

GENÓMICA, MEDICINA GENÓMICA, PATENTES DE GENES HUMANOS

Juan-Ramón Lacadena
Colegio Libre de Eméritos
15 noviembre 2016

GENÓMICA

HIPÓTESIS DE LA SECUENCIA (Crick, 1958)

La ordenación secuencial de las bases nitrogenadas (A, T, G, C) que componen el ADN determina la secuencia de aminoácidos de la proteína que tal gen codifica y, por tanto, su especificidad funcional

EL DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

ADN

hélice codificadora

(secuencia de bases nitrogenadas)

transcripción

ARNm

(secuencia de bases nitrogenadas)

traducción

PROTEÍNA 00000000

(secuencia de aminoácidos)

especificidad funcional de la proteína

GENÓMICA

(Roderick, 1986; McKusick y Ruddle, 1987)

GENÓMICA: “DISECCIÓN MOLECULAR DEL GENOMA DE LOS ORGANISMOS”

- **Genómica estructural**
- **Genómica funcional**
- **Genómica comparada**
- **Genómica ambiental y Metagenómica**
- **Genómica sintética**

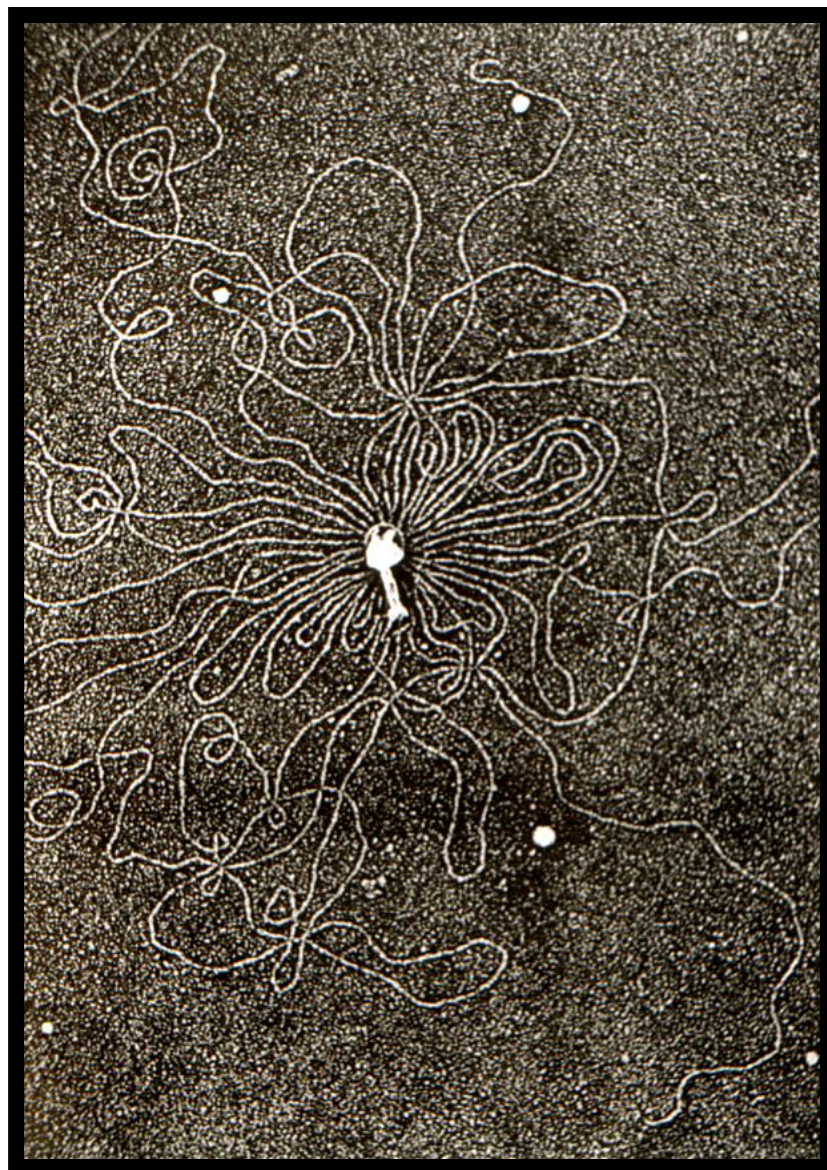
GENÓMICA

“Los laboratorios genómicos serán el lugar de formación de los científicos del futuro: nueva raza de científicos preparados para capitalizar tanto la revolución de la Genética Molecular como la revolución de la computación. Ellos serán los líderes de la Biología del siglo XXI”

