally **GILBERT** y Fred **SANGER**
Técnicas de secuenciación del genoma
- Kary **MULLIS**
Invención de la PCR

Genoma Humano: el guión de la vida

Wally **GILBERT** y David **BOTSTEIN**

Génesis del Proyecto Genoma Humano

James **WATSON**

Primer director del proyecto. NIH

Craig **VENTER** y William **HASELTINE**

El proyecto Genoma se comercializa

Francis **COLLINS**

Director Proyecto Genoma Humano. NIH

Centros

Cifras

EEUU

20 años

Reino Unido

200 millones \$/año

Francia

Tres mil millones \$

Alemania

Tres mil millones de bases

Japón

Un par de bases = Un dolar

**EL GENOMA HUMANO AL 99 % CON UNA
CERTIDUMBRE DEL 99 %**

**Initial sequencing and analysis of the
Human Genome**

Nature, 15 de febrero, 2001

F. Collins

The sequence of the Human Genome

Science, 16 de febrero, 2001

G. Venter

CARGA GENÉTICA

	<u>Número de genes</u>
Hombre	35.000
Planta de la mostaza	27.000
Gusano nematodo	20.000
Mosca de la fruta	14.000
Levadura de panadero	6.000
Bacteria intestinal	4.000

¿La diferencia está en los genes?

¿La diferencia está en la inteligencia?

¿Cuál es el papel del desarrollo?

¿Papel de los genes que regulan funciones superiores?

TAMAÑO DEL GENOMA

	<u>Millones de pares de bases</u>
Mosca de la fruta	180
Serpiente	2.100
Hombre	3.100
Langosta	9.300
Cebolla	18.000
Helecho	160.000
Ameba	670.000

¿Es necesario un número mínimo?

¿Todo depende de la proporción genes/pares de bases?

¿Qué papel juega la “riqueza” de la información?

ADN: Un desafío para

- **La Antropología**
- **La Medicina**
- **La Bioética**
- **La Justicia**

ANTROPOLOGÍA. Retos

- **¿Qué es la vida?**
- **¿Quiénes somos?**
- **¿De donde venimos?**
- **¿Hasta donde llega la física y la química?**
- **.../...**

MEDICINA. Retos

- **La genética de la enfermedad humana**
- **La prevención y el tratamiento de los trastornos genéticos**
- **La terapia génica**
- **El manejo de material genético**
- **.../...**

BIOÉTICA. Retos

- **La utilización de la información genética**
- **El respeto a la autonomía**
- **Los principios de beneficencia y de no maleficencia**
- **La justicia y la equidad**
- **.../...**

JUSTICIA. Retos

- **El empleo de las huellas genéticas**
- **El ADN en los tribunales**
- **La investigación forense**
- **Los registros de datos genéticos**
- **.../...**

Una realidad verosímil

- **Prevención y tratamiento de base molecular antes de las manifestaciones clínicas**
- **Diagnóstico molecular de las enfermedades**
- **Valoración pronóstica personalizada**
- **Tratamiento farmacológico individualizado**
- **Ingeniería genética de tejidos y órganos**
- **Terapia celular**
- **Terapia génica**

Tecnologías con mayor grado de importancia

ÁMBITO DEL DIAGNÓSTICO

- **Ultrasecuenciación genómica**
- **Automatización en la separación e identificación de proteínas**
- **Microanálisis de ADN y Biochips para el diagnóstico molecular y clínico**
- **Análisis de interacciones proteína-proteína**

ÁMBITO DEL TRATAMIENTO

- **Farmacogenética**
- **Terapia de células pluripotenciales**
- **Alto rendimiento en producción de modelos animales transgénicos**

Bases de la Enfermedad Molecular

- **ADN**
 - **El precursor natural de las proteínas**
- **ARN**
 - **ARNm : Traslada la información**
 - **ARNr : Traduce la información**
 - **ARNt : Adaptan los aminoácidos al mensaje**

Niveles funcionales de las anomalías genéticas detectables

- Nivel de **dotación de genes**
 - análisis del ADN
- Nivel de **transcripción** de la información genética
 - análisis del RNA m
- Nivel de **expresión** de la carga genética
 - análisis de las proteínas

Detección de anomalías genéticas

- **Alteraciones en el ADN**
 - Modificaciones del **GENOMA**
- **Alteraciones en la transcripción del ARN**
 - Modificaciones del **TRANSCRIPTOMA**
- **Alteraciones en la constitución de las proteínas**
 - Modificaciones del **PROTEOMA**

Diagnóstico genético

CONCEPTO

NIVEL

DETECCIÓN

GENOMA

Carga genética

Gen

TRANSCRIPTOMA

**Transcripción de
la carga genética**

**Expresión
del gen**

PROTEOMA

**Perfil proteico
definido**

**Proteínas
finales**

Manifestaciones de las anomalías genéticas

- Enfermedades con **alteraciones del material genético** (genes)
- Enfermedades con **alteraciones en la transcripción** de los genes y/o regulación de la síntesis de proteínas
- Enfermedades con **alteraciones en la expresión** de proteínas y de sus concentraciones

