

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

La búsqueda de genes implicados en las enfermedades comunes

Angel Carracedo
Instituto de Medicina Legal – USC / CIBERER ISCiii



Biografía Resumen

Angel Carracedo es Catedrático de Medicina Legal de la Universidad de Santiago (USC) y dirige su Instituto de Medicina Legal y la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (SRRGAS), compaginando la labor docente y asistencial con la investigación. El grupo que dirige trabaja en Genética aplicada a la resolución de problemas judiciales (Instituto de Medicina Legal, USC) y la asistencia clínica (Fundación Genómica), y posee una dilatada trayectoria investigadora en genética forense (donde está entre los grupos de mayor producción científica a nivel mundial), genética de poblaciones y actualmente en la búsqueda del componente genético de las enfermedades mendeliana y compleja, donde han encontrado nuevos genes involucrados en cáncer colorrectal, leucemias, autismo o esquizofrenia, trabajo que se ha visto facilitado por la creación del Centro Nacional de Genotipado (uno de cuyos nodos dirige). Angel Carracedo realiza también un trabajo importante en organismos reguladores (EMEA, DNA Commission ISFG y organismos reguladores de ADN forense de varios países), y en sociedades científicas.

La investigación de los genes que son responsables de las enfermedades mendelianas ha tenido un gran éxito en las últimas décadas. El gran reto actual de la Genética es la búsqueda del componente genético de la enfermedad común, que son enfermedades complejas con un componente multigénico y un componente ambiental. Los estudios de asociación con polimorfismos simples que cubren todo el genoma están representando un cambio de paradigma y permitiéndonos encontrar muchos de estos genes, lo que a medio plazo posibilitará una clasificación más racional de las enfermedades y está permitiendo ya encontrar nuevas vías que ayudan a entenderlas, así como el descubrimiento de bioamarcadores para predecir la respuesta a los fármacos.

Summary

The study of the genes responsible of mendelian diseases has been highly succesful during the last decades. The biggest challenge of Genetics nowadays is based on the search for multigenic components in common diseases, which are complex diseases with multigenic and environmental components. Association studies of simple polymorphisms covering the entire genome represent a paradigm change and allow us to find a lot of these genes; this will make possible a more rational disease classification in the near future, and it's already permitting to find new ways of understanding diseases, as well as discovering biomarkers in order to predict the response to prescription drugs.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El estudio de los genes involucrados en enfermedades de transmisión mendeliana ha tenido un gran éxito en los últimos años. La mayoría de los genes responsables de las mismas han sido descubiertos mediante estudios de ligamiento en familias informativas, utilizando marcadores genéticos con mucha variabilidad entre los individuos, y muy frecuentes en todo el genoma, denominados microsatélites. Esto está permitiendo una mayor eficacia en el diagnóstico y un consejo genético adecuado. Estamos más limitados en las enfermedades mendelianas genéticamente muy heterogéneas, pero sobre todo es una necesidad la catalogación del significado clínico de las variaciones, ya que en bastantes ocasiones no sabemos la patogenicidad de las mutaciones que encontramos, lo que esperamos mejorar con el desarrollo del *Human Variome Project* (1), un esfuerzo internacional coordinado de gran envergadura.

Pero el gran reto de la genética está en el análisis del componente genético de la enfermedad común, que son enfermedades complejas con un componente multigénico y un componente ambiental. La idea de que enfermedades comunes deben corresponderse con variantes comunes motivó una ilusión sin precedentes para la búsqueda de estos genes (2, 3), incrementada por el descubrimiento de las variaciones nucleotídicas simples (SNPs) (en un número superior a diez millones) y su catalogación

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

a través del proyecto internacional HapMap (4). Los clásicos estudios de ligamiento son ineficaces para estudiar los genes de enfermedades complejas y son más eficaces los estudios de asociación, esto es coger un grupo de individuos con la enfermedad en cuestión y otro grupo de personas libre de la misma y analizar en ellos un conjunto de SNPs.

Los estudios de asociación se pueden hacer seleccionando SNPs en genes candidatos, o bien, analizando cientos de miles de SNPs de todo el genoma (GWAS, genome wide association study). Ambas aproximaciones son complementarias, pero las segundas están teniendo un éxito particular porque no exigen ideas predefinidas sobre la causa de la enfermedad.

