



sociedad

Telecinco revisa toda su parrilla por la crisis

Tu ADN en un día, y por el precio de un iPad

El vertiginoso abaratamiento de la secuenciación genética acorta los plazos para la medicina personalizada ● La investigación sobre el cáncer es uno de los grandes beneficiados de esta técnica

JAIME PRATS

La medicina personalizada será una realidad el día en que al llegar un paciente oncológico al hospital, además de una biopsia y una resonancia (o en lugar de ello), se le practique de forma rutinaria un análisis genético para administrarle un tratamiento basado en las características específicas de su tumor.

Este día se acerca a toda velocidad. Una de las claves para que la medicina del futuro abandone el territorio de la ciencia ficción pasa porque la secuenciación del ADN sea rápida y barata. Y esto es lo que está sucediendo en estos momentos.

Hace tres semanas, Life Technologies, una empresa con sede en California, anunció el lanzamiento de un nuevo secuenciador de ADN, el Ion Proton, capaz de describir un genoma humano entero (*deletrear* los 3.000 millones de bases —ACGT— de la doble hélice) en un día y por tan solo 1.000 dólares (765 euros, menos que el iPad más caro). Detrás de esta presentación, que repitió la semana pasada en Davos con ocasión de la celebración del Foro Económico Mundial, se encuentra Jonathan M. Rothberg, todo un personaje, a quien la prensa estadounidense ha definido en alguna ocasión como el Steve Jobs de la biotecnología por sus esfuerzos en convertir los secuenciadores de ADN en un producto de uso habitual en hospitales y clínicas. Pero también por su habilidad en el control de los mecanismos de la publicidad.

Rothberg es un viejo conocido del sector. En 1997, entonces

al frente de 454 Life Sciences, ya demostró sus habilidades para darse a conocer cuando anunció que su empresa había conseguido realizar un mapa genético individual de una persona muy particular. Nada menos que la del codescubridor de la doble hélice, James Watson. Era la segunda vez que se realizaba, después de la del ADN de Craig Venter, otro ilustre de la investigación genética. El coste, por entonces considerado muy barato, fue de un millón de dólares (760.000 euros).

Desde luego, resultaba un avance comparado con el Proyecto Genoma Humano, en el que se invirtieron 13 años y 2.700 millones de dólares (2.065 millones de euros) para lograr, en 2003, el mapa genético del hombre. Pero hay que tener en cuenta que este proyecto partió de cero y la tecnología empleada era muy rudimentaria comparada con la actual.

Entonces, se estimó que en 2009 se podría secuenciar el ADN de una persona por 100.000 dólares (76.500 euros) y que no se llegaría a la cifra de 1.000 dólares hasta el año 2014. La espectacular reducción de los costes que se ha producido en los últimos años ha tirado por la borda todos estos cálculos.

“En solo dos años, la secuenciación ha bajado de forma brutal, al pasar de 100.000 dólares a entre 3.000 y 5.000 (2.300 y 3.800 euros) en la actualidad”, apunta **Xavier Estivill**, coordinador del Programa Genes y Enfermedad del Centro de Regulación Genómica de Barcelona. De forma paralela, la evolución de los

Una carrera contra las enfermedades

► **En 2003**, el Proyecto Genoma Humano se gastó 2.700 millones de dólares (2.065 millones de euros) en dibujar el mapa genético humano. Costó 13 años de trabajo.

► **En 2007**, Michael M. Rothberg, secuenció el ADN de James Watson, codescubridor de la doble hélice. Su firma, 454 Life Sciences, se gastó un millón de dólares (761.000 euros).

► **En 2009**, analizar el ADN de una persona costaba 100.000 dólares (76.100 euros); hoy, entre 3.000 y 5.000 (2.300 y 3.800 euros).

► **Life Technologies**, la compañía de Michael M. Rothberg ha anunciado hace unas semanas un nuevo equipo que estará disponible a final de año que, con un coste de 149.000 dólares (113.000 euros), permitirá leer el ADN completo por 1.000 dólares (761 euros) y en un día.

► **llumina**, la firma líder del sector, ha anunciado que este año sacará un equipo con las mismas prestaciones. La farmacéutica Roche ha lanzado una opa para adquirirla en una operación valorada en 5.700 millones de dólares (4.400 millones de euros).

reactivos que se emplean, así como el desarrollo de la bioinformática, también han permitido que se acelere la velocidad de análisis.

El anuncio de Rothberg es una nueva vuelta de tuerca a esta caída de precios. El Ion Proton, “basado en la última generación de tecnología en semiconductores”, según Life Technologies, cuesta 149.000 dólares (114.000 euros) y saldrá a mitad de 2012, aunque hasta final de año no estará en el mercado el procesador que le permitirá secuenciar un genoma entero en 24 horas.

