4º curso de genética humana de la SEG

Barcelona, 4 y 5 de febrero

ÍNDICE:

I.GENOMA: NUEVOS CONOCIMIENTOS, NUEVAS PREGUNTAS

Mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica. Lluís Serra Camó. 7

Genómica de la individualidad: ¿qué dice mi genoma de mí? Francesc Calafell 9

Medicina evolutiva: ¿qué es y para qué sirve? Francesc Palau. 11

II. LA GENÉTICA EN LA CÉLULA: ORGÁNULOS CELULARES Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

Enfermedades lisosmales: Análisis molecular y estrategias terapéuticas. Lluïsa Vilageliu 15

Enfermedades peroxisomales. Organelos celulares y fisiopatología de la enfermedad genética. Marisa Girós. 17

Enfermedades mitocondriales. Ramon Martí. 20

Trastornos del tráfico vesicular. Gustavo Egea. 22

Atrofia muscular espinal: buscando a los culpables e interrogando a las víctimas. Eduardo Tizzano. 24

III. CARTOGRAFIADO GENÉTICO EN LA ERA GENÓMICA Y DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

Arquitectura genómica y polimorfismos genéticos. Susana Balcells. 27

Enfermedades monogénicas heterogéneas. Roser Gonzàlez 29

Enfermedades complejas. Bru Cormand 30

Enfermedades infecciosas: cartografiado genético en la era genómica y de las nuevas tecnologías. Joan Fibla 32

Farmacogenómica. Daniel Grinberg 35

IV. GENÉTICA MÉDICA, LA CLÍNICA ENTRE GENES, GENOMAS Y HERENCIA

Secuenciación masiva: genomas, transcriptomas y exomas. Mònica Bayés 37

Asesoramiento genético: ¿cuándo, quién y cómo? Miguel del Campo. 38

Repensar la bioética. María Casado. 39

Terapéutica de la enfermedad genética. Angel Raya 40

Epidemiología. Roberto Elosúa. 40

Programa:

Jueves 4 de Febrero:

11.30-12.00h: **Registro**

12.0-12.15h: **Presentación**. ***Mª Jesús Puertas*** (*Presidenta de la SEG*).

I. GENOMA: NUEVOS CONOCIMIENTOS, NUEVAS PREGUNTAS.

12.15-12.50h: **Mecanismos epigenéticos de regulación de la expresión génica.** ***Lluís Serra Camó.*** *(Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona).*

12.50-13.25: **Genómica de la individualidad: ¿qué dice mi genoma de mí?** ***Francesc Calafell.*** *BE, Institute of Evolutionary Biology (UPF-CSIC).*

13.25-14.00: **Medicina evolutiva: ¿qué es y para qué sirve?** ***Francesc Palau.*** *(Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, y CIBER de Enfermedades Raras, Valencia).*

14.00-16.00: **Comida**

II. LA GENÉTICA EN LA CÉLULA: ORGÁNULOS CELULARES Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

16.00-16.35h: **Enfermedades lisosmales: Análisis molecular y estrategias terapéuticas.** ***Lluïsa Vilageliu.*** *(Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona)*

16.35-17.10h: **Enfermedades peroxisomales. Organelos celulares y fisiopatología de la enfermedad genética.** ***Marisa Girós***. (*Servei de Bioquímica i Genètica Molecular. Hospital Clínic. Barcelona).*

17.10-17.45: **Enfermedades mitocondriales**. ***Ramon Martí*** [(1)]***.*** (*Laboratori de patologia mitocondrial, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron.)*

17.45-18.15: **Café**

18.15-18.50h: **Trastornos del tráfico vesicular**. ***Gustavo Egea***. (*Departamento de Biología Celular, Inmunología y Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona).*

18.50-19.25h: **Atrofia muscular espinal: buscando a los culpables e interrogando a las víctimas. *Eduardo Tizzano***. (*Servei de Genètica, Hospital Sant Pau, Barcelona).*

Viernes 5 de Febrero:

III. CARTOGRAFIADO GENÉTICO EN LA ERA GENÓMICA Y DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

10.00-10.35h: **Arquitectura genómica y polimorfismos genéticos. *Susana Balcells.*** *(Departament de Genètica, Facultat de Bioloiía, Universitat de Barcelona)*

10.35-11.10h: **Enfermedades monogénicas heterogéneas. *Roser Gonzàlez.*** *(Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona)*

11.10-11.40h: **Café**

11.40-12.15h: **Enfermedades complejas. *Bru Cormand***. *(Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona)*

12.15-12.50h: **Enfermedades infecciosas: cartografiado genético en la era genómica y de las nuevas tecnologías. *Joan Fibla***. (*IRB Lleida-Universitat de Lleida).*

12.50-13.25h: **Farmacogenómica. *Daniel Grinberg*** *(Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona)*

13.30-15.30h: **Comida**.

IV. GENÉTICA MÉDICA, LA CLÍNICA ENTRE GENES, GENOMAS Y HERENCIA.

15.30-16.05h: **Secuenciación masiva: genomas, transcriptomas y exomas.** ***Mònica Bayés***. (*Center for Genomic Regulation (CRG), Barcelona, Spain)*

16.05-16.40h: **Asesoramiento genético: ¿cuándo, quién y cómo?** ***Miguel del Campo***. (*Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona).*

16.40-17.15h: **Repensar la bioética.** ***María Casado.*** *(Directora de l'Observatori de Bioètica i Dret. Titular de la Càtedra UNESCO de Bioètica de la UB. Parc Científic. Universitat de Barcelona).*

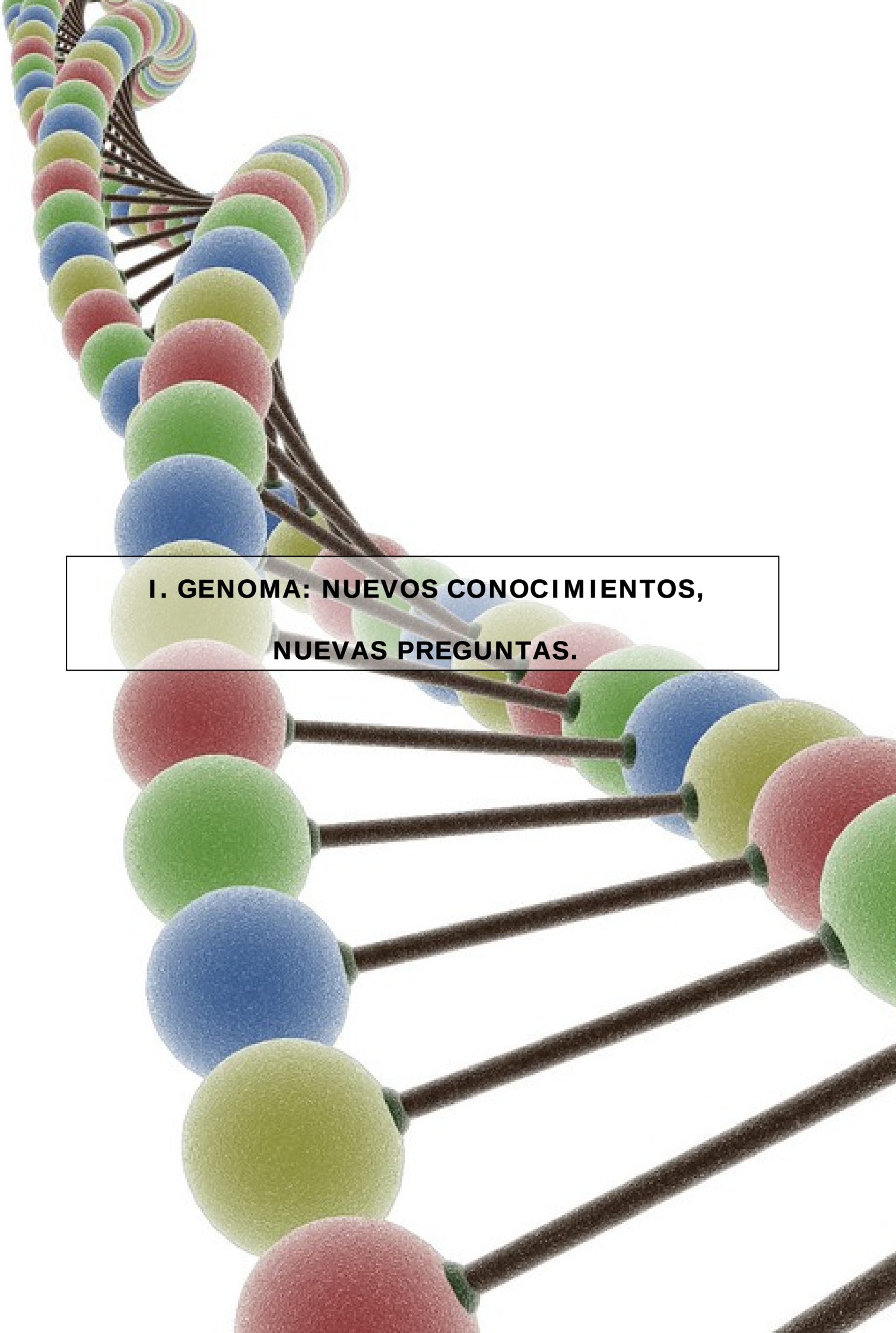
17.15-17.45h: **Café**.