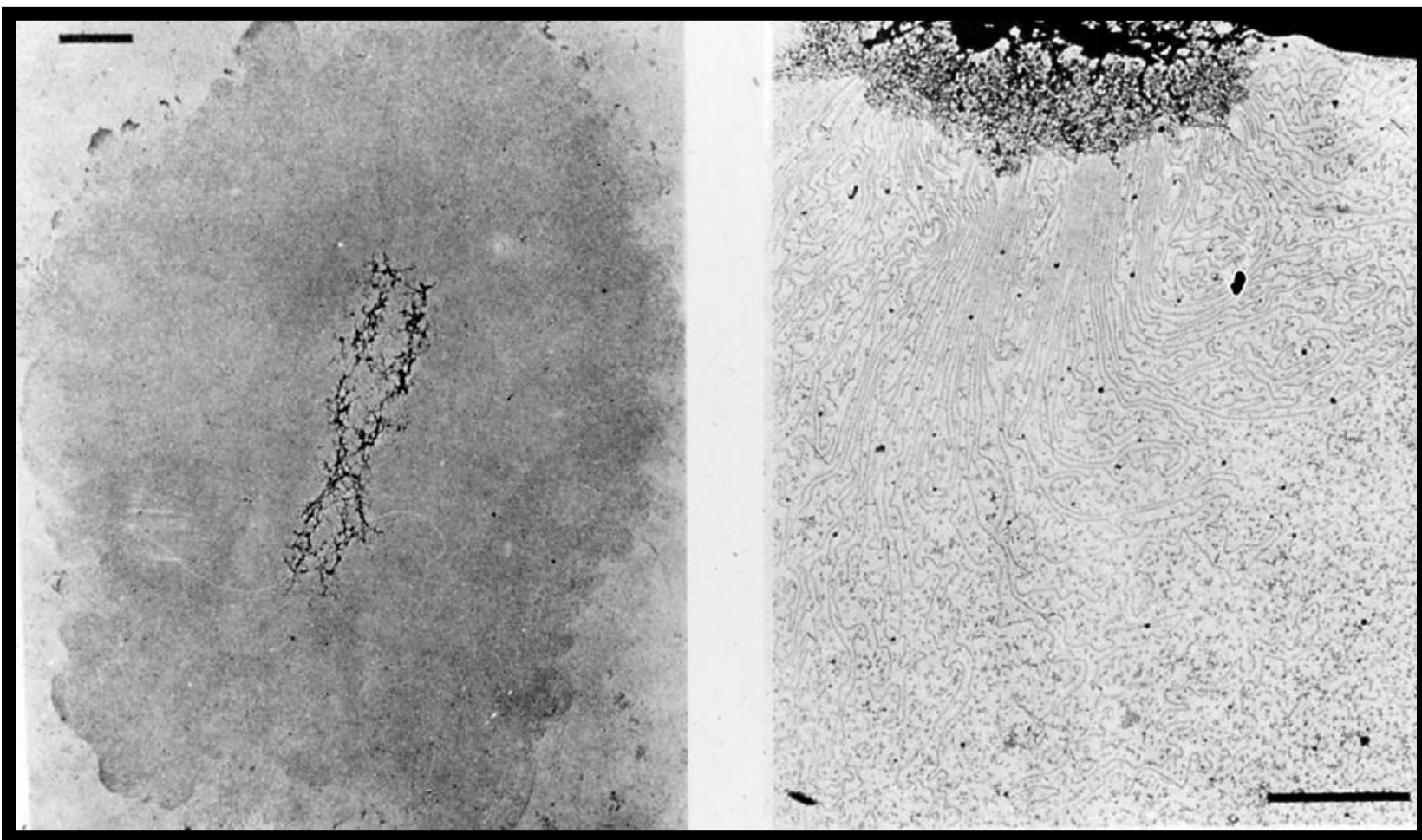
(McKusick, 1992)

“Genómica: viaje al centro de la Biología”

(Lander y Weinberg, 2000)







GENÓMICA

LA NUEVA GENÉTICA

TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN

- **Sanger**

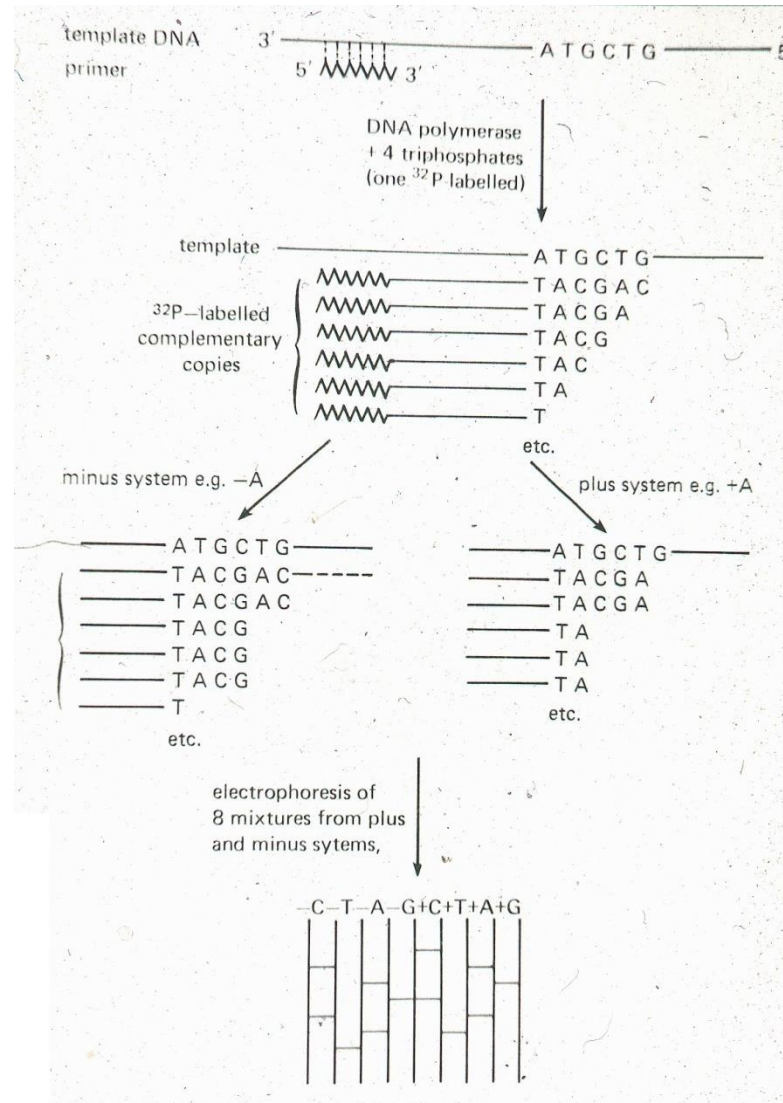
- Método “menos–más” (Sanger y Coulson, 1975)
- Método dideoxi (Sanger, Nicklen y Coulson, 1977)