La cifra de 1.000 dólares por estudio tiene especial relevancia. Más allá de adelantar en dos años las previsiones iniciales del proyecto genoma, es una cantidad que se sitúa al mismo precio de pruebas actuales de alta tecnología, como por ejemplo un estudio de resonancia magnética. Y que, en teoría, podría abrir las puertas a su uso como una herramienta rutinaria de diagnóstico más en los hospitales.

Genetistas como Estivill o Manuel Pérez-Alonso, director del Instituto de Medicina Genómica de Valencia, coinciden en destacar el avance que supone esta tecnología, aunque se muestran prudentes. De un lado, porque secuenciar está empezando a ser muy barato, pero analizar el alud de información que arrojan estas máquinas sigue siendo caro. “Requiere un elevado esfuerzo de personal ultraspecializado”, añade Miguel Urioste, responsable de genética familiar del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

Por otro, porque el *marketing*

ha entrado fuerte en el sector: “Rothberg está de *road show* [de gira], comenta Pérez Alonso”. Estivill recuerda otros lanzamientos espectaculares, como los de las empresas Pacific Biosciences o Helicos, que resultaron fallidos y no alcanzaron los resultados esperados.

Muy distinta es la situación de la empresa líder del sector de secuenciación de ADN: Illumina. “Es la tecnología más sólida, y está totalmente contrastada”, comenta Estivill. Esta firma no se ha quedado atrás después del anuncio de su competidora en la carrera abierta por ofrecer los análisis de ADN más rápidos y baratos.

También para la segunda mitad del año, está previsto su nuevo equipo, el HiSeq2500, que, como el Ion Proton, permitirá conocer un genoma entero en un día. Es sensiblemente más caro que su competidor (690.000 dó-

La lectura del código individual costará lo que una resonancia

La interpretación de los datos, sin embargo, es más costosa y lenta

lares, 520.000 euros). Pero esta compañía cuenta con una importante ventaja. Permite actualizar su anterior secuenciador, con el que trabajan un buen número de centros de investigación, por un precio relativamente bajo. Y es probable que rebaje los costes actuales por estudio y se sitúe también en torno a los 1.000 dólares, como apunta Estivill.

Tras un primer acercamiento amistoso, la gigante suiza Roche lanzó la semana pasada una oferta pública de adquisición hostil de esta firma con sede en San Diego (California) de 2.100 empleados. La operación está valorada en 5.700 millones de dólares (4.400 millones de euros).

De momento, Illumina está defendiéndose de esta opera-

Tratar cada tumor como una enfermedad única

ANÁLISIS

A. Lluch y A. Cervantes

Los avances tecnológicos están acercando a la realidad el sueño que va más allá de tratar el cáncer como proceso y que aspira a tratar con eficacia el cáncer de cada paciente, como una enfermedad única y distinta. El objetivo de la oncología pasa por realizar un tratamiento ajustado a los hallazgos genéticos peculiares de cada individuo. Tal misión no sería posible sin los desarrollos tecnológicos actuales. La secuenciación masiva o de nueva

generación permite, con una cantidad reducida del tumor de un paciente, determinar la estructura completa del genoma, y, en especial, la de los genes mutados, sobreexpresados o silenciados, y que por ello serán los directores de la génesis del cáncer.

Estos hallazgos están cambiando el desarrollo de las nuevas terapias, que buscan bloquear o reparar las alteraciones específicas propias de un tumor concreto. El concepto anatómico de cáncer ligado a un órgano (cáncer de mama o de pulmón) va a ser desafiado probablemente por un nuevo paradigma, según el cual

los tumores se agruparán por anomalías genéticas.

Ejemplo de ello es lo sucedido con el gen BRAF. Las autoridades sanitarias han aprobado recientemente un inhibidor del gen como un tratamiento eficaz para pacientes con melanoma. Un 60% de ellos tienen una mutación de este gen como fenómeno clave en el desarrollo de la enfermedad. Pero esa mutación la comparten el 10% de los casos de cáncer de colon, el 5% de los de pulmón, casi la mitad de los pacientes con cáncer papilar de tiroides y todos los casos de un tipo de leucemia infrecuente, llamada tricoleucemia.

Si el bloqueo de BRAF es eficaz en estos tumores, la implicación de la disección molecular del cáncer se impondría como una necesidad casi más importante que el órgano anatómico sobre el que asienta la enfermedad.

La elaboración de un atlas de genes para cada enfermedad permitirá comprender mejor sus raíces, descifrar su código y encontrar fármacos dirigidos a cada anomalía. Hará falta dedicación, integración de equipos de diversas disciplinas, cooperación entre la ciencia básica y la clínica, visión de futuro, mecenazgo y generosidad. Los pacientes no merecen menos.

