

Tecnología de ADN Recombinante:

Técnica para aislar un gen e insertarlo en el ADN de otro organismo. Llamada también Ingeniería genética, división genética o modificación genética.

Introducción

Durante muchos años la ingeniería genética se basó en una visión en que los cromosomas eran cadenas estáticas de ADN y proteínas. Se estimaba que los genes se activaban o se desactivaban según las señales externas que recibían. Si a un cromosoma se le inyectaba un gen nuevo, éste se transformaría usualmente en una proteína. La presencia o la actividad de esta proteína influiría en la célula, el tejido o el organismo.

En años recientes, ha quedado en claro que los cromosomas no son tan rígidos como se pensó al principio. Ciertas partes de los cromosomas son muy activas o inactivas dependiendo de la estructura tridimensional y la modificación molecular de dichas partes. Algunos de los materiales genéticos son aún capaces de insertarse en otro lugar del cromosoma ("transposones" o "elementos móviles").

La actividad de estas proteínas no se puede predecir sólo basándose en su estructura química o en la de sus componentes, su "secuencia de aminoácidos". Es clave como el plegamiento de la proteína logra finalmente su estructura tridimensional. Las proteínas Prion son un ejemplo extremo donde el mutante(patógeno) y las formas normales del Prion tienen una secuencia de aminoácidos idénticas, pero parece que tienen estructuras tridimensionales distintas, las que condicionan un comportamiento diferente.

Muchas características de las células y de los organismos son consecuencia de la compleja interacción de una diversidad de genes, proteínas (productos de expresión de estos genes) y del medio ambiente de la célula u organismo. La forma en que los genes son traducidos a las características es difícilmente entendida. Cuanto más sabemos acerca de los genes, menos simple parece su comportamiento.

Los factores mencionados anteriormente, tienen una influencia potencial sobre el proceso de ingeniería genética. El lugar de inserción, por ejemplo, influye sobre la cantidad de la proteína derivada del gen.

Hay un número creciente de investigadores que ponen el acento en los límites del "pensamiento genético". Ellos proponen un enfoque que tome más en cuenta los "factores epigenéticos", tales como, los complejos sistemas celulares y fisiológicos o los niveles de organización .

En un campo de la ciencia en los cuales muchos de los mecanismos son aún un misterio, se necesita gran cautela. Por eso, los expertos de los consumidores creen que se debe aplicar el principio de la precaución. Este principio dice, que si hay alguna incertidumbre en torno a la seguridad de un APIG, es preferible no poner a las personas en riesgo, en vez de esperar a que se obtengan suficientes evidencias científicas. En consecuencia, el APIG en particular no debe quedar disponible para el consumo. Toda excepción a esta regla general puede aceptarse sólo en circunstancias muy específicas.

Farmacogenómica

En esta línea de aplicaciones prácticas de los hallazgos genéticos, William Evans y Mary Relling, del Departamento de Ciencias Farmacéuticas del Hospital Infantil Saint Jude, en Memphis, Tennessee, han realizado un trabajo de revisión sobre el diseño de fármacos a medida o específicamente creados para las características genéticas de cada paciente. Evans y Relling indican que las diferencias genéticas entre las personas pueden provocar respuestas diferentes al mismo medicamento. En algunos casos, la eficacia del fármaco aumenta o disminuye, y en otros, incluso puede ser tóxico con determinadas dosis.

Los autores del trabajo ilustran con un ejemplo cómo la farmacogenómica puede marcar un cambio radical en el diseño tradicional del fármaco, para desarrollar medicamentos siempre seguros y eficaces. En el caso de la leucemia linfoblástica aguda, ya se sabe que los polimorfismos genéticos en los fármacos que metabolizan enzimas pueden actuar significativamente sobre la toxicidad y la eficacia de los medicamentos administrados; también se ha establecido que el genotipo de estos linfoblastos constituye una importante variable pronóstica, útil para guiar la intensidad del tratamiento.

Asimismo, la susceptibilidad del organismo para los patógenos se observa a través de ciertos elementos genómicos, como las citocinas. Colocando todos estos datos moleculares en un chip, se obtendría información para seleccionar la terapia más apropiada de forma rápida y objetiva.