17.45-18.20h: **Terapéutica de la enfermedad genética.** ***Angel Raya.*** *(Centro de Medicina Regenerativa, PRBB. Barcelona).*

18.20-18.55h: **Epidemiología.** ***Roberto Elosúa.*** *(Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques, Bacrelona).*

Notas:

(1) La charla que en el programa original impartía el **Dr. Toni Andreu,** titulada "Las enfermedades mitocondriales", será impartida finalmente por el **Dr. Ramón Martí,** del propio Laboratorio de Patología Mitocondrial del Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebron.



I. GENOMA: NUEVOS CONOCIMIENTOS, NUEVAS PREGUNTAS.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Luis Serra Camó. *Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona*

Un zigoto se desarrolla comenzando con un solo genoma, el cual es programado epigenéticamente para generar una multitud de "epigenomas" distintos en más de 200 tipos celulares. El genoma representa la secuencia de DNA invariable de un individuo; el epigenoma, la composición global de la cromatina, que introduce pautas y marcas en el genoma completo de una determinada célula. El epigenoma varía según el tipo celular y responde tanto a señales internas como a señales externas.

La estructura básica de la cromatina puede presentar variaciones producidas por la introducción de histonas no canónicas en los nucleosomas, la remodelación de la cromatina y la adición de señales químicas en las histonas (modificaciones covalentes). Los extremos amino-terminales de las histonas generan una gran variabilidad en los nucleosomas ya que muchos de sus aminoácidos sufren extensas modificaciones post-traduccionales. Además, la adición de radicales metilo a las citosinas del DNA origina puntos de anclaje en los que se asocian proteínas que alteran el estado de la cromatina o afectan la modificación covalente de las histonas residentes. Recientemente se ha demostrado que los RNA pequeños no codificadores (ncRNA) pueden determinar que la cromatina de regiones especializadas del genoma adopte una estructura más compacta. Por tanto, la cromatina debe considerarse como un polímero dinámico, que introduce pautas y marcas en el genoma, las cuales, en último término, determinarán qué genes podrán expresarse y cuáles no. En algunos casos, estas pautas y marcas pueden heredarse a través de las sucesivas divisiones celulares, constituyendo una "memoria celular" que puede ampliar la información potencial del código genético.

Se discuten también las vías de silenciado basadas en los RNA interferentes pequeños, incluyendo los micro RNAs (miRNAs) y los siRNAs (asociados o no a secuencias repetidas). En el caso de los miRNAs, se comenta su relevancia en los procesos neurodegenerativos. Aunque los

miRNAs y los siRNAs no pueden distinguirse ni por su composición química ni por su función, se diferencian claramente por su biogénesis y por la lógica que utilizan para regular a sus genes diana. Avances recientes han demostrado que los RNAi están implicados en los procesos de regulación a nivel genómico. Hasta ahora se han descrito 4 vías de RNAi que actúan a nivel del genoma nuclear. Dos de ellas, la metilación del DNA dirigida por RNA (RdDM) y la formación de heterocromatina dirigida por RNAi, son procesos epigenéticos que determinan la modificación covalente de las citosinas del DNA o de las histonas (típicamente, la metilación de la lisina 9 de la histona H3), respectivamente. Finalmente, se discuten las características básicas del fenómeno del "imprinting" en los mamíferos, un sistema epigenético de regulación de la expresión génica.

El conocimiento de los mecanismos que determinan el control epigenético puede ser la clave para comprender la identidad celular, el origen de los tumores, la plasticidad de las células troncales, la regeneración y el envejecimiento. No cabe duda que los progresos en este campo tendrán implicaciones importantes para la biología humana y la medicina de nuestra era "post-genomica".

Bibliografía

C. David Allis, T. Jenuwein and D. Reinberg, editors. (**2007**). **Epigenetics**.CSHL Press. ISBN-13: 978-0-87969-724-2.

Du, T. and Zamore, P.D. (**2005**). **MicroPrimer: the biogenesis and function of microRNA**. Development, 132: 4645-4652.

Eacker, S.M. Dawson, T.M. and Dawson, V. L. (2009). Understanding microRNAs in neurodegeneration. Nature Reviews Neuroscience, 10: 837-841.

GENÓMICA DE LA INDIVIDUALIDAD: ¿QUÉ DICE MI GENOMA DE MÍ?

Francesc Calafell. *BE, Institute of Evolutionary Biology (UPF-CSIC)*

Recientemente, han aparecido numerosas empresas que ofrecen servicios de análisis genético directamente al consumidor, o lo que se ha dado en llamar "genómica recreativa". A partir de 2008, tres empresas (23andme, decodeme, Navigenics) ofrecen análisis de alcance realmente genómico, ya que genotipan centenares de miles de SNPs en todo el genoma por un precio módico (400-500 €). Más allá de centenares de miles de genotipos en SNPs anónimos, ¿qué información puede esperar recibir un cliente? Nos centraremos en el caso de 23andme, aunque las tres empresas ofrecen productos similares. Las respuestas giran en torno a dos ejes: ancestría y salud. Se da al cliente una información exquisitamente detallada de los orígenes geográficos e históricos de sus líneas paterna y materna, se "pinta" su genoma cromosoma a cromosoma en grandes categorías continentales, se le sitúa en relación a muestras de referencia (el millar de CEPH-HGDP más otras, como veremos). Un cliente español normalmente recibirá una respuesta trivial: sus líneas maternas y paternas son europeas y se parece usted a franceses e italianos (no hay muestras españolas de referencia). Evidentemente, se trata de un producto dirigido al mercado norteamericano, donde la ancestría puede ser mucho más compleja e ignota.

Respecto a la salud, a partir de un análisis previo y exhaustivo de los estudios de asociación publicados, se estiman los riesgos absolutos y relativos para un grupo de enfermedades complejas, englobado dentro de una información muy completa y accesible sobre cada enfermedad. Para muchas otras, la compañía considera que la investigación aún no permite este nivel de precisión y se limita a indicar un riesgo "aumentado", "medio" o "disminuido" según los genotipos del cliente. Además, se analizan algunas mutaciones en enfermedades mendelianas como fibrosis quística, hemocromatosis y otras. Finalmente, también se proporciona información sobre las bases genéticas de los rasgos normales del cliente, como color de ojos, de pelo o tipo de cera de los oídos.

Se puede criticar que 23andme comercializa el conocimiento producido por la comunidad científica y publicado en canales de libre acceso, como las revistas científicas, pero no es menos cierto que su modelo de negocio permite a 23andme llevar a cabo también su propia investigación, a partir de la participación voluntaria de los clientes, a los que se invita a proporcionar datos sobre su salud, y, en general, sobre su fenotipo. Recientemente, investigadores de 23andme han publicado las bases genéticas de la anosmia del espárrago, del reflejo del estornudo fótico y del cabello rizado, lo que difícilmente ninguna entidad pública habría subvencionado. Cabe señalar que 23andme investiga prioritariamente sobre la enfermedad de Parkinson, la migraña y otras enfermedades.

23andme también funciona como una red social genómica. Uno puede tener "amigos" en 23andme con los que comparte parte de su información genómica, básicamente datos genéricos de similitud global. Así, en un gráfico podemos ver de cuáles de nuestros "amigos" estamos genéticamente más cerca.

