

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



La genómica llega a la lucha contra las enfermedades desatendidas

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2019.05.1

Antonio Puyet

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid.

Biografía

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid, se licenció en Ciencias Biológicas (Especialidad Bioquímica) por la Universidad Autónoma de Madrid en 1981. Tras realizar la tesis doctoral en el Centro de Investigaciones Biológicas del Consejo Superior de Investigaciones Científicas obtuvo el título de doctor en 1985 por la misma universidad.

Durante su etapa postdoctoral realizó una estancia de tres años en el Brookhaven National Laboratory en EEUU, trabajando en la caracterización de sistemas de reparación de ADN en bacterias. En 1993 se incorpora como Profesor Titular al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular IV, en la Facultad de Veterinaria de la UCM, donde ha desarrollado varios proyectos de investigación en biotecnología como investigador principal. En 2007 se incorpora al grupo de investigación en malaria del departamento, centrándose en el estudio de nuevas moléculas con actividad frente a la enfermedad, caracterización de antígenos y análisis proteómico.

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Las técnicas de secuenciación de ADN de última generación y los avances en las aplicaciones bioinformáticas están permitiendo realizar un seguimiento más preciso de la evolución de enfermedades infecciosas endémicas en poblaciones desfavorecidas, ayudando a mejorar las estrategias para erradicar las enfermedades.

Summary

The application of Next Generation DNA sequencing tools combined with advances in bioinformatics for the monitorization of infectious diseases in unfavoured endemic areas are enabling to get a more detailed knowledge of the disease evolution, helping to improve eradication strategies.

Las nuevas tecnologías de secuenciación de genomas, combinadas con herramientas bioinformáticas mejoradas, están produciendo un aumento muy importante de la automatización de estos métodos con una reducción drástica de sus costes. Estos cambios facilitan la aplicación de estas técnicas a la investigación, entre otras, de las enfermedades endémicas olvidadas. El análisis de genomas, tanto de los agentes infecciosos como de las poblaciones humanas en regiones afectadas por estas enfermedades, puede ayudar a responder preguntas concretas como: ¿Están funcionando las estrategias aplicadas para el control de la enfermedad? ¿De dónde

proceden las nuevas infecciones? ¿Se están generando resistencias debido al uso de agentes terapéuticos? ¿El tratamiento aplicado funciona en toda o sólo en parte de la población? En la lucha contra la malaria, enfermedad causada por varias especies de parásitos del género *Plasmodium*, se trabaja principalmente en dos aproximaciones “genómicas”. Por una parte, la caracterización de genomas humanos en las poblaciones que viven en regiones endémicas está permitiendo identificar variantes genéticas que responden de forma diferente a los diversos antimaláricos, lo que puede ayudar a aumentar la eficacia de los tratamientos. Por otro lado se investiga la gran diversidad genética de los parásitos de la malaria (de los que su primer genoma se completó en 2002) y sus implicaciones para el tratamiento de la enfermedad, que analizaremos a continuación. La diversidad genética en los agentes infecciosos suele asociarse a mayores dificultades para su tratamiento y erradicación. En el caso de la malaria esta diversidad se puede cuantificar y se conoce como “complejidad de infección” (COI, por sus siglas en inglés), que es un indicador del número de variantes dentro de una misma especie de *Plasmodium* que se detectan en una población. Cuando se reduce la intensidad de transmisión del parásito se produce una disminución de los cruzamientos entre sus distintas poblaciones, dando lugar a que estas sean cada vez más homogéneas. En el caso de regiones con alta incidencia de malaria o cuando se produce transferencia de parásitos entre distintas regiones, se detectan índices COI elevados en esa población. Por el contrario, valores reducidos de COI

indican aislamiento de la población de parásitos y tasas de infección bajas. Si estos análisis se realizan a lo largo del tiempo en poblaciones humanas de regiones endémicas concretas, se obtiene información relevante sobre la evolución de la enfermedad, que puede utilizarse para evaluar la eficacia de los programas de prevención y erradicación en esas regiones.

Se ha demostrado que, en el caso de regiones de baja transmisión como son las que sufren malaria estacional, basta con secuenciar los genomas de *Plasmodium* en alrededor de un centenar de muestras procedentes de personas infectadas para poder definir entre 24 y 90 sitios variables (mutaciones o polimorfismos de un único nucleótido) del genoma del parásito, que constituyen un "código de barras" característico de cada variante (clon) de *Plasmodium*. Una vez definidos estos códigos de barras ya no es necesario secuenciar genomas completos para realizar un seguimiento epidemiológico de la enfermedad, sino que basta con conocer la secuencia de esas posiciones concretas. Esto simplifica y abarata radicalmente el procedimiento, de forma que los análisis pueden ser asequibles incluso con medios materiales y económicos limitados. Tras una toma de muestras de sangre en una fracción representativa de la población se procede a secuenciar en profundidad cada una de las posiciones polimórficas, es decir, se obtienen

muchas secuencias de la misma región para asegurar que se detectan todas las variantes de cada polimorfismo presentes en la población y en cada individuo, incluso las muy minoritarias. El análisis bioinformático de los datos permite posteriormente obtener la información útil sobre la evolución de la enfermedad en la región.