- **Gilbert**

- Método de modificación química (Maxam y Gilbert, 1977)

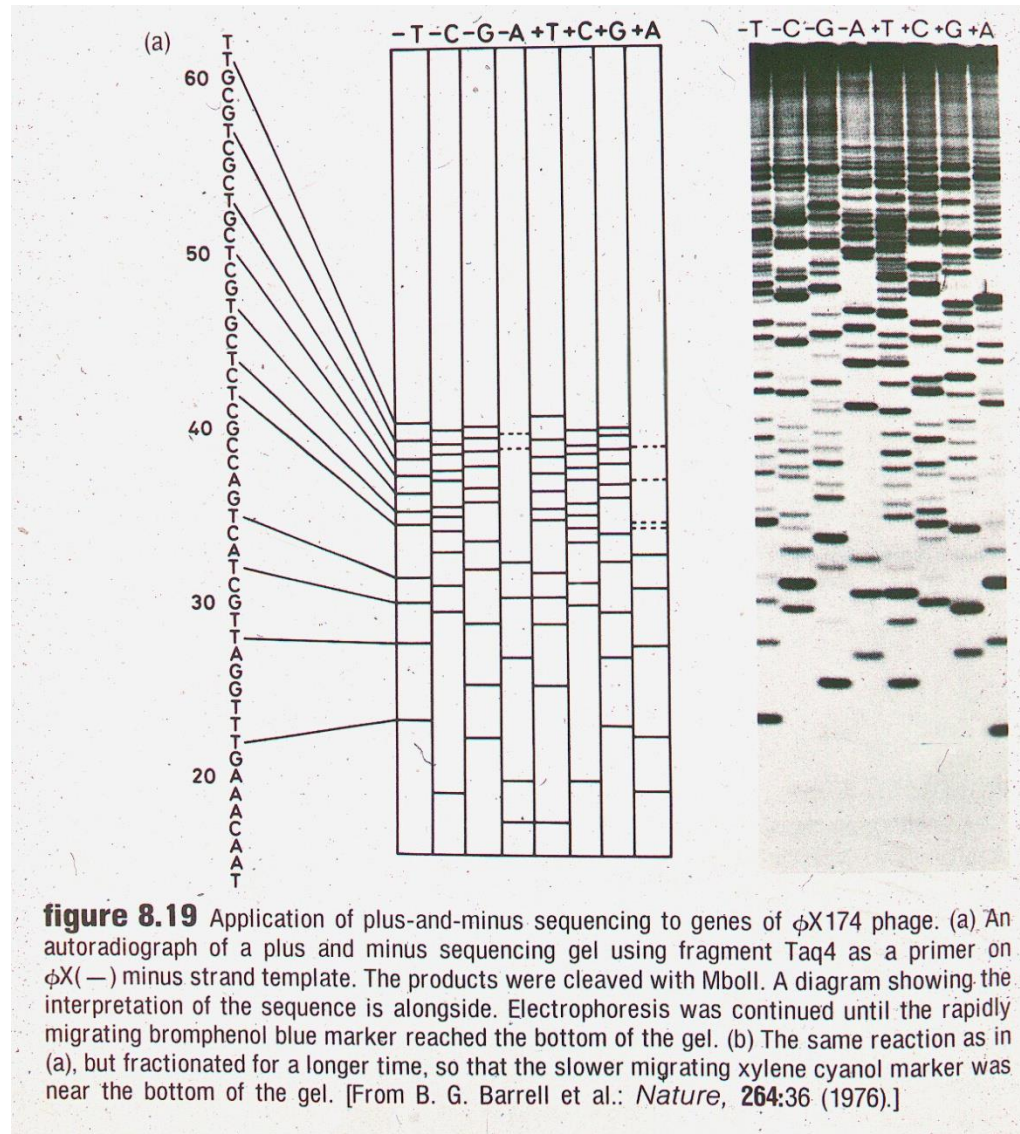
SECUENCIACIÓN DEL ADN

Método “menos – más” (Sanger y Coulson, 1975)



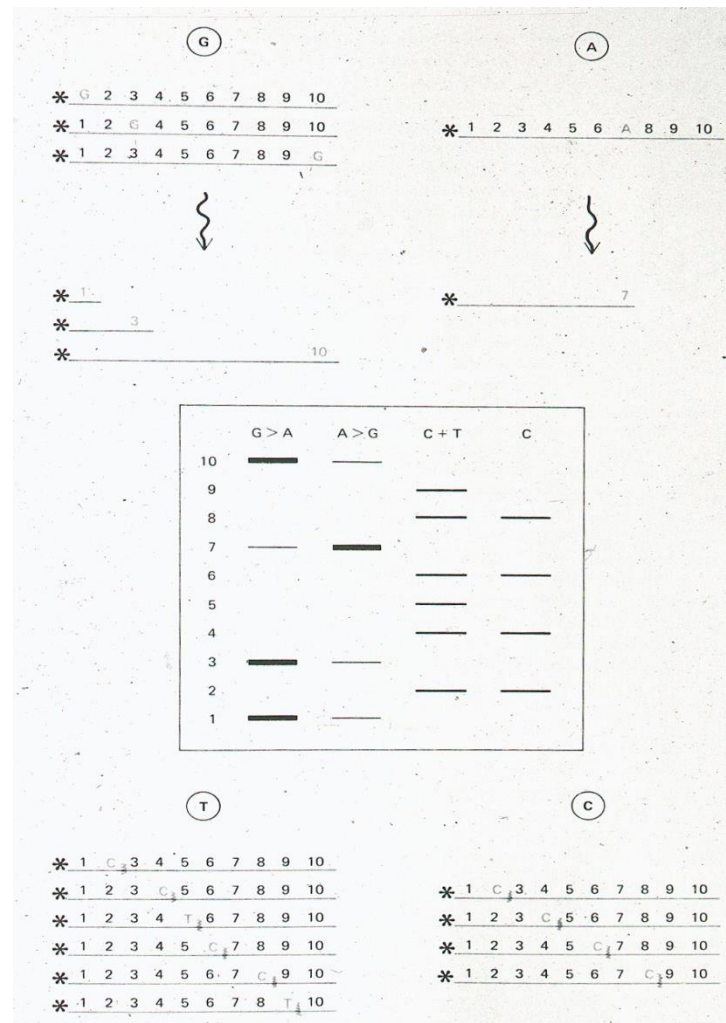
SECUENCIACIÓN DEL ADN

Método “menos – más” (Sanger y Coulson, 1975)



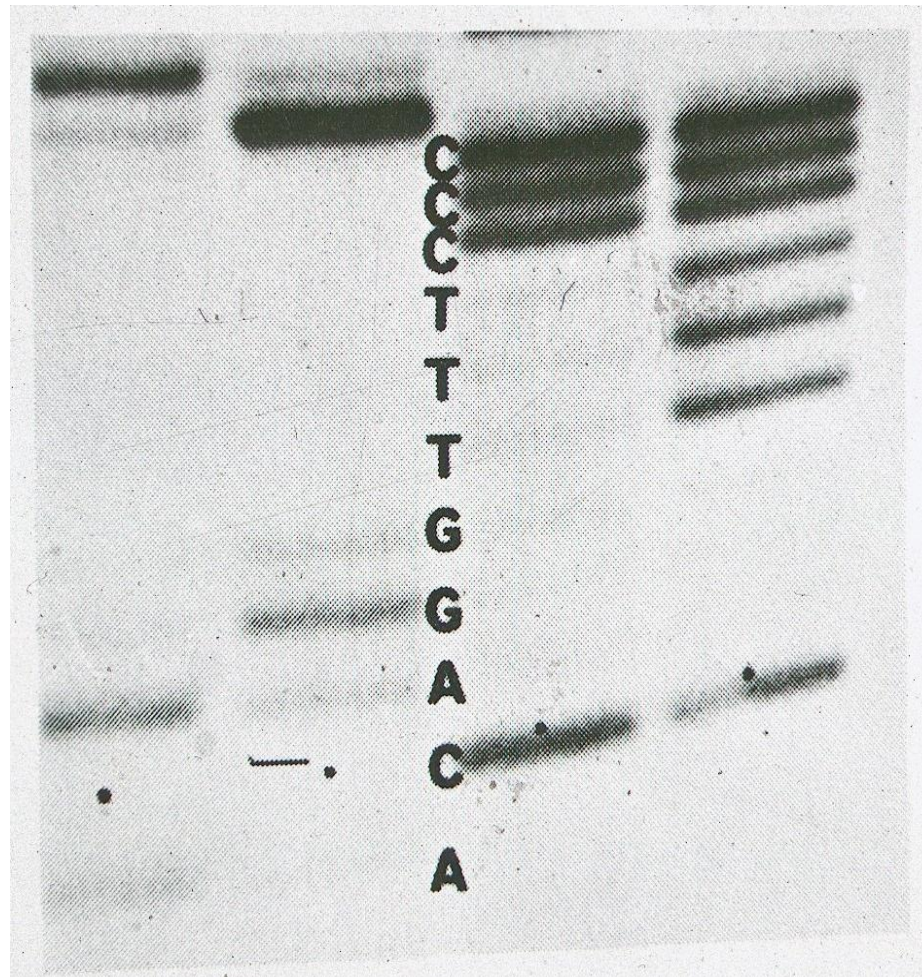
SECUENCIACIÓN DEL ADN

Método de modificación química (Maxam y Gilbert, 1977)



SECUENCIACIÓN DEL ADN

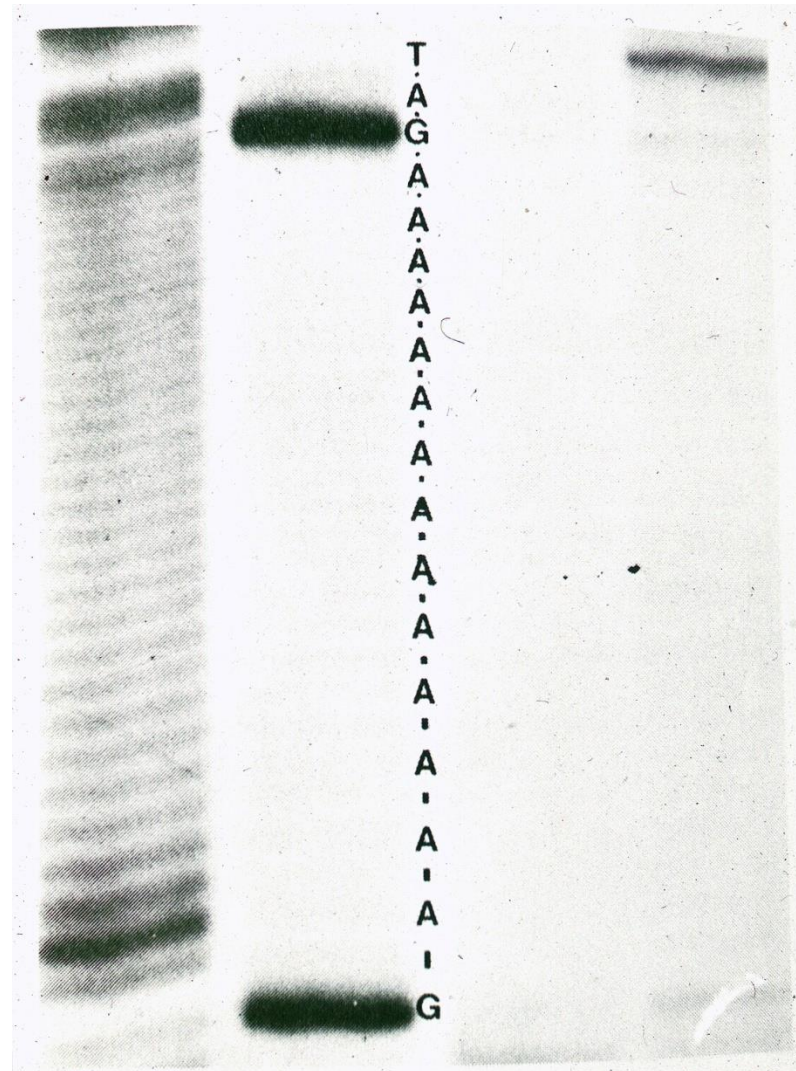
Método de modificación química (Maxam y Gilbert, 1977)



SECUENCIACIÓN DEL ADN

Método de modificación química (Maxam y Gilbert, 1977)

Método de modificación química (Maxam y Gilbert, 1977)

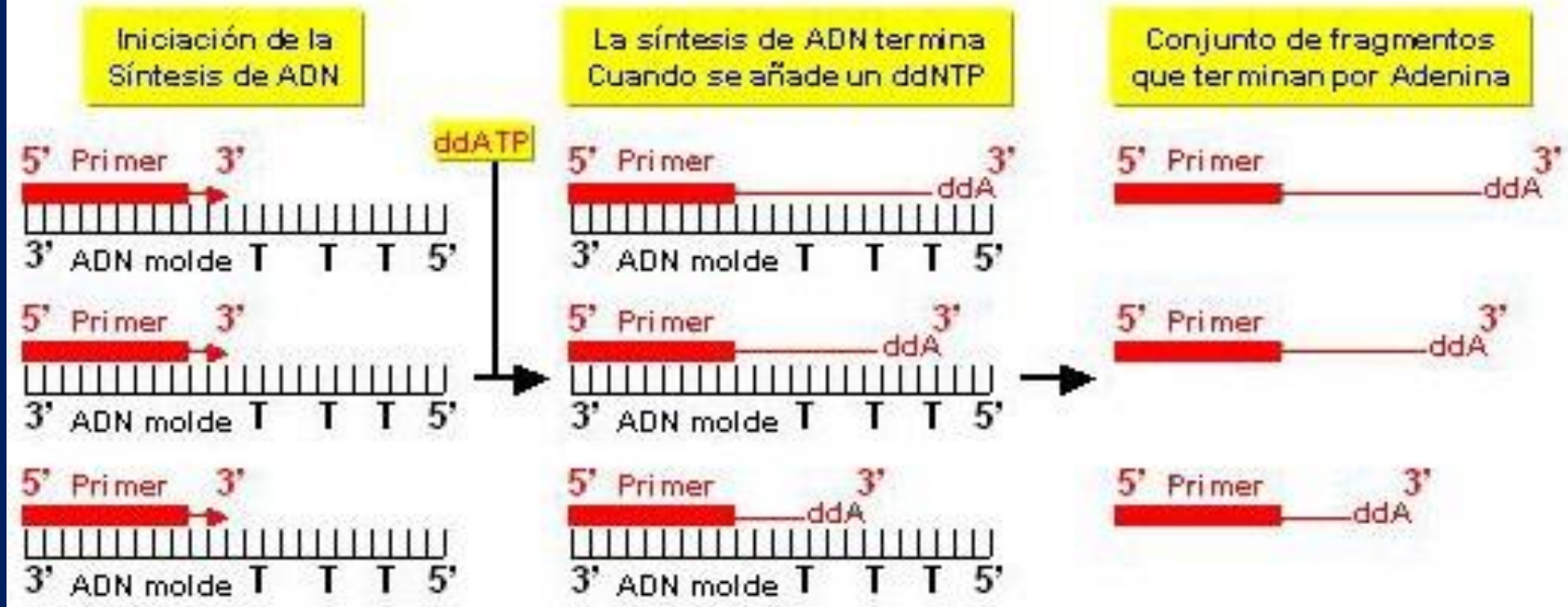
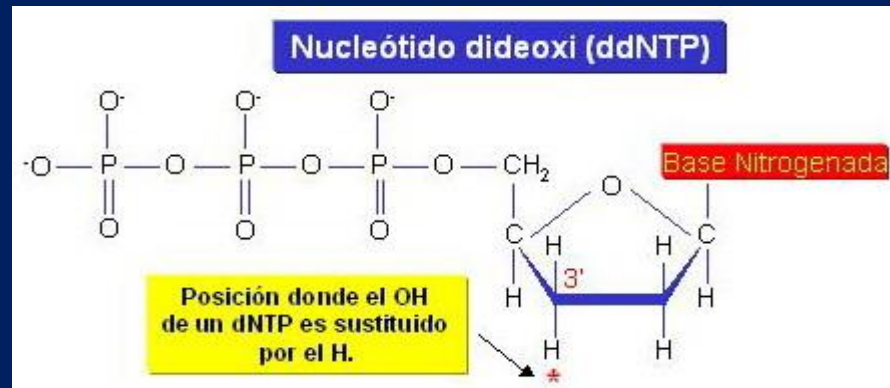


GENÓMICA: ANTECEDENTES

- **Secuenciación de genomas de virus y ADN mitocondrial**
 - **Fago Φ X 174**: 5.386 b (Sanger et al., 1977)
 - **ADNmt humano**: 16.569 pb (Sanger et al., 1981)
 - **Fago λ** : 48.502 pb (Sanger et al., 1982)

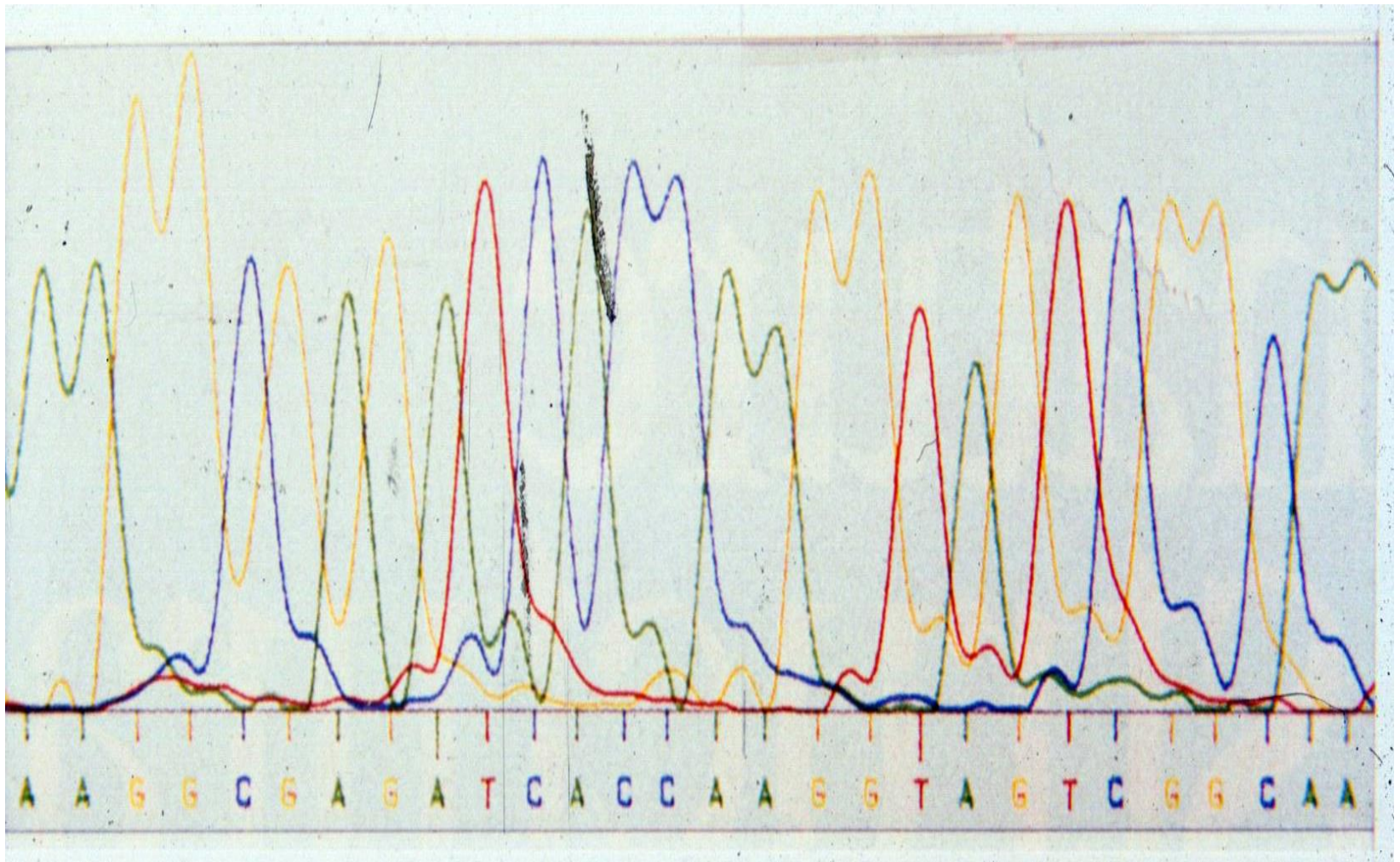
SECUENCIACIÓN AUTOMÁTICA DEL ADN

Método dideoxi (Sanger, Nicklen y Coulson, 1977)



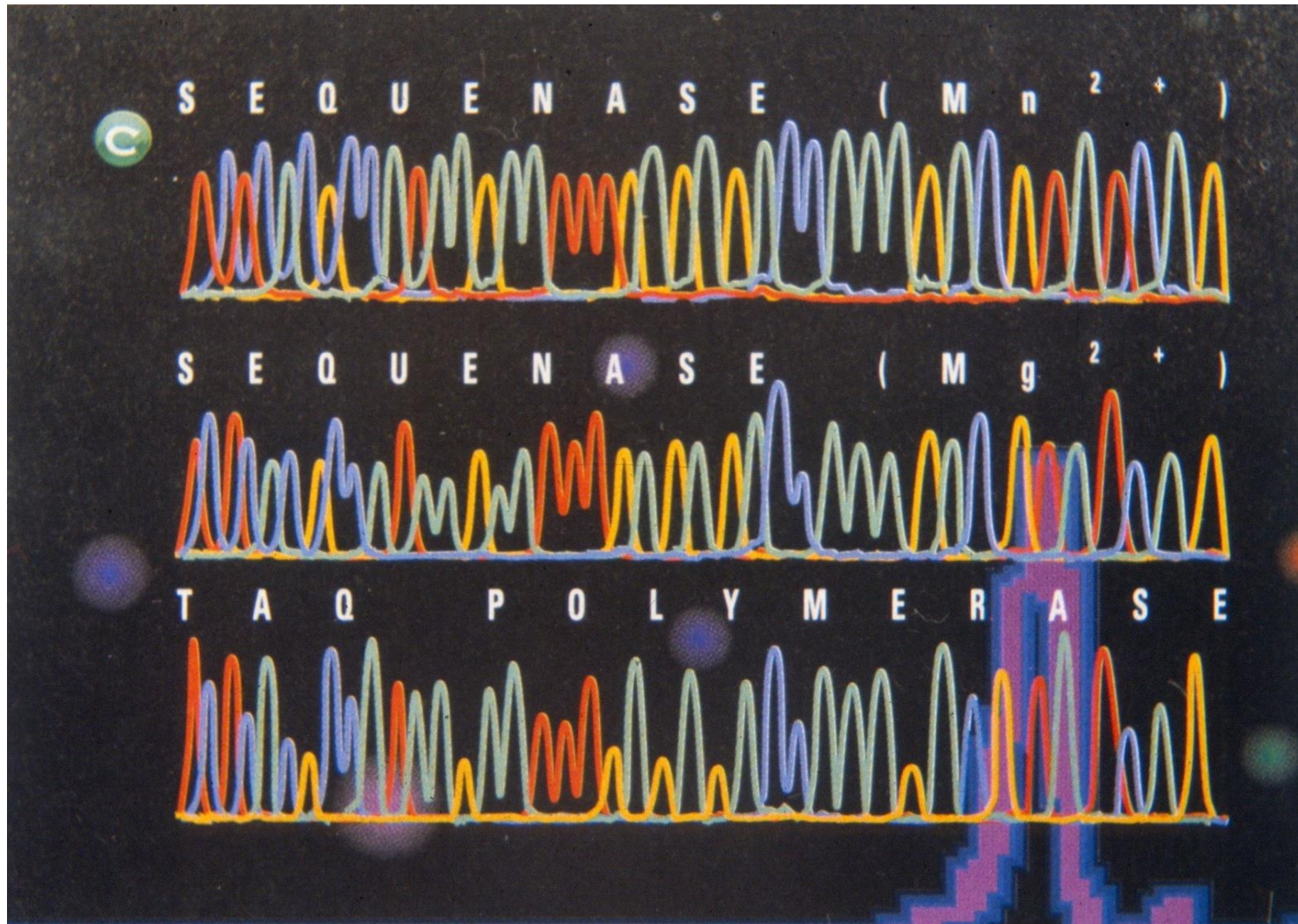
SECUENCIACIÓN AUTOMÁTICA DEL ADN

Método dideoxi (Sanger, Nicklen y Coulson, 1977)



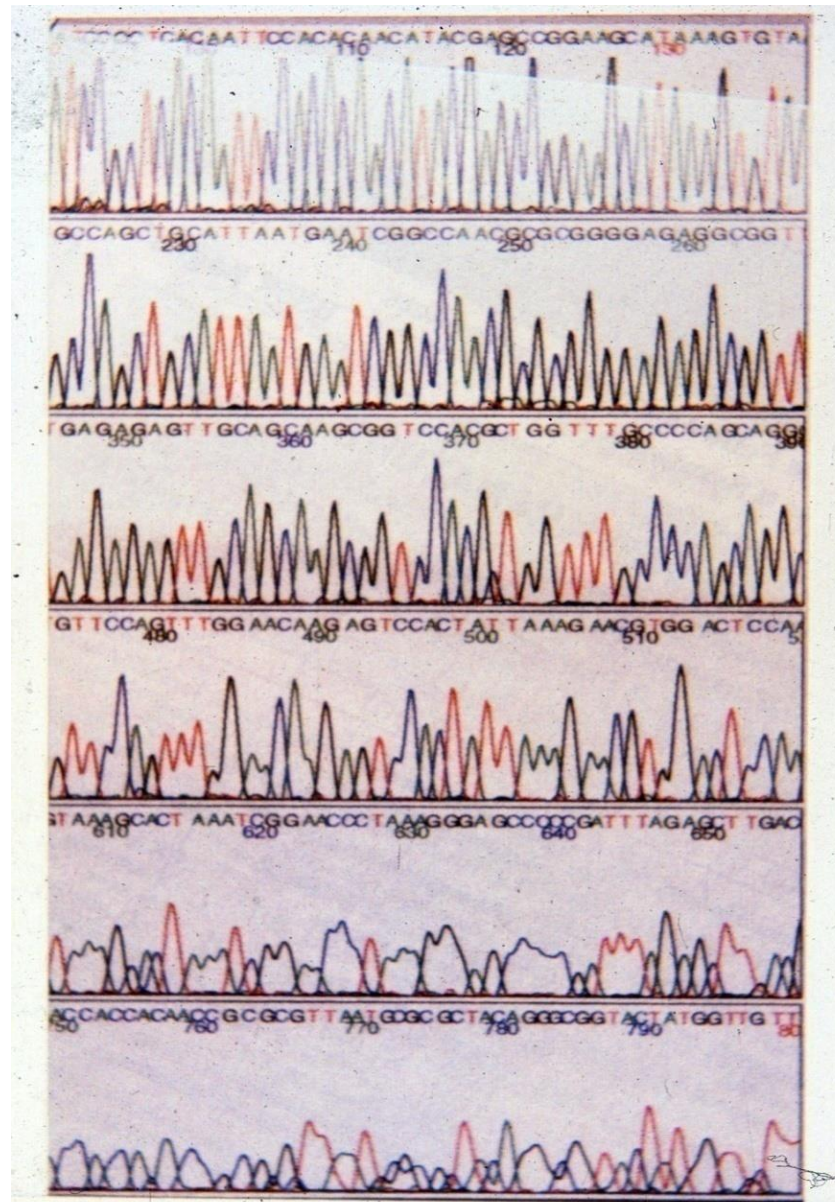
SECUENCIACIÓN AUTOMÁTICA DEL ADN

Método didesoxi (Sanger, Nicklen y Coulson, 1977)



SECUENCIACIÓN AUTOMÁTICA DEL ADN

Método dideoxi (Sanger, Nicklen y Coulson, 1977)



GENÓMICA

BACTERIAS (PRIMEROS GENOMAS SECUENCIADOS)

Haemophilus influenzae: 1.830.137 pb (Venter et al., 1995)

Mycoplasma genitalium: 580.070 pb (Venter et al., 1995)

Methanococcus jannaschii: 1.660.000 pb (Venter et al., 1996)

Helicobacter pylori: 1.667.867 pb (Venter et al., 1997)

Escherichia coli: 4.639.221 pb (Blattner et al., 1997)

Bacillus subtilis: 4.214.810 pb (Kunst et al., 1997)

Treponema pallidum: 1.138.006 pb (Venter et al., 1998)

etc.

GENÓMICA

GENOMAS DE MAMÍFEROS SECUENCIADOS

Ratón (*Mus musculus*): 2.500 Mpb (2002)

Rata (*Rattus norvegicus*): 2.750 Mpb (2004)

Perro (*Canis familiaris*): 2.411 Mpb (2005)

Vaca (*Bos taurus*): 2.400 Mpb (2009)

Caballo (*Equus caballus*): 2.700 Mpb (2009)

Cerdo (*Sus scrofa*): 2.700 Mpb (2009)

Macaco rhesus (*Macaca mulatta*): 2.870 Mpb (2007)

Chimpancé (*Pan troglodytes*): 2.843 Mpb (2005)

Orangután de Borneo (*Pongo pygmaeus*) **y de Sumatra**
(*P. pygmaeus abelii*): 3.080 Mpb (2011)

Gorila (*Gorilla gorilla gorilla*): (2012)

Hombre (*Homo sapiens*): 3.000 Mpb (90%, 2001; 99%, 2004)

EL GENOMA DE “EL QUIJOTE”

ANALOGÍA: 4 letras (bases A, T, G, C), 20 palabras (aminoácidos), ilimitadas frases (proteínas), ilimitados libros (organismos, todos diferentes).

En los 126 capítulos de los dos tomos de **El Quijote** se pueden contar un total de **1.603.948 letras (genoma, bases)**. El número total de **palabras (secuencias con significado funcional)** es de **370.721** y entre ellas solamente **22.318** son **distintas**. De éstas, **10.906** aparecen **una sola vez** a lo largo del texto (**secuencias únicas**). Sin embargo, las palabras “que”, “y” y “de” son **las más repetidas (20.233, 17.788 y 17.724 veces, respectivamente) (secuencias repetidas)**. Con las 50 palabras más repetidas se podría escribir la mitad de El Quijote. La **palabra más larga** es “**bienintencionadamente**” (21 letras, aparece una sola vez en el texto) (**genes “mamut”, distrofina**).

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