Finalmente, nos podríamos preguntar si la genómica recreativa es la nueva astrología. Ambas dan un sentido de pertenencia e identidad (soy Aries / soy haplogrupo U) y ofrecen predicciones para el futuro, aunque la genómica recreativa, de momento, no nos dice nada sobre dinero y amor...

Bibliografía

Pauline C. Ng, Sarah S. Murray, Samuel Levy & J. Craig Venter (2009) An agenda for personalized medicine. Nature 461, 724-726

N. Eriksson, J. M. Macpherson, J. Tung, L. Hon, B. Naughton, S. Saxonov, L. Avey, A. Wojcicki, I. Pe'er, J. Mountain (2009) Web-based, participant-driven studies yield novel genetic associations for common traits. Abstract 324, Presented at the 59th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics, October 24, 2009, Honolulu, Hawaii. Available at http://www.ashg.org/2009meeting/abstracts/fulltext/.

MEDICINA EVOLUTIVA: ¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SIRVE?

Francesc Palau. *Instituto de Biomedicina de Valencia, CSIC, y CIBER de Enfermedades Raras, Valencia*

La medicina evolutiva (o darwiniana) es el término –podemos hablar ya de incipiente disciplina científica- que refleja la respuesta a la idea intuitiva de que la evolución y la teoría de la selección natural deben ocupar un lugar en el pensamiento médico del siglo XXI. Sin embargo, las relaciones entre la biología evolutiva y las ciencias biomédicas no ha sido siempre algo confortable, bien reconocido y asentado. Tampoco se ha apreciado la relevancia de la biología evolutiva en la medicina clínica (teórica y práctica) por parte de los profesionales médicos.

La biología evolutiva tiene cosas importantes que decir acerca de la enfermedad humana, los modos de enfermar y, en último extremo, del individuo enfermo. En el campo de la medicina el pensamiento acerca de la enfermedad y del modo de enfermar ha tenido diversas aproximaciones en el siglo XX. La progresión del conocimiento biológico ha devenido en una visión de la enfermedad como trastorno orgánico donde la molécula es el eslabón último y unificador. La patología molecular ha compendiado las tres grandes mentalidades del pensamiento ochocentista: la anatomoclínica, la fisiopatológica y la etiopatológica. En un primer momento, ante el enfermo, podemos observar la enfermedad como desorden del cuerpo; pero, además de ser un desorden orgánico, la enfermedad humana es siempre y por esencia un modo de vivir. Barton Childs, en su libro *Genetic Medicine, a Logic of Disease*, centra el pensamiento sobre el modo de enfermar del siglo XX en dos actitudes que personaliza en dos figuras de la medicina clínica, el norteamericano William Osler que ofrece una visión "esencialista" de la enfermedad, y el británico Archibald Garrod tras cuyo concepto de "individualidad química" subyace una visión "nominalista" del modo de enfermar en la que el individuo es protagonista y que contempla la evolución en el marco histórico de la enfermedad.

Esta visión garrodiana pone al ser humano en una interfaz entre su propia individualidad genética, su desarrollo biológico, conductual y cultural, y el medio ambiente en el que se desarrolla física y psicológicamente. Esta

concepción permite entender el hecho de enfermar como un proceso histórico que afecta al ser humano. Pero, además, este individuo forma parte de una población humana, población que está y ha estado sujeta al devenir histórico de la evolución humana y el desarrollo de mecanismos adaptativos con el entorno. La medicina evolutiva aunaría la medicina genética de Garrod (del individuo biológico y cultural) y la medicina ecológica (población, ecosistema, medio ambiente). ¿Cómo utilizamos, pues, los postulados darwinianos de la evolución para el conocimiento de los problemas médicos? A modo de ejemplo aquí se proponen dos situaciones. Una relativa a problemas frecuentes en las poblaciones occidentales, como distintos aspectos de la obesidad, la otra está en relación con enfermedades raras monogénicas.

La regulación del apetito es un sistema homeostático adaptativo por el cual, en tiempos antiguos, se podía asegurar la supervivencia en períodos de falta de alimentos. En formas de vida donde había que caminar mucho tiempo para conseguir alimento el alto coste calórico hacía que fuera imposible acumular energía en forma de grasa. La exposición a períodos intermitentes de carencia de alimentos condujo a incrementar el apetito y el peso basal por encima de un nivel básico. Cuando una persona joven intenta perder peso haciendo dieta y, mediante la fuerza de voluntad, limita el número de ingestas, sus mecanismos de regulación hacen que tienda a atiborrarse de comida en las escasas ingestas que realiza, lo que puede llevar a ganar peso. Estos episodios de dieta incontrolada pueden conducir a una espiral de retroalimentación positiva, una situación que puede darse en el marco patológico que se observa en la anorexia y la bulimia. Este es un ejemplo de cómo un fenómeno adaptativo fisiológico puede generar unas patologías modernas, teniendo como causas próximas las características específicas del individuo (individualidad genética) y, sobre todo, los motivos sociales (ecosistema), pero sobre las que también intervienen causas remotas condicionadas por la historia evolutiva.

Los humanos somos una especie cosmopolita invasiva. Desde la salida del Homo sapiens del este de África hace unos 100.000 años, nos hemos distribuido por todos los continentes. En este tiempo y en lugares diversos de la geografía terrestre hemos sufrido los efectos de la evolución biológica

y, más recientemente, cultural. El estudio de la genética de poblaciones humanas en las últimas décadas nos viene dando información sobre la distribución de frecuencias de genes y alelos causantes de enfermedad, sobre todo monogénicas, en las distintas poblaciones. Las enfermedades mendelianas y mitocondriales que se reconocen y que padecemos los seres humanos muestran una distribución diferencial entre las grandes regiones mundiales, las distintas poblaciones y las diferentes etnias. Sobre estas poblaciones y etnias han actuado y actúan los cuatro mayores factores de la evolución, esto es, la selección natural, la deriva génica, la migración y la mutación. Como consecuencia de ello, las enfermedades monogénicas, muchas de ellas raras, tienen prevalencias diferentes en las distintas poblaciones y el conocimiento de las mismas y de sus mutaciones tiene importancia en la medicina y la salud pública de estas poblaciones. Este campo, donde la genética de poblaciones ofrece fundamentos evolutivos de las enfermedades específicas que pueden padecer las personas, es también un terreno abonado para la incorporación de la medicina evolutiva en el pensamiento médico y la práctica clínica.

Bibliografía

Campbell MC, Tishkoff SA. African genetic diversity: implications for human demographic history, modern human origins, and complex disease mapping. Annu Rev Genomics Hum Genet 2008; 9: 403-433

Cavalli-Sforza LL. Genes, peoples, and languages. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 7719-7724

Cavalli-Sforza LL. Human evolution and its relevance for genetic epidemiology. Annu Rev Genomics Hum Genet 2007; 8: 1-15

Childs B. Genetic Medicine. A Logic of Disease. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999

Coop G et al. The role of geography in human adaptation. PloS Genetics 2009; 5: e1000500 (doi: 10.1371/journal.pgen.1000500)

Cooper DN. Human gene mutation in pathology and evolution. J Inherit Metab Dis 2002; 25: 157-182

Conrad B, Antonarakis SE. Gene duplication: a drive for phenotypic diversity and cause of human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 2007; 8: 17-35

Gluckman P, Beedle A, Hanson M. Principles of Evolutionary Medicine. Oxford: Oxford University Press, 2009

Laín Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat Editores, 1978

Nesse RM, Williams GC. Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine. Nueva York: Vintage, 1994

Nesse RM. How is Darwinian medicine useful? Western J Med 2001; 174: 358-360

Palau F. Enfermedades raras, un paradigma emergente en la medicina del siglo XXI. Med Clin [Barc] 2010 (en prensa) (doi:10.1016/j.medcli.2009.06.038)

Shanks N, Pyles RA. Evolution and medicine: the long reach of "Dr. Darwin". Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine 2007; 2: 4 (doi: 10.1186/1747-5341-2-4)

Varki A, Geshwind DH, Eichler EE. Expaining human uniquiness: genome interactions with enviroment, behaiour and culture. Nature Rev Genet 2008; 9: 749-763

Zhang F, Gu W, Hurles ME, Lupski JR. Copy number variation in human health, diseases, and evolution. Annu Rev Genomics Hum Genet 2009; 10: 451-481

II. LA GENÉTICA EN LA CÉLULA: ORGÁNULOS CELULARES Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

ENFERMEDADES LISOSMALES.
ANÁLISIS MOLECULAR Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Lluïsa Vilageliu. *Departament de Genètica. Facultat de Biologia. Universitat de Barcelona*

Las enfermedades lisosomales constituyen un grupo de trastornos genéticos raros debidos a disfunciones de los lisosomas. La patología puede estar provocada por defectos en hidrolasas lisosomales, proteínas integrales de membrana o transportadores, dando como resultado el acúmulo de algún substrato en los lisosomas y la disfunción celular. Se conocen más de 40 enfermedades de depósito lisosomal y tradicionalmente se clasifican según las propiedades químicas de los substratos acumulados.