Además de beneficiar a la biomedicina, toda esta información genética se podrá aplicar a otros campos, como la medicina veterinaria o el estudio de la evolución humana.

El desarrollo de modernos fármacos es un proceso complejo. El primer paso es la identificación de un objetivo molecular adecuado para la acción del fármaco. Esto requiere una revisión de las innumerables posibilidades sugeridas a partir de los resultados de la secuenciación génica, por ejemplo, del Proyecto Genoma Humano. La validación tiene por objetivo estudiar la relación entre una secuencia determinada y ciertas enfermedades específicas. Después es necesario aclarar cómo se regula la actividad de la secuencia génica, su importancia fisiológica y la interacción de los productos que codifica. Los avances en genómica (el análisis sistemático de todo un genoma) terminarán permitiendo la identificación de los principios genéticos de la mayor parte de fenotipos patológicos y no patológicos. También redefinirán la comprensión y las definiciones tradicionales de las enfermedades.

A medida que las herramientas para identificar y comprender las enfermedades se van haciendo más sofisticadas y precisas, está claro que también se tienen que ofrecer tratamientos más específicos. Es necesario desarrollar fármacos que sean lo suficientemente precisos como para incidir en un único gen de una familia de genes, de lo contrario, 'se crea un martillo pilón en vez del láser que sería necesario'.

La farmacogenómica tiene por objeto explorar la respuesta de los pacientes ante los nuevos fármacos y hace de puente entre el descubrimiento de genes y el desarrollo de fármacos

La farmacogenómica tiene por objeto explorar si los pacientes responden a los nuevos fármacos y cómo. Pretende hacer de puente entre el descubrimiento de genes y el desarrollo de fármacos y es de aplicación inmediata en los estudios clínicos de los fármacos ya existentes. El rápido desarrollo de la información y la tecnología está estimulando un enorme progreso en este campo. Un resultado importante de la investigación en esta área es el desarrollo de pruebas diagnósticas que ayudan a identificar el fármaco adecuado para un individuo en particular.

Las ventajas de tales análisis son obvias: los pacientes evitan exploraciones para encontrar el método de tratamiento óptimo que suponen riesgo, son dolorosas y suelen ser largas. Un análisis rápido contribuye a evitar efectos secundarios perjudiciales. El descubrimiento y análisis sistemático de la variedad genética en la respuesta a los fármacos también debería dar lugar a un desarrollo farmacológico más rentable. Dado que el 80% de los compuestos fracasan en los ensayos clínicos y que la industria gasta entre 500 y 700 millones de dólares para aprobar un nuevo fármaco, podrían obtenerse considerables beneficios. La prescripción basada en un instrumento rápido y preciso de identificación de enfermedades podría también reducir los costes de los tratamientos. "Con este avance en tecnología molecular y las implicaciones financieras de los resultados obtenidos, realizar el genotipo de los pacientes antes de prescribir ciertas terapias farmacológicas es probable que se convierta en algo habitual".

El National Institute for Health de Estados Unidos ya ha puesto en marcha un programa de 36 millones de dólares para detectar polimorfismos de nucleótidos únicos, los denominados SNP que se pueden utilizar para caracterizar la respuesta a los fármacos, la sensibilidad a las enfermedades y para estudiar la genética de

poblaciones.

Nuevos enfoques terapéuticos

La mayor parte de los fármacos terapéuticos sufre un proceso de biotransformación que tiene lugar, por ejemplo, en el hígado. De forma típica, en un proceso que consta de una o dos etapas, las enzimas transforman las moléculas lipófilas del fármaco en un metabolito más hidrosoluble, que habitualmente representa la forma activa del fármaco. Estos metabolitos posteriormente se metabolizan y se eliminan del organismo.