Enfermedad molecular

- **Consecuencia de la alteración del genoma y/o de su expresión**
- **La contribución a la enfermedad depende de cada gen y de la proteína que codifica**
- **Las manifestaciones fenotípicas son consecuencia de la interacción entre el genoma y el ambiente ó desarrollo**

Beneficios para el enfermo

- **Conocimiento individual del genoma de forma rápida y a bajo coste**
- **Contribución de la carga genética a la enfermedad**
- **Bases moleculares de la enfermedad**
- **Aportaciones al diagnóstico precoz**
- **Nuevas dianas terapéuticas y nuevas drogas**

Proceso Diagnóstico

- Diagnóstico del **síndrome** (síntomas y signos de enfermedad que van juntos y que pueden ser debidos a diferentes causas)
- Diagnóstico de la **enfermedad** (ámbito molecular)

Biología molecular y diagnóstico

Antes s.XX s.XX (1ª parte) s.XX(2ª parte) Después s.XX

**Diagnóstico
tradicional**

**Diagnóstico
diferencial**

**Diagnóstico en
grupos de riesgo**

**Diagnóstico
molecular**

**Diagnóstico
de laboratorio**

**Diagnóstico
individual**

**Diagnóstico de
susceptibilidad**

**Diagnóstico
por imagen**

/--DIAGNÓSTICO CLÍNICO--/ /--DIAGNÓSTICO PRECLÍNICO--/

Nuevos marcadores de enfermedad:
MARCADORES GENÉTICOS

- Nuevo método **DIAGNÓSTICO**
- Nuevo marcador **PRONÓSTICO**
- Nuevo monitor **EVOLUTIVO** de la enfermedad
- Nuevo indicador de la **RESPUESTA** al tratamiento

Limitaciones de una prueba genética

- **Eficiencia o rentabilidad diagnóstica**
- **Validez predictiva de la prueba**
- **Selección de grupos de población o individuos**
- **Prevalencia de la enfermedad próxima a cero**
- **Enfermedad intratable**

Principio de aplicación de una prueba genética

“Lo importante es la utilidad que tenga o el valor añadido que aporte.....

y no sólo la disponibilidad de la técnica”

Nuevas estrategias terapéuticas

- **Disponibilidad de anticuerpos monoclonales de uso terapéutico**
- **Identificación de proteínas de aplicación terapéutica**
- **La síntesis de nuevos fármacos**
- **La terapia génica**

Áreas de desarrollo estratégico

- **CÁNCER**
- **ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**
- **ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO Y MENTALES**
- **ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SIDA**
- **ENFERMEDADES METABÓLICAS**
- **ENFERMEDADES CRÓNICAS E INFLAMATORIAS**

CÁNCER

- **Mecanismos moleculares y celulares del desarrollo y progresión**
- **Genómica y proteómica de caracterización tumoral**
- **Diagnóstico de mutaciones asociadas al cáncer**
- **Modelos animales para estudio de las bases genéticas**
- **Factores involucrados en la progresión tumoral**
- **Nuevas dianas terapéuticas**
- **Desarrollo de agentes anticancerígenos**
- **Diagnóstico y prevención del cáncer familiar**
- **Evaluación de la susceptibilidad al cáncer**
- **Tratamientos preventivos**

ENFERMEDADES **CARDIOVASCULARES**

- **Modelos experimentales de enfermedad cardiovascular**
- **Susceptibilidad a los factores de riesgo cardiovascular**
- **Mecanismos moleculares de inicio, progresión y complicación de la aterosclerosis**
- **Mecanismos de inestabilidad de la placa arteriosclerótica**
- **Regeneración del tejido vascular y miocárdico dañado**
- **Marcadores genéticos y proteicos para el cribado poblacional**
- **Bases genéticas de las miocardiopatías**

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO Y MENTALES

- **Bases moleculares, celulares, y genéticas de las enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer)**
- **Bases genéticas y moleculares de las epilepsias**
- **Bases moleculares y celulares de las enfermedades neuromusculares (distrofias musculares, etc)**
- **Trastornos psicóticos: bases genéticas y celulares**
- **Bases genéticas y moleculares de las conductas adictivas**
- **Bases genéticas y moleculares de los trastornos afectivos**
- **Bases genéticas y moleculares de los trastornos de personalidad**
- **Desarrollo de la regeneración axonal**
- **Tratamiento de la neurodegeneración**
- **Neurofarmacología y psicofarmacología**
- **Modelos animales de enfermedades neurológicas**
- **Células orientadas a la diferenciación nerviosa**