La mayoría de las enfermedades lisosomales presentan formas infantiles, juveniles y adultas. Las formas infantiles, más severas, tienen implicación neurológica y los pacientes mueren en los primeros años de vida. Los síntomas neurológicos pueden incluir convulsiones, demencia y disfunción cerebral mientras. En los casos no neurológicos los síntomas son, mayoritariamente, hepatoesplenomegalia, lesiones cardíacas y renales, alteraciones óseas, atrofia muscular y trastornos oculares.

El diagnóstico suele realizarse mediante el análisis de la actividad enzimática implicada y/o el substrato acumulado. La clonación y caracterización de los genes responsables ha hecho posible la identificación de mutaciones y el establecimiento de diagnósticos moleculares rutinarios. La caracterización de mutaciones a distintos niveles ha ayudado a comprender las bases moleculares de estas patologías.

Durante las últimas dos décadas, se han desarrollado diferentes aproximaciones para el tratamiento de estas enfermedades. Entre ellas la terapia de substitución enzimática, aprobada en 1991 para la enfermedad de Gaucher no neurológica, representó un gran avance y hoy en día se aplica para el tratamiento de varias de estas enfermedades. La terapia de reducción de substrato, basada en el uso de moléculas inhibidoras de la síntesis de los substratos que no pueden degradarse, es una alternativa en algunos casos. Estas pequeñas moléculas también pueden actuar como chaperonas, para asegurar el correcto transporte al lisosoma de algunas

proteínas mutadas, siendo ésta la base otra de las terapias en fase de ensayos clínicos. También se han realizado ensayos de terapia génica a distintos niveles para estas enfermedades. No obstante, la transferencia génica está aún está lejos de ser una opción real para su tratamiento.

En nuestro grupo hemos realizado estudios sobre las bases moleculares de varias de estas enfermedades, que han permitido profundizar en las causas de su patología. Así mismo, estamos trabajando en el desarrollo de diversas estrategias terapéuticas alternativas ya que, a pesar del progreso realizado en este campo, todavía no existe una cura definitiva para las enfermedades de depósito lisosomal.

Bibliografía

Beck. M. Therapy for lysosomal storage disorders. IUBMB Life. 62: 33-40, 2010.

Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. Nat Rev Mol Cell Biol. 5: 554-65, 2004.

Kacher Y, Futerman AH. Genetic diseases of sphingolipid metabolism: pathological mechanisms and therapeutic options. FEBS Lett. 580: 5510-17, 2006.

ENFERMEDADES PEROXISOMALES.
ORGANELOS CELULARES Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA.

Marisa Girós. *Servei de Bioquímica i Genética Molecular. Hosp. Clinic. Barcelona*

Los peroxisomas son organelas celulares presentes en todas las células eucariotas, excepto en el eritrocito maduro. La matriz peroxisomal contiene más de 50 enzimas involucradas en multitud de funciones sintéticas y catabólicas esenciales para la célula. Éstas incluyen: la β-oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML), α- y β-oxidación de los ácidos largos ramificados (ácidos fitánico y pristánico), la síntesis de plasmalógenos, ácidos biliares, ácidos poliinsaturados (PUFAS), colesterol, leucotrienos, glioxalato, glutaril-CoA, ácido pipecólico y el metabolismo del peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Los AGCML son los compuestos patognomónicos de disfunción peroxisomal aun cuando no en todas las enfermedades peroxisomales están alterados.

El termino **biogénesis del peroxisoma** incluye los mecanismos de acoplamiento de las proteínas de membrana peroxisomales, la proliferación del peroxisoma y la importación de las proteínas de matriz hasta el peroxisoma. Las proteínas que intervienen en todos estos procesos se denominan **peroxinas (Pex).** A día de hoy 13/24 Peroxinas están implicadas en patología humana.

Las proteínas peroxisomales se codifican por genes nucleares y se sintetizan en polirribosomas libres. Las proteínas peroxisomales de la matriz poseen una secuencia de aminoácidos, la *peroxisomal targeting sequence* (PTS), en la región carboxi terminal (PTS1) o en la aminoácido terminal (PTS2). La secuencia de aminoácidos es un auténtico código de entrada necesario para acceder al interior del peroxisoma. Las proteínas de matriz se unen a las proteínas transportadoras Pex5 y Pex 7 que las conducen a la membrana peroxisomal, donde son reconocidas, liberadas e internalizadas por un mecanismo dependiente de ATP. Las Pex5 y Pex7 vuelven al citoplasma donde se reutilizan para una nueva acción.

Los transtornos peroxisomales son enfermedades genéticas caracterizadas por la alteración de una o más funciones del peroxisoma. Dependiendo de la extensión del defecto peroxisomal se dividen en tres grupos: **Grupo I**, trastornos de la biogénesis peroxisomal, con alteración de múltiples funciones peroxisomales y deficiencia en peroxinas (espectro Zellweger (ZSS): enfermedad de Zellweger (EZ), adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN) y Refsum infantil (RI) y la Condrodisplasia punctata rizomelia (CDPR); **Grupo II,** deficiencia de una única proteína peroxisomal (la mas frecuente la Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (XALD)) y **Grupo III**, que incluye el síndrome de genes contiguos (CADDS), causado por una deleción de parte del gen *ABCD1*, responsable de la XALD y del gen *DXS1357E* en el cromosoma Xq28. Las enfermedades peroxisomales tienen una incidencia de entre 1/20.000-1/100.000 recién nacido. Pueden manifestarse a cualquier edad pero son especialmente frecuentes en el periodo neonatal y en la primera infancia. A pesar de que presentan una clínica variable, la afectación neurológica es el síntoma guía en la mayoría de los casos acompañado de otros síntomas, como polimalformativos en el síndrome de Zellweger clásico (ZW) y en la CDPR , síntomas hepatodigestivos en la enfermedad de Refsum infantil (RI) o insuficiencia adrenal en la Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (X-ALD). En la XALD se presenta una gran variabilidad fenotípica: forma grave cerebral infantil (CCALD), adrenomieloneuropática (AMN) y individuos asintomáticos,

No se dispone de tratamiento etiológico en las enfermedades del ZSS y la CDPR, siendo el sintomático la única alternativa. En los casos donde existe incremeto de ácido fitanico y/o disminución de docosahexaenoico se procede a su normalización mediante dieta restrictiva y/o enriquecida respectivamente.

En la XALD, como terapia preventiva, en los niños neurologicamente asintomáticos y con resonancia magnética cerebral (RMC), se recomienda la terapia con aceite de Lorenzo (gliceroltrioleato/gliceroltrierucato (GTO/GTE). En la actualidad, el único tratamiento efectivo en la forma cerebral de X-ALD es el transplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y ha sido ensayada con éxito la terapia génica.

Bibliografía

Gould SJ, Raymon GV, Valle D. The peroxisome biogenesis disorders. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease 8th edition. McGraw Hill, 2001:3181-3218

Moser H, Smith KD, Watkins PA, Powers J and Moser AB. X-linked Adrenoleukodystrophy. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease 8th edition. McGraw Hill, 2001:3357-3301

Wanders R, Jacobs C and Skjeldal OH. Refsum Disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease 8th edition. McGraw Hill, 2001: 3303-3321

Danpure CH. Primary hyperoxaluria. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. The Metabolic and Molecular bases of Inherited Disease 8th edition. McGraw Hill, 2001: 3323-3365

LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES.