Anna Lluch y **Andrés Cervantes** son jefa de servicio y jefe de sección de Oncología del hospital Clínico de Valencia.



cultura

Ramón Sanz Lobato, el cazador solitario



cultura

La Junta pide parte del tesoro de 'La Mercedes'



deportes

El misterio Sahin se resuelve hoy en Getafe



El análisis genético permite un tratamiento específico del cáncer para cada persona. / V. ESTIOT (OREDIA)

10.000 alteraciones genéticas. Las leucemias agudas, los testiculares y los meduloblastomas muestran un número inferior, mientras el cáncer de pulmón o los melanomas pueden superar los 100.000, como recoge un trabajo publicado en *Science* en marzo del año pasado sobre los avances en genética del cáncer.

Además, no todas estas alteraciones son relevantes. A medida que una persona crece, va acumulando cambios en su genoma, unas mutaciones que no tienen por qué ser cancerígenas. Entre las vinculadas a los tumores, existen diferentes grados de importancia. Hay cambios en los genes que provocan cáncer, los llamados *conductores*, y otros que no lo tienen, los *pasajeros*.

De ahí la complejidad y el volumen de la información a analizar. Para hacer todo este material manejable y coordinar los esfuerzos, en 2008 se fundó el Consorcio Internacional para el Estudio del Genoma, en el que

Un consorcio mundial elabora un atlas de mutaciones de los tumores

'Science' fijó para 2020 el uso rutinario de la genética para tratar el cáncer

participan grupos de investigación de 11 países, entre los que se encuentra España. Entre todos ellos se han repartido la tarea de realizar el mapa genético de los 50 tipos de cáncer más frecuentes a partir del análisis de 500 pacientes por cada tumor.

El grupo español, integrado por el hospital Clínic de Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer y la Universidad de Oviedo se ocupa de la leucemia linfática crónica. En diciembre, los responsables del trabajo, los investigadores Elías Campo y Carlos López-Ortín comunicaron que habían estudiado ya más de 1.000 genes mutados de las células tumorales de 105 pacientes. Entre los hallazgos que permitirían abrir nuevas vías terapéuticas se encuentran las mutaciones recurrentes de un gen, el SF3B1.

El artículo publicado el año pasado en *Science* estimaba que el año 2020 podría ser la fecha en la que el análisis genético fuera ya una herramienta de diagnóstico rutinaria en oncología. El tiempo y los secuenciadores de última generación dirán si se han quedado cortos.

ción, que aún está en marcha. Y que demuestra la relevancia estratégica que están adquiriendo estas empresas ante la medicina del futuro, así como el interés de las grandes multinacionales del sector por controlarlas.

Hasta ahora, la mayor aplicación a la clínica de la secuenciación genética ha sido el diagnóstico de enfermedades vinculadas a la alteración de un solo gen (lo que no implica que pueda deberse a mutaciones diversas). Es el caso de las distrofias musculares, hemofilia o fibrosis quística, como apunta Estivill, que recuerda que existen alrededor de 7.000 patolo-

gías de este tipo, aunque solo en 3.000 de ellas se han identificado los genes que las causan.

También se están dando pasos en el tratamiento de estas enfermedades. Uno de los más recientes es una terapia personalizada que la agencia sanitaria estadounidense (FDA) aprobó el pasado 31 de enero. Se trata del medicamento Kalydeco, dirigido a pacientes de fibrosis quística con una mutación muy concreta (una alteración específica en el orden de las letras del ADN, denominada G551D). Estos enfermos son minoritarios dentro de la enfermedad, ya de por sí infrecuente, que provoca alte-

raciones en el transporte normal de sodio y cloruros, y se traduce en secreciones espesas y viscosas especialmente agresivas en los pulmones.

Pero por encima de estos logros en las enfermedades monogénicas, el mayor impacto de los avances de los estudios del genoma se espera que tenga lugar en el campo de la investigación oncológica, donde existe una actividad frenética en la secuenciación de genomas tumorales.

El patrón básico de este trabajo consiste en "analizar el genoma de las células de un tumor y el de células normales del paciente, y comparar el espectro

de mutaciones". Este es el punto de partida para identificar los genes del cáncer y diseñar medicamentos que se dirijan directamente a esta diana: al origen del problema.

"Cualquier tratamiento de quimioterapia tiene un coste muy elevado, de esta forma, podríamos usar una medicación más directa y menos agresiva, así como controlar los efectos secundarios", apunta Estivill.

No es fácil elaborar este registro de genes mutados. De entrada, porque su número es elevadísimo. Los tumores de mama, ovario, colorrectal y gliomas suelen mostrar entre 1.000 y