La mayor parte de los fármacos son eliminados del organismo por el hígado, donde las enzimas los transforman en metabolitos que se pueden excretar. Las diferencias en la dotación genética pueden introducir variaciones en estos enzimas y en la forma en la que cada individuo metaboliza el fármaco

Esta ruta idealizada, como depende de la actividad de los biocatalizadores, viene determinada por parámetros genéticos. Pequeñas diferencias o mutaciones en la dotación genética, los denominados polimorfismos, pueden producir modificaciones en los enzimas que codifican. Estas modificaciones pueden ser después las responsables de la actividad enzimática alterada; el genotipo determina el fenotipo.

Se han descrito tres fenotipos diferentes de respuesta a los fármacos .

- Metabolizadores extensivos, que representan la población 'normal'.
- Metabolizadores lentos, que muestran poca o nula capacidad de metabolización de un fármaco.
- Metabolizadores ultraextensivos, que metabolizan un fármaco mucho más deprisa que la población 'normal'.

Tanto los metabolizadores lentos como los ultraextensivos muestran concentraciones plasmáticas anormales del fármaco y sus metabolitos. Los que no son capaces de metabolizarlos pueden acumular dosis elevadas, que pueden ser tóxicas. Los metabolizadores ultraextensivos no suelen mostrar respuesta clínica en absoluto debido a su tendencia a eliminar los fármacos del organismo antes de que puedan hacer efecto.

Los análisis bioquímicos permiten examinar el fenotipo del paciente. Pero estas pruebas, que determinan la tasa de metabolización de un fármaco, son complicadas y a menudo no se puede excluir el riesgo de reacciones adversas al fármaco. Las condiciones externas, como las interacciones medicamentosas o el proceso general de la enfermedad, pueden influir y distorsionar la prueba.

Los análisis genéticos no tratan de detectar los síntomas de una alteración genética. Pretenden detectar la propia alteración genética para, a partir de ella, poder extrapolar conclusiones sobre el fenotipo

Los análisis genéticos pueden evitar este problema. No pretenden detectar los síntomas producidos por una alteración genética, sino detectar la propia alteración genética. En un proceso posterior, esta información se puede utilizar para extraer conclusiones sobre el fenotipo.

Un nuevo camino para la medicina personalizada

Por ahora, el estudio del genotipo sólo se realiza en investigación. No obstante, muchas empresas están desarrollando análisis genéticos con fines farmacológicos. En su revisión de las implicaciones clínicas de fármacos basadas en diferencias genéticas, David Prows de la Universidad de Cincinnati estima que el estudio del genotipo se va a convertir en una herramienta aceptada en los próximos cinco años.

La posibilidad de estudiar el genotipo de los pacientes para estimar el riesgo de reacciones adversas a los fármacos podría preparar el terreno para un modelo de asistencia sanitaria más centrado en el paciente. Los métodos y ensayos desarrollados por la farmacogenómica harán posible la identificación de grupos de

pacientes que reaccionarán positivamente a los fármacos prescritos. Se identificarán fármacos–diana según las enfermedades y se utilizarán para "desarrollar fármacos extremadamente eficaces y ampliamente tolerados, que se puedan prescribir a una población lo más amplia posible. Los nuevos productos farmacéuticos se podrían comercializar junto con el equipo para realizar la correspondiente prueba diagnóstica, de forma que sea posible la prescripción selectiva del fármaco".

La denominada 'medicina personalizada' supondrá el desarrollo de fármacos mucho más a la medida, que irán acompañados del equipo para realizar el análisis genético con el fin de permitir la prescripción selectiva

Junto con los nuevos avances en análisis de proteínas, en los que será posible analizar miles de muestras de forma simultánea, se pueden prever nuevos enfoques integrados en cuanto a diagnóstico. Las nuevas tecnologías de fabricación y los avances en la automatización servirán de apoyo a mejoras en el diagnóstico. Las tecnologías de miniaturización y microfabricación harán que este nuevo tipo de biosensor sea adecuado para la automatización o incluso para su implantación en el organismo humano. Esta última posibilidad permitirá la vigilancia en línea de los pacientes de alto riesgo. Con el fin de detectar las pequeñísimas diferencias en el genoma humano, responsables de enfermedades o de la variabilidad en la respuesta a los fármacos, pronto habrá microchips en el mercado, los denominados chips SNP. Definitivamente "marcarán el comienzo de una medicina personalizada".