Frente a los métodos epidemiológicos tradicionales, que en el caso de la malaria requieren el muestreo de mosquitos infectados o se limitan al simple recuento de casos, estas aproximaciones genómicas permiten hacer un seguimiento preciso y en tiempo real de la evolución de la enfermedad en poblaciones. Además, aportan mucha más información, ya que permiten determinar el origen geográfico de la transmisión en los casos de infecciones importadas desde otras regiones y, quizá más importante, caracterizar rápidamente tanto las variantes del parásito más resistentes como las más sensibles a un tratamiento determinado. Una posible aplicación de esta información es el diseño de estrategias basadas en la alternancia de fármacos antimaláricos para el control de variantes resistentes del parásito. En *Plasmodium* se conocen polimorfismos en determinados genes que, simultáneamente y de forma excluyente, aumentan la resistencia a un fármaco determinado mientras que producen sensibilidad a un segundo fármaco. Realizando un seguimiento

sobre el terreno de la abundancia de estas mutaciones se pueden diseñar estrategias de presión selectiva alternativa sobre cepas resistentes. En este tipo de estrategias, se suministra durante un periodo determinado el primer fármaco A, con lo que se seleccionan en la población parásitos resistentes a ese fármaco, pero susceptibles al fármaco B. En la siguiente fase se suministra el fármaco B, produciendo resistencias a B y susceptibilidad a A. Repitiendo los ciclos se puede mantener una presión selectiva constante que permite controlar la enfermedad.

Estas y otras estrategias basadas en análisis genómicos están proporcionando herramientas muy valiosas no sólo contra la malaria, sino también contra muchas enfermedades infecciosas que hasta ahora son difíciles de controlar, y su aplicación podría facilitar su erradicación a medio plazo.

Referencias

1. Neafsey, D.E. and S.K. Volkman, Malaria Genomics in the Era of Eradication. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2017. 7(8).
2. Eguiarte, L.E., et al., Genómica de Poblaciones: Nada en Evolución va a tener sentido si no es a la luz de la Genómica, y nada en Genómica tendrá sentido si no es a la luz de la Evolución. TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 2013. 16(1): p. 42-56.
3. Gardner, M.J., et al., Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Nature, 2002. 419(6906): p. 498-511.
4. Lukens, A.K., et al., Harnessing evolutionary fitness in *Plasmodium falciparum* for drug discovery and suppressing resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014. 111(2): p. 799-804.

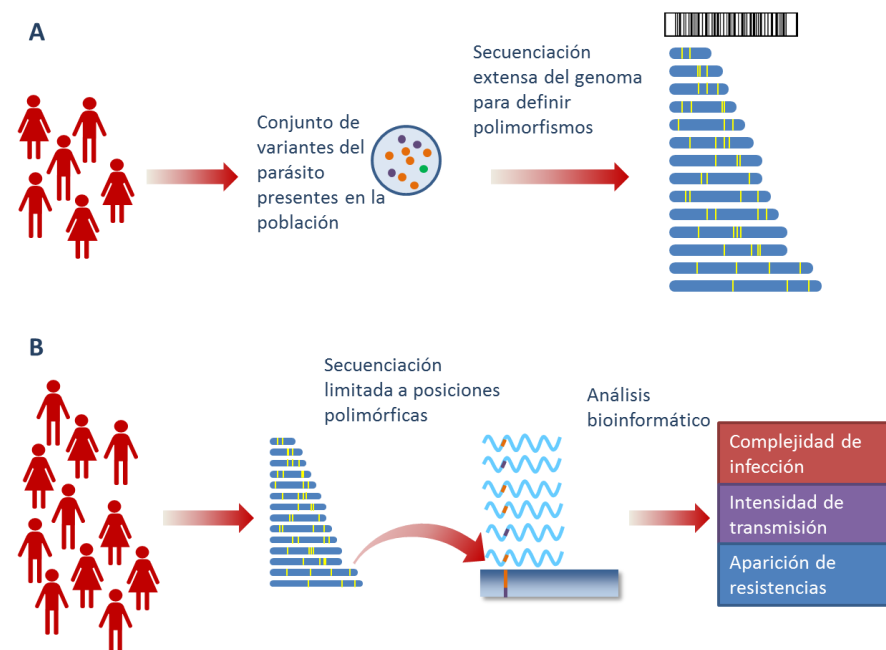


Figura. Fases para el seguimiento de la malaria mediante métodos genómicos. A: Identificación de "códigos de barras" característicos de cada variante del parásito, B: Secuenciación y análisis de regiones polimórficas, las líneas onduladas representan las secuencias obtenidas.