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SIDA

- **Genómica comparada de microorganismos**
- **Estudio molecular de las interacciones microorganismo-huésped**
- **Determinación de los factores de virulencia**
- **Bases moleculares de la respuesta inmune**
- **Técnicas de diagnóstico microbiológico rápido**
- **Nuevas dianas de acción de fármacos**
- **Mecanismos de toxicidad de fármacos**
- **Desarrollo de vacunas**
- **Tratamientos inmunomoduladores**

ENFERMEDADES METABÓLICAS- HEREDITARIAS

- **Función exacta de los genes y de las proteínas**
- **Modulación de la actividad proteica**
- **Interacciones moleculares y proteicas**
- **Factores reguladores del ciclo celular**
- **Sobreexpresión e infraexpresión proteica**
- **Diferenciación de células progenitoras**
- **Estudios fisiológicos, fisiopatológicos y farmacológicos en modelos animales**
- **Estudio de la influencia de los factores ambientales**
- **Variantes genéticas y expresividad clínica**
- **Modelos de herencia poligénica**
- **Diseño de intervenciones terapéuticas**

ENFERMEDADES CRÓNICAS E INFLAMATORIAS

- **Mecanismos y control del crecimiento celular**
- **Factores moleculares para la apoptosis**
- **Reprogramación celular**
- **Presentación y activación celular**
- **Estímulos de respuesta celular y humoral**
- **Mecanismos genéticos, moleculares y celulares de la fibrogénesis y neovascularización**
- **Mecanismos moleculares del envejecimiento**
- **Mecanismos moleculares del daño celular**
- **Rechazo y control de la tolerancia al injerto**
- **Medicina reparativa y regenerativa**
- **Farmacogenómica y farmacogenética en el tratamiento del proceso inflamatorio**
- **Trasplante de órganos y tejidos**
- **Utilización de células madre**

Enfermedades monogénicas

- 1.112 genes relacionados con enfermedades
- 1.430 enfermedades caracterizadas por su alteración molecular
- Variabilidad:
 - En la expresión génica
 - En las interacciones con otros genes
 - En el fenotipo
 - En la interacción entre genes y ambiente

Enfermedades, genes y polimorfismos

EL SECRETO DE LA VARIABILIDAD

- **Enfermedades:**
 - **Monogénicas:** un solo gen es suficiente
 - **Poligénicas:** concurso de varios genes
- **Genes:**
 - **Activos:** se expresan
 - **Reprimidos:** no se expresan
- **Polimorfismos:**
 - **Gen homogéneo:** carga semejante
 - **Gen polimórfico:** variabilidad entre individuos

Susceptibilidad y Riesgo Individual de Enfermedad

- **Predisposición genética dependiente de:**
 - **Carga genética**
- **Desencadenante dependiente de:**
 - **Factores ambientales**

Paradigmas de la investigación genética

Presente

Genómica estructural

Genómica

Diagnóstico ADN-específico

Análisis de un gen

Enfermedades monogénicas

Acción del gen

Etiología (mutación específica)

Futuro

Genómica funcional

Proteómica

Diagnóstico de susceptibilidad

Análisis de múltiples genes

Enfermedades multifactoriales

Regulación del gen

Patogenia (mecanismo)

INFLUENCIA DE LOS NUEVOS CONOCIMIENTOS

<u>Posibilidad</u>	<u>Síntomas</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Proteoma</u>	<u>Transcriptoma</u>	<u>Genoma</u>
Detección precoz	--	+	++	+++	++++
Intervención preventiva	--	+	++	+++	++++
Tratamiento precoz	--	+	++	+++	++++
Tratamiento personalizado	+	++	+++	++++	++++
Posibilidades de discriminación	+	+	++	+++	++++
Predicción de una enfermedad	++++	++++	+++	+++	++

Influencia en la relación médico-enfermo

La información genética como fuente de soberanía

- **Análisis individual del riesgo y de la probabilidad de padecer la enfermedad**
- **Diagnóstico “preclínico” de la enfermedad y atención a los síntomas “guía” de enfermedad**
- **Estrategia terapéutica personalizada**
- **El médico depositario de “información sensible”**
- **El enfermo conocedor de su “porvenir”**

Aplicación de las nuevas tecnologías

RESUMEN

- **Secuenciación del genoma**
 - Visión predictiva de la enfermedad
- **Proteómica**
 - Comprender la enfermedad y sus manifestaciones
- **Diagnóstico molecular (biochips)**
 - Identificación diagnóstica de las anomalías
- **Potencialidad genética de la célula**
 - Nuevas terapias con células pluripotenciales
- **Farmacogenética y farmacogenómica**
 - Individualización de tratamientos
- **Localización y Funciones de los genes**
 - Terapia génica

Áreas de aplicación

RESUMEN

- **El diagnóstico molecular de las enfermedades**
- **El desarrollo de fármacos**
- **La terapia celular**
- **La terapia génica**