Las tecnologías de miniaturización y microfabricación permitirán la comercialización de nuevos tipos de biosensores para vigilar a los pacientes de riesgo y comprender el papel de las pequeñísimas diferencias en el genoma humano

Se estima que cada año se gastan en Estados Unidos entre 1.600 y 4.200 millones de dólares en el tratamiento adicional de las reacciones adversas, y que en 1994 pueden haber sido la causa de unas 100.000 muertes. Los análisis genéticos podrían ayudar al médico a evitar algunos de estos riesgos y así el tratamiento de los pacientes sería más efectivo. Los análisis de este tipo también garantizarían a los pacientes una mayor información para ayudarles a tomar decisiones que afectan a su salud. Tales tecnologías y procedimientos evitarán las medidas de ensayo y error a largo plazo y pueden reducir enormemente los costes y los riesgos. Antes de administrar un nuevo fármaco se podría reconocer al paciente, e incluso durante el tratamiento. Esto podría, por tanto, fortalecer el papel de la atención primaria, dado que un diagnóstico más preciso puede reducir la necesidad de consultar a los especialistas.

En Estados Unidos, estos modelos de atención sanitaria dirigida se han previsto para el año 2008 e incluyen:

- perfil genético y farmacogenómico, para identificar personas con riesgo de padecer enfermedades graves a causa de su predisposición genética
- diagnóstico, como complemento y apoyo a los análisis genéticos
- tarjetas inteligentes para almacenar la información sobre el paciente
- aplicaciones de las bases de datos a la investigación, el desarrollo y la atención sanitaria
- asesoramiento en genética clínica
- protocolos eficientes de gestión de las enfermedades destinados a la terapia profiláctica, la modificación de los hábitos de vida y la vigilancia.

Aunque este modelo parece estar bastante hecho a la medida del mercado sanitario de Estados Unidos, algunos aspectos podrían aplicarse también a los sistemas sanitarios europeos. La biotecnología, la microtecnología, la nanotecnología y las tecnologías de la información impulsarán nuevos avances en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.

Sin embargo, a pesar de las prometedoras tendencias beneficiosas que se prevén en el área de la

farmacogenómica y la capacidad de personalizar tratamientos y fármacos, han surgido algunas cuestiones que preocupan. Unas terapias y unos fármacos demasiado dirigidos pueden hacer que la medicina y la farmacia se alejen de su objetivo, que es encontrar tratamientos para tanta gente como sea posible: la farmacogenómica no se debería utilizar para seleccionar a la gente que es 'genéticamente correcta' para las medicinas que los laboratorios farmacéuticos quieren vender .

La farmacogenómica no se debería utilizar para seleccionar a la gente que es 'genéticamente correcta' para las medicinas que los laboratorios farmacéuticos quieren vender

Esta tendencia sería preocupante. Sería una fuente de nuevas enfermedades "raras", y posiblemente daría origen a la "discriminación terapéutica" de los pacientes con enfermedades y genotipos caros de tratar.

Otros expertos, no obstante, piensan que estos temores son infundados. Sostienen que tanto el genoma como las enfermedades de los seres humanos son lo bastante polimórficos como para que esos procesos tengan pocas posibilidades de producirse. El desarrollo de productos nicho para estos mercados podría ser un mercado interesante para las PYME, dado un marco legal adecuado que respetara la propiedad intelectual.

En Estados Unidos, la presión ejercida por los pacientes dio origen en 1983 a la Ley sobre Fármacos Huérfanos, para estimular su desarrollo, ya que la industria, por razones económicas, no puede desarrollar estos fármacos sin incentivos. En 1999, el Parlamento Europeo aprobó, en primera lectura, el Reglamento Europeo sobre productos medicinales huérfanos, que puede entrar en vigor a mediados del año 2000 en los estados miembros de la UE. Dada la importancia atribuida a las enfermedades raras, se obtendrá un elevado número de fármacos huérfanos, pero además, también se podrá entender mejor el origen genético de muchas enfermedades más frecuentes

.