Ramon Martí. *Laboratori de patología mitocondrial, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron.*

Los organismos celulares eucariotas contienen, además del genoma nuclear (nDNA), un segundo genoma localizado en el interior de las mitocondrias en forma de moléculas de DNA circular (mtDNA). Estos dos genomas colaboran de una manera coordinada en la codificación de las distintas subunidades proteicas que forman parte del sistema de la fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS). Este sistema está formado por cuatro complejos multienzimáticos que catalizan la transferencia de electrones desde los substratos reducidos al oxígeno (cadena respiratoria), y un complejo adicional (ATP sintasa) que aprovecha el potencial generado por esta transferencia de electrones para sintetizar ATP. Esta ruta metabólica es de capital importancia para la célula, puesto que representa la vía final del metabolismo energético que tiene como finalidad la síntesis intramitocondrial de ATP.

Desde el punto de vista nosológico, hablamos de enfermedad mitocondrial, patología mitocondrial, citopatía mitocondrial o mitocondriopatía. Estos términos se refieren indistintamente al mismo grupo de patologías que, aunque abarca un amplio espectro de trastornos, tradicionalmente se ha utilizado para significar aquellas enfermedades causadas por defectos en el sistema OXPHOS porque es el único en el que participa el mtDNA como codificante de proteínas. Así, se pueden definir las enfermedades mitocondriales como un grupo de trastornos que tienen en común el estar producidos por una deficiencia en la biosíntesis de ATP. Los cinco complejos multienzimáticos que forman el sistema OXPHOS están formados por más de 90 proteínas. De estas, solamente 13 están codificadas en el mtDNA, el resto lo está en el nDNA. Por ello, la biosíntesis del sistema OXPHOS está bajo el control directo de los dos sistemas genéticos de la célula y los defectos en su funcionamiento pueden estar causados por mutaciones en ambos DNAs y mostrar distintos patrones de herencia: materna o mendeliana.

Desde que se descubrieron las primeras mutaciones en el mtDNA en 1988, el número de mutaciones patológicas descritas en este genoma ha aumentado muchísimo. Pero, además, en los últimos años, también se han descubierto mutaciones en el nDNA para componentes OXPHOS y otras proteínas implicadas en su biogénesis y funcionamiento. Es, sin embargo, sorprendente que, a pesar de la gran cantidad de información de que se dispone, se sepa muy poco todavía acerca de los mecanismos fisiopatológicos implicados en estas enfermedades. Además, la avalancha de nuevos datos que se van obteniendo apunta que el sistema OXPHOS juega un papel muy importante en el desarrollo de otras muchas enfermedades como en el cáncer, envejecimiento y las enfermedades asociadas a la edad. Asimismo, no debe dejar de mencionarse que, en la mitocondria, además del sistema OXPHOS, tienen lugar otras rutas metabólicas como la oxidación de los ácidos grasos, el ciclo de Krebs, el ciclo de la urea, etc., pero ninguno de sus componentes proteicos está codificado en el mtDNA, por lo que defectos en el mismo no afectarán a su correcto funcionamiento.

Bibliografía

DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial disorders in the nervous system. Annu Rev Neurosci 2008; 31: 91-123

Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial Disorders. Curr Opin Neurol 2007; 20: 564-571

TRANSTORNOS DEL TRÁFICO VESICULAR

Gustavo Egea. *Departamento de Biología Celular, Inmunología y Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.*

El tráfico de membranas asegura que sus distintos componentes moleculares (principalmente lípidos y proteínas solubles y de membrana) alcancen sus destinos (el medio extracelular, la membrana plasmática u otros sistemas de endomembranas). En la célula eucariota existen dos grandes rutas de tráfico intracelular: la vía secretora y la vía endocítica con distintas "estaciones" (el aparato de Golgi, el TGN, endosomas, etc) y cada una con su propia identidad molecular. La ruta secretora es la responsable de que las moléculas recién sintetizadas vayan a los orgánulos propios de esta vía, a la membrana plasmàtica o al medio extracelular; la ruta endocítica permite la internalización de moléculas procedentes de la membrana plasmática y del medio extracelular para su posterior degradación y/o participación en la señalización intracelular. En las células de mamífero ambas rutas se acoplan parcialmente en la vía de reciclaje que permite la reutilización de ciertos componentes (ciertos receptores). En células polarizadas facilita el trasvase de moléculas solubles y de membrana entre los dominios apical y basolateral.

Para que el tráfico de membranas funcione correctamente se requieren "señales" que otorgan especificidad a la selección del cargo y para su posterior destino. Algunas están especificadas en la secuencia de aminoácidos, las cuales a su vez son reconocidas por componentes moleculares citoplasmáticos y altamente selectivos en lo referente a la ruta a seguir y a la interacción molecular que establecen entre ellos. Así tenemos las proteínas de cubierta COP y clatrina, proteínas SNARE, receptores de secuencias de destino, sin olvidar el papel del citoesqueleto (microtúbulos y microfilamentos) y sus motores moleculares. Mutaciones en los genes de algunos de estos componentes moleculares puede acarrear alteraciones en el plegamiento de las proteínas, en el reconocimiento de las señales de selección, en cambios de destino intracelular (por ejemplo, la acumulación en un determinado orgánulo o el transporte a otro no previsto) o extracelular (por ejemplo, la deslocalización de moléculas entre los

dominios apical/basolateral en células polarizadas). La mayoría de estos cambios producen disfunciones más o menos severas en las células y tejidos donde se producen y explican la aparición de numerosas enfermedades autoinmunes y hereditarias. Cuantos más detalles conozcamos de los mecanismos que median y controlan el tráfico intracelular, mejor entenderemos las bases moleculares de muchas patologías humanas. Asimismo, el conocimiento de las bases fisiológicas y patológicas de numerosas enfermedades ha permitido desvelar muchos de los mecanismos moleculares que controlan y regulan el tráfico de membranas en las células eucariotas. Numerosos virus y bacterias aprovechan también las rutas del tráfico intracelular para acceder al interior de la célula, adquirir membranas, ensamblarse y/o infectar a otras células. En mi charla pretendo dar una idea general de las rutas del tráfico intracelular en células de mamífero, las principales maquinarias moleculares que las gobiernan y algunos ejemplos de que la disfunción de algunos componentes de esta maquinaria comportan la aparición de patologías.

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: BUSCANDO A LOS CULPABLES E INTERROGANDO A LAS VÍCTIMAS.

Eduardo Tizzano. *Servei de Genètica, Hospital Sant Pau, Barcelona.*

La atrofia muscular espinal (AME) se caracteriza por la afectación de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, que cursa con debilidad muscular progresiva. Se clasifica en cuatro grupos de acuerdo con la gravedad de las manifestaciones clínicas: tipo I (nunca se sientan) tipo II (nunca deambulan), tipo III (deambulan pero pierden esa capacidad con el tiempo) y tipo IV (aparece en la vida adulta y es más benigna). La incidencia de la AME es de aproximadamente 1 de cada 6.000/10.000 constituyendo uno de los trastornos autosómicos recesivos letales más frecuente en la infancia. La frecuencia de portadores heterocigotos en la población general es de aproximadamente 1 en 40-50.

EL GEN DETERMINANTE SMN1

El gen responsable de esta enfermedad se identificó en 1995 y se lo denominó "survival motor neuron" (SMN). Dicho gen está duplicado en humanos, existiendo una versión telomérica (SMN1) y otra centromérica (SMN2) localizadas en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13). El gen SMN1 está delecionado o interrumpido en un 95% de los pacientes cualquiera que sea la forma clínica. En aquellos casos sin deleción homocigota, se han detectado mutaciones puntuales, una de ellas recurrente y presente en el 2% de los afectados (una deleción de cuatro pares de bases (delAGAG) en el exón 3. Por otra parte todos los pacientes afectados de AME tienen de una a cuatro copias del gen SMN2, y no se ha descrito ninguna persona con ausencia de ambos genes.

EL GEN MODIFICADOR SMN2

La diferencias entre el gen SMN1 y el SMN2 son algunos nucleótidos del extremo 3´ pero el cambio crítico es una transcición C>T en el exón 7, que afecta una zona de reconocimiento de exón y hace que el gen SMN 1 genere mayoritaria o casi exclusivamente el transcrito completo mientras que los transcritos del gen SMN2 son aproximadamente 50% completo y 50% carente del exón 7. Del 80 al 90% de los pacientes con la forma tipo I

tienen 1 o 2 dos copias del gen SMN2, y los pacientes tipo II y III tienen mayoritariamente 3 o 4 copias.

LA PROTEINA SMN

La proteína SMN es producida por los genes SMN1 y SMN2, aunque éste último produce menor cantidad, especialmente en la médula espinal. Esta proteína está involucrada en funciones esenciales para la célula (metabolismo del RNA, splicing) y otras más específicas como la supervivencia y desarrollo de las neuronas motoras (apoptosis, transporte axonal). Esta proteína de 38 kiloDaltons no presenta homología con las hasta hoy descritas. La proteína SMN forma parte de un complejo macromolecular que sirve en el ensamblaje y transporte de las proteínas snRNP que son esenciales en el conjunto de reacciones del "splicing"9. La pregunta que surge es porqué siendo una función tan básica sólo las motoneuronas del asta anterior de la médula son las afectadas y manifiestan la enfermedad. El complejo motoneurona-axon-placa motora-músculo es el más sensible a su disminución y esos son los tejidos más vulnerables en la AME, lo que explicaría las manifestaciones clínicas. Para definir las dianas terapéuticas, las investigaciones actuales se dirigen a definir quién es culpable y quién es víctima en este complejo.

Bibliografía

Alías L, et al. -"Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene".Hum Genet;125:29-39.(2009)

Burghes AH, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? Nat Rev Neurosci. 10:597-609 (2009)

III. CARTOGRAFIADO GENÉTICO EN LA ERA GENÓMICA Y DE LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS

ARQUITECTURA GENÓMICA Y POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Susana Balcells. *Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona.*

En 1956 Tjio y Levan desarrollaron la tecnología que permitió analizar los cromosomas de la especie humana y establecer el cariotipo normal con 46 cromosomas. En el año 2000 Venter y Collins anunciaron la obtención del primer borrador de la secuencia de DNA del genoma humano. Entre ambos hitos hubo avances menos llamativos pero no menos importantes que fueron aportando imágenes progresivamente más enfocadas del paisaje genómico.

En los 23 pares de cromosomas del genoma nuclear humano hay 3200 Megabases (millones de pares de bases) de DNA y unos 25.000 genes. Pero el DNA altamente conservado del que están constituidas las secuencias codificantes solo representa un 4,5%. El resto está constituído por regiones intrónicas, pseudogenes, y DNA extragénico en el que abundan las secuencias repetidas, que lo pueden ser poco, moderadamente o altamente. Las repeticiones pueden a su vez organizarse en tándem o estar dispersas.

En cada cromosoma, el DNA centromérico consiste en secuencias repetidas condensadas e inactivas (heterocromatina constitutiva) y el DNA telomérico es también repetitivo. En los brazos cromosómicos la distribución de genes no es homogénea y se dan zonas de alta densidad intercaladas entre desiertos génicos.

Dispersas por todo el genoma encontramos ristras de secuencias muy simples repetidas en tándem (STRs o microsatélites) que en los años 90 permitieron la obtención del mapa genético humano. Dicho mapa permitió encontrar el lugar de residencia de genes responsables de enfermedades monogénicas humanas. Esto fue así porqué los STRs son por naturaleza altamente polimórficos, de modo que a menudo se encuentran en heterocigosis.

Desde que se completó la secuencia del genoma humano, el proyecto HapMap ha invertido sus esfuerzos en caracterizar las diferencias de secuencia entre individuos. Aunque dos personas sean 99.9% idénticas en

su secuencia, todavía difieren en unos 3 millones de posiciones nucleotídicas. Los SNPs son polimorfismos de un sólo nucleótido y en el genoma hay 10 millones, distribuídos homogéneamente. En promedio pues, hay un SNP cada 320 pares de bases. Dada su abundancia y facilidad de genotipado a gran escala, los SNPs han sustituído a los STR como marcadores para el mapeo genético de enfermedades monogénicas. Además, los SNPs pueden estar en la base de patologías genéticas complejas y por ello se genotipan en cohortes de enfermos y controles y se analiza su posible asociación con la enfermedad.

Además de los SNPs y los STRs, existen las denominadas variantes estructurales, que consisten en secuencias de más de 1 kilobase que se hallan repetidas en número variable, o que pueden estar invertidas o bien delecionadas en algunos individuos. Este tipo de polimorfismo estructural que denominamos CNV (*copy number variant)* es más abundante de lo que inicialmente se pensaba, y también puede estar en la base de caracteres fenotípicos de herencia compleja.

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS HETEROGÉNEAS

Roser Gonzàlez. *Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona*

La retinitis pigmentosa (RP) engloba un conjunto de patologías retinianas que se caracterizan por una neurodegeneración progresiva de la retina y la pérdida de la visión. Genéticamente, es una enfermedad mendeliana, si bien puede estar causada por muchos genes distintos. Hasta el presente se han descrito 40 genes RP, pero dado que quedan por diagnosticar un 40% de las familias analizadas, se hipotetiza que aún quedan bastantes genes por caracterizar.

El diagnóstico genético manual es muy problemático cuando el número de genes implicados es elevado y no existen pistas previas para priorizar los candidatos. De ahí la urgencia en desarrollar métodos automatizados para un escrutinio mutacional directo o indirecto. Nuestro equipo ha desarrollado un chip de diagnóstico indirecto de RP y otras distrofias de retina con el objetivo de estudiar todos los genes simultáneamente y descartar aquellos que no son la causa de la enfermedad en una familia concreta. El diagnóstico genético es muy importante para el paciente, su familia en general y muy particularmente para los miembros que siendo portadores del defecto genético no manifiestan la enfermedad. Además, el conocimiento de nuevas mutaciones y nuevos genes RP enriquece y aporta nueva luz al estudio de las bases moleculares de la patología y es esencial para identificar dianas terapéuticas eficaces, tanto de terapia génica, como celular y molecular.

ENFERMEDADES COMPLEJAS

Bru Cormand. *Departament de Genètica. Universitat de Barcelona.*

Las enfermedades genéticas complejas están causadas por la interacción entre factores genéticos y variables ambientales y son la causa principal de mortalidad a nivel global. Sin embargo, su análisis presenta grandes dificultades y, aunque los estudios de heredabilidad muestran a menudo una contribución genética muy significativa, sabemos realmente poco sobre la etiología de estas patologías. Se plantean aún cuestiones tan fundamentales como ¿Cuántos genes participan en la susceptibilidad a un trastorno complejo determinado? ¿Cuál es la contribución relativa de cada uno de estos genes al fenotipo total? ¿Estamos seleccionando adecuadamente los fenotipos, o por el contrario convendría analizarlos por partes? ¿Dónde está y cómo es la variación genética responsable de la susceptibilidad? ¿Cómo interactúan los factores genéticos con los ambientales? ¿Y los factores genéticos entre ellos? Y el listado de dudas no termina aquí. Las enfermedades psiquiátricas, objeto de esta presentación, añaden a la complejidad etiológica la dificultad en la definición precisa del fenotipo, consecuencia de la ausencia de criterios diagnósticos claros que a menudo se basan en apreciaciones subjetivas del paciente, sin el soporte de marcadores biológicos concretos.

Afortunadamente, los avances tecnológicos que se han producido en los últimos años, como el genotipado a gran escala, el análisis global de la expresión génica mediante microarrays o, más recientemente, la ultra-secuenciación, ofrecen herramientas muy útiles para avanzar en el conocimiento de la base genética de las enfermedades multifactoriales.

Dos de los trastornos psiquiátricos más frecuentes, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la adicción a sustancias de abuso, constituyen buenos ejemplos de la aplicación de las nuevas metodologías de análisis del genoma y el transcriptoma a los trastornos complejos.

Bibliografía

Plomin R, Davis O.S.P. The future of genetics in psychology and psychiatry: microarrays, genome-wide association, and non-coding RNA. J Child Psychol Psychiatry 50:63-71, 2009

LaPorte JL, Ren-Patterson RF, Murphy DL, Kalueff AV. Refining psychiatric genetics: from 'mouse psychiatry' to understanding complex human disorders. Behav Pharmacol 19:377-384, 2008

Buckland PR. Will we ever find the genes for addiction? Addiction 103:1768-1776

Smith AK, Mick E, Faraone SV. Advances in genetic studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Curr Psych Rep 11:143-148, 2009

ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

CARTOGRAFIADO GENÉTICO EN LA ERA GENÓMICA Y DE LAS NUEVAS TECNOLOGíAS

Joan Fibla. *IRBLleida-Universitat de Lleida.*

La respuesta a la infección por un agente patógeno requiere de la cooperación de múltiples componentes del sistema inmunitario. En las etapas iniciales la respuesta innata tiene un papel crucial en el control de la infección. Una vez que esta progresa se ponen en marcha otros mecanismos más específicos que dan lugar a una respuesta humoral (producción de anticuerpos) o celular (activación de linfocitos T) con el objetivo de controlar y erradicar el agente infeccioso.

La capacidad para responder a una infección varía de individuo a individuo. Una parte de dicha variabilidad es consecuencia de las diferencias en la constitución genética de cada persona. Numerosos datos experimentales han puesto de manifiesto la importancia de la componente genética en la generación de una respuesta inmune adecuada. Los estudios de concordancia de enfermedades infecciosas como la tuberculosis o la lepra en parejas de gemelos monocigóticos comparada con la observada en gemelos dizigòtics y hermanos, así como la susceptibilidad a determinadas infecciones que se observa en grupos de poblaciones humanas según su origen racial, son evidencias del papel significativo que tiene la componente genética en la susceptibilidad y en la respuesta a las infecciones.

Las variaciones polimórficas de los genes implicados en la respuesta inmune representan una parte importante de la variabilidad observada en la susceptibilidad a las infecciones y en la progresión clínica de diferentes enfermedades infecciosas. Los individuos portadores de este tipo de variaciones se caracterizan por ser más susceptibles a determinadas infecciones o bien por presentar un peor pronóstico de la enfermedad. La identificación y el estudio de estas variaciones ha sido posible gracias a la aplicación de diferentes estrategias experimentales que van desde el estudio de modelos animales en la genética comparada, pasando por los estudios de ligamiento genético y de asociación de genes candidatos.

Iniciativas como el Proyecto Genoma Humano han puesto a nuestro alcance el conocimiento y las herramientas metodológicas necesarias para la caracterización de estas variaciones y para su aplicación en el estudio de la susceptibilidad a las infecciones.

El ejemplo más conocido y mejor estudiado de variabilidad de genes implicados en la respuesta inmune es el grupo de genes que constituyen el Sistema Mayor de Histocompatibilidad (MHC). Uno de los hallazgos más significativos en este campo ha sido la identificación del receptor de quimiocinas CCR5 como co-receptor del virus VIH y la implicación de variantes del gen con la susceptibilidad a la infección por el VIH. Dicho hallazgo ha dado lugar al desarrollo de estrategias terapéuticas especificas para el control de la infección, siendo un claro ejemplo de las aplicaciones derivadas de este tipo de estudios.

La oportunidad que actualmente tenemos de estudiar la variabilidad genética humana es, sin duda, uno de los frutos más valiosos que nos ha dejado el Proyecto Genoma Humano. El proyecto ha permitido la identificación y la localización de cientos de miles de polimorfismos distribuidos en los diferentes cromosomas humanos que se están utilizando ya en numerosos estudios de ligamiento y de asociación. El rastreo genómico de polimorfismos asociados a determinadas enfermedades infecciosas será en un futuro próximo una de las herramientas más valiosas para la identificación de las regiones genómicas que contienen genes involucrados en la respuesta inmune. Los beneficios que podemos esperar de este tipo de estudios son múltiples y nada especulativos. La identificación de nuevos genes implicados en la respuesta inmune nos permitirá conocer mejor los mecanismos y los procesos que dan lugar a una respuesta inmune eficiente o anómala. Así mismo, este conocimiento nos debe permitir el diseño de estrategias terapéuticas mucho más eficientes y específicas. Por otro lado, la caracterización de variantes de genes que determinan una mayor susceptibilidad a las infecciones nos debe permitir identificar a aquellos pacientes susceptibles en función de su genotipo. La aplicación de estrategias terapéuticas preventivas o el diseño de tratamientos "a la carta" en función de las características genéticas del enfermo, será una realidad en un futuro próximo.

Bibliografía

Tuite y Gros. The impact of genomics on the analysis of host resistance to infectious disease. Microbes Infect (2006) vol. 8 (6) pp. 1647-53

Kellam y Weiss. Infectogenomics: insights from the host genome into infectious diseases. Cell (2006) vol. 124 (4) pp. 695-7

FARMACOGENÓMICA

Daniel Grinberg *Departament de Genètica. Universitat de Barcelona*

La farmacogenética es el estudio de la interacción entre genes y fármacos. En los últimos años el término se ha ido cambiando por el de farmacogenómica, sugiriendo horizontes más amplios ya que no se mira un único gen sino todo el genoma. En muchos casos, sin embargo, los dos términos se usan indistintamente.

El campo está muy relacionado con el estudio de las bases genéticas de las enfermedades complejas. La aproximación más generalizada en la investigación sobre las causas de estas patologías la constituyen los estudios de asociación. Se analizan variantes genéticas, llamadas polimorfismos, en relación a la susceptibilidad a padecer la enfermedad. La versión farmacogenética o farmacogenómica también consiste en este tipo de estudio, pero en relación al efecto que tienen las variantes genéticas sobre la acción de fármacos.

Los genes que se estudian en farmacogenética suelen ser los que codifican enzimas que metabolizan las drogas, transportadores, receptores y canales iónicos. Los efectos pueden ser de tipo farmacocinéticos (que afectan la concentración de droga) o framacodinámicos (que afectan la acción de los fármacos). Uno de los aspectos más estudiados es la eliminación de la droga, lo que afecta a las concentraciones del fármaco. Particularmente, se invesiga en las rutas de eliminación que incluye biotransformación mediadas por citocromo P450. Una de las enzimas de la familia P450, CYP2D6 es la más estudiada ya que es responsable de la eliminación de aproximadamente un 25% de los fármacos.

Un ejemplo práctico es el de los fármacos beta-bloqueantes que se utilizan para enfermedades cardíacas. En los últimos años se han estudiado, fundamentalmente, los polimorfirmos de tres genes en relación a estos fármacos: el polimorfismo Arg398Gly (y otros) del gen del receptor adrenérgico b-1 (b_1-AR), principal diana de los fármacos beta bloqueantes; el polimorfismo Gln41Leu (y otros) del gen de la GRK (*G-protein receptor kinase*) principal regulador del b_1-AR; y muchos polimorfismos del gen

CYPD6, implicado en la eliminación del fármaco y principal regulador de los niveles del mismo.

En los últimos años comenzaron a publicarse estudios a lo largo de todo el genoma (GWAs, genomewide association analyses), entrando realmente en la farmacogenómica. Un ejemplo de esto es un estudio español, en el que se estudian 500.000 SNPs en pacientes con mieloma múltiple tratados con bifosfonatos. En este caso, se intentó identificar variantes genéticas asociadas a un efecto secundario del tratamiento, la osteonecrosis de la mandíbula. El resultado fue la identificación de un polimorfismo en el gen *CYP2C8*, significativamente asociado al riesgo de padecer osteonecrosis de mandíbula.

Bibliografía

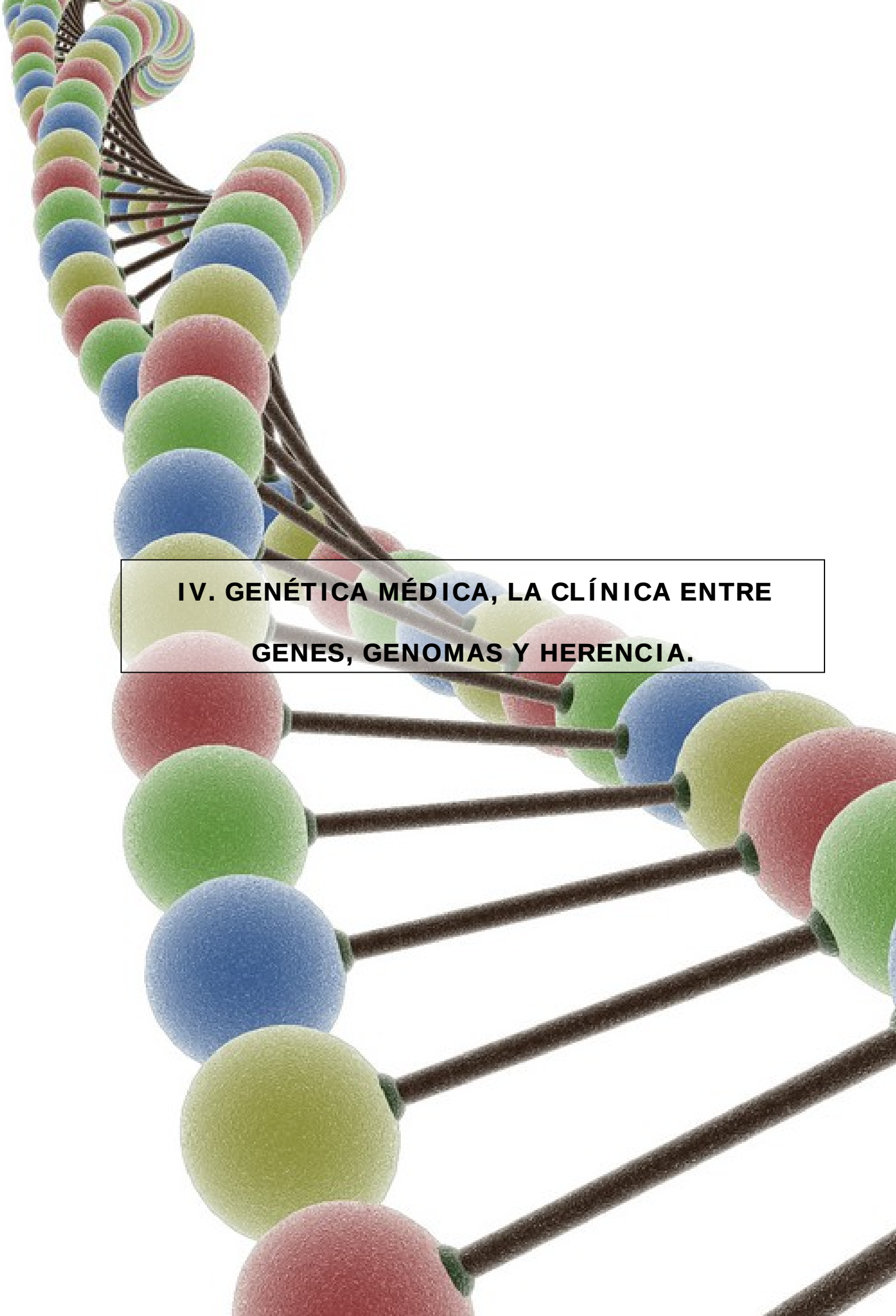
Dorn, Translational Res, 154:295-302, 2009

Gardiner and Begg, Pharmacological Rev, 58:521–590, 2006

Holmes et al., PLoS One, 4:e7960, 2009

Limdi et al., J Clin Epidemiol, 2010 (in press)

Sarasquete et al., Blood 112:2709e12, 2008.



IV. GENÉTICA MÉDICA, LA CLÍNICA ENTRE GENES, GENOMAS Y HERENCIA.

SECUENCIACIÓN MASIVA: GENOMAS, TRANSCRIPTOMAS Y EXOMAS

Mònica Bayés. *Center for Genomic Regulation (CRG), Barcelona, Spain*

El coste de la secuenciación de DNA se ha reducido 3 o 4 órdenes de magnitud con la aparición de la segunda generación de tecnologías que permiten secuenciar entre cientos de miles y millones de moléculas de DNA en paralelo. Las principales plataformas en el mercado son los equipos FLX de Roche, *Genome Analyzer* de Illumina y el sistema SOLiD de Applied Biosystems, todas ellas basadas en la amplificación clonal *in vitro* de fragmentos de DNA, el uso de *arrays* en los que se inmovilizan estos fragmentos y la secuenciación mediante DNA polimerasas.

Aplicaciones de estas tecnologías son: i) la secuenciación *de novo* de genomas; ii) la resecuenciación de genomas o regiones genómicas para identificar mutaciones o polimorfismos; iii) la identificación de variaciones estructurales (deleciones, inversiones, etc) mediante lecturas pareadas (*mate-paired reads*); iv) la secuenciación de transcriptomas (RNA-seq) para obtener información sobre la abundancia de los tránscritos y los eventos de *splicing* alternativo; v) el análisis a gran escala de los perfiles de metilación del DNA; vi) la identificación de las interacciones DNA-proteína (ChIP-Seq); vii)la caracterización de la diversidad ecológica (metagenómica); y viii) la caracterización de RNAs no codificantes.

Esta segunda generación de tecnologías de secuenciación se está utilizando actualmente para producir una avalancha de datos de relevancia biomédica: i) la obtención de la secuencia completa de los genomas de varios tipos de tumores (leucemia mieloide aguda, melanoma, carcinoma de ovario, etc); ii) la identificación de mutaciones en pacientes con enfermedades mendelianas raras mediante la secuenciación de exomas; iii) la secuenciación de las regiones genómicas que han sido asociadas a enfermedades complejas en estudios del tipo GWAS (*Genome Wide Association Studies*); y iii) la identificación de nuevos patógenos.

En la actualidad, la secuenciación masiva de genomas o regiones genómicas se utiliza fundamentalmente en proyectos de investigación

aunque existen ya ejemplos claros de los beneficios de su aplicación en la práctica clínica.

Bibliografía

Metzker M. Sequencing technologies – the next generation. Nat Rev Genet 11(1):31-46 (2010).

Mardis ER, Wilson RK. Cancer genome sequencing: a review. Hum Mol Genet: 18(R2):R163-8 (2009)

Mardis ER. New strategies and emerging technologies for massively parallel sequencing: applications in medical research. Genome Med: 1(4):40 (2009)

ASESORAMIENTO GENÉTICO: ¿CUÁNDO, QUIÉN Y CÓMO?

Miguel del Campo. *Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona.*

REPENSAR LA BIOÉTICA

María Casado. *Directora del Observatori de Bioetica i Dret. Titular de la Catedra UNESCO de Bioetica de la UB. Parc Cientific. Universitat de Barcelona.*

En mi exposición plantearé la necesidad de contar con una noción de la bioética flexible, válida para las sociedades pluralistas que caracterizan al S. XXI. Trataré de establecer los rasgos conceptuales identificadores del planteamiento sosteniendo que tal concepción de la bioética requiere que se la caracterice como laica, plural y dúctil, que se sustente en el respeto y la promoción de los derechos humanos.

Además, plantearé un concepto crítico de la disciplina, que proponga una bioética de alcance global, que comprenda las cuestiones derivadas de la biotecnología y la biomedicina -aplicadas a los seres humanos, los animales y el medioambiente-, y que tenga en cuenta aspectos políticos claves en la discusión: desde la libertad de investigación y la búsqueda de la verdad científica, a los cambios en el concepto de salud y los objetivos de la medicina, así como las condiciones económico-políticas en las que se insertan las discusiones.

Bibliografía

CASADO, M. (comp.)

- Sobre la Dignidad y los Principios. Análisis de la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO. Ed. Civitas, Navarra, 2009.
- Nuevos materiales de bioética y derecho. Ed. Fontamara, México, 2007

CASADO, M. y GONZALEZ-DUARTE, R. (eds.) Los retos de la genética en el siglo XXI: genética y bioética, Ed. UB, Barcelona, 1999

SADABA, J. Principios de BioÉtica Laica, Ed. Gedisa, Barcelona, 2004

VALLS, R. Ética para la Bioética, Ed. Gedisa, Barcelona

WEBs

Revista de bioética y derecho: http://www.ub.es/fildt/revista/

Observatorio de bioética y derecho: www.bioeticayderecho.ub.es; www.bioeticaidret.cat; www.bioethicsandlaw.es

TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD GENETICA.

Angel Raya. *Centro de Medicina regenerativa, PRBB. Barcelona.*

EPIDEMIOLOGÍA.

Roberto Elosua. *Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques, Bacrelona.*