Estos estudios de asociación han mejorado notablemente desde que sabemos que definir bien el fenotipo es esencial, que los aspectos genético-poblacionales son importantes y, sobre todo, que es importante realizar correcciones estadísticas apropiadas para evitar falsos positivos. La existencia de centros de genotipado en muchos países (en España, el Centro Nacional de Genotipado –www.cegen.es-) ha facilitado a los científicos el acceso a este tipo de estudios y mejorado la calidad de los mismos.

En general el número de controles y afectos que hace falta es alto, dependiendo de la complejidad y definición del fenotipo, y hacen falta consorcios nacionales e internacionales muy coordinados para que este tipo de estudios tenga éxito.

Desde hace pocos años, y gracias a todo lo anteriormente explicado, se están encontrando SNPs y con ellos genes o regiones génicas asociados a muchas enfermedades

comunes de todo tipo. De momento, sólo se ha conseguido explicar una pequeña parte del componente genético, y no pueden ser utilizadas para predecir el riesgo de una enfermedad común en un individuo, pero en algunos casos ya permitirían orientar políticas sanitarias, y en casi todos los casos, están permitiendo encontrar nuevos genes y rutas, lo que nos está posibilitando entenderlas mejor -en algunos casos como en la esquizofrenia supone un importante cambio en el paradigma de la enfermedad (5) - y en el futuro próximo nos permitirá subclasificarlas mejor, y tratarlas mejor, pues la farmacogenética (esto es el desarrollo de test de ADN que nos permitan valorar la respuesta a un fármaco) está siendo uno de los campos más directamente beneficiados.

Referencias

1. Cotton R et al. Genetics: The Human Variome Project Science. 322:861-862(2008)
2. Reich DE & Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. Trends Genet 17: 502–510 (2001)
3. Wang W et al. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. Nat Rev Genet 6: 109–118 (2005).
4. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. Nature. 2005;437:1299-320. Stefansson H et al. Common variants conferring risk to schizophrenia. Nature. 460:744-747 (2009).

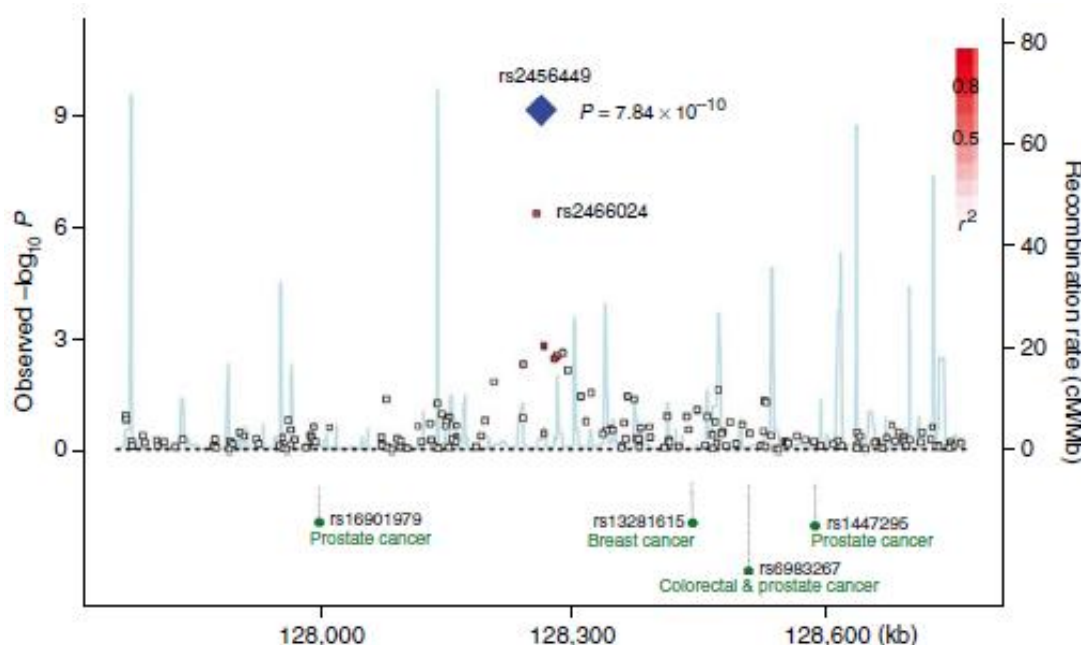


Figura- Demostración de la asociación de un SNP (rs2456449) y con él una región en el cromosoma 8q24.21 mediante un GWAS asociado a la leucemia linfocítica crónica (Crowther-Swanepoel D et al. Nat Genet 42:132-136 (2010).