La información producida por los análisis farmacogenómicos, aunque sea potencialmente valiosa para el tratamiento médico, también se puede utilizar fuera de contexto para fines contrarios a los intereses de los pacientes

La capacidad para detectar diagnósticamente el perfil genético y la predisposición de las personas a ciertas enfermedades producidas por contaminantes medioambientales o relacionados con el puesto de trabajo, por ejemplo, hace surgir la cuestión de la confidencialidad de estos datos y de la posible obligación de revelarlos a las compañías de seguros de vida o a terceros. Los dos ejemplos siguientes muestran que la comunicación incluso de una información inicialmente inocua puede a la larga tener consecuencias de gran alcance:

- Se sabe que algunas personas son "acetiladores lentos". Los acetiladores lentos sufren reacciones adversas ante ciertos anestésicos utilizados en cirugía. Estas reacciones adversas pueden ser graves o incluso mortales. Para los pacientes y los médicos, un análisis genético que determine el riesgo de reacción adversa es, por tanto, muy útil y puede salvar la vida. Pero al mismo tiempo, las compañías de seguros también pueden estar interesadas en los resultados del análisis. Se sabe que las mujeres "acetiladoras lentas" –en ciertas circunstancias– tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama .
- El estudio del genotipo del gen "apoE" muestra otro ejemplo de este tipo de implicaciones cruzadas. El gen "apoE" codifica una proteína implicada en el metabolismo del colesterol. La ingesta de colesterol y su correcto metabolismo están directamente relacionados con el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. Por tanto, estudiar los genotipos "apoE" tiene una importancia diagnóstica para su detección, sobre todo en la evaluación del riesgo de enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, también existen algunas pruebas de que los portadores de cierto tipo de alelo "apoE" tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer.

Epigenética

La genómica comparativa es una de las subespecialidades que han surgido en torno a la genética; otra, aún menos conocida, es la epigenética, a la que Alan Wolffe, del Laboratorio de Embriología Molecular del Instituto Nacional de Desarrollo Humano, en Bethesda, ha dedicado un artículo en este informe de Science. El principal objeto de estudio de esta rama se centra en los cambios de la expresión genética que acaecen sin que aparezca una transformación en la secuencia de ADN; así, si el gen no aparece, es lo que se denomina gen silencioso.

Los mecanismos epigenéticos sirven a las plantas y animales para proteger sus células de la invasión de los parásitos: por ejemplo, los virus no pueden infectar las células porque no logran copiar su propio ADN dentro del genoma celular. El estudio de estos genes silenciosos ayudará a entender mejor las funciones de muchos de los genes que se acaban de identificar.

¿Qué pasará con toda esta información sobre los genomas? Las declaraciones de Francis Collins, director del Proyecto Genoma Humano, sobre el libre acceso de la secuenciación completa, pretendían eliminar desconfianzas, pero más eficaz resulta el esfuerzo en el que acaba de embarcarse el Instituto Nacional del Proyecto Genoma Humano, para recopilar los genes que ya se conocen en una colección genética mamífera, que han anunciado que pronto saldrá publicada.

ACTUALIDAD Y FUTURO DE ADN RECOMBINANTE.-

Esta técnica para aislar un gen e insertarlo en el ADN de otro organismo es la base de la ingeniería genética. En los últimos años el desarrollo de la genética avanzó a pasos agigantados, muchos investigadores se dedicaron al estudio del genoma humano (PROYECTO GENOMA) este avance se inició primero con manipuleo de vegetales, ahora se utilizará en: prevención de enfermedades hereditarias, utilización para la fabricación de fármacos adecuados, preservar ADN de animales en peligro de extinción etc. Un problema para este avance es la no autorización de algunos países para la investigación, la oposición de la religión Católica (no jugar a ser Dios) pero a pesar de esto los estudios continuarán y aunque parezca utópico tal vez se creen personas con determinados rasgos como por Ej. Hábiles solo para el deporte, coeficiente intelectual alto, un padre podrá elegir con qué facultades quiera que sea su hijo, pero como se mencionó esto es en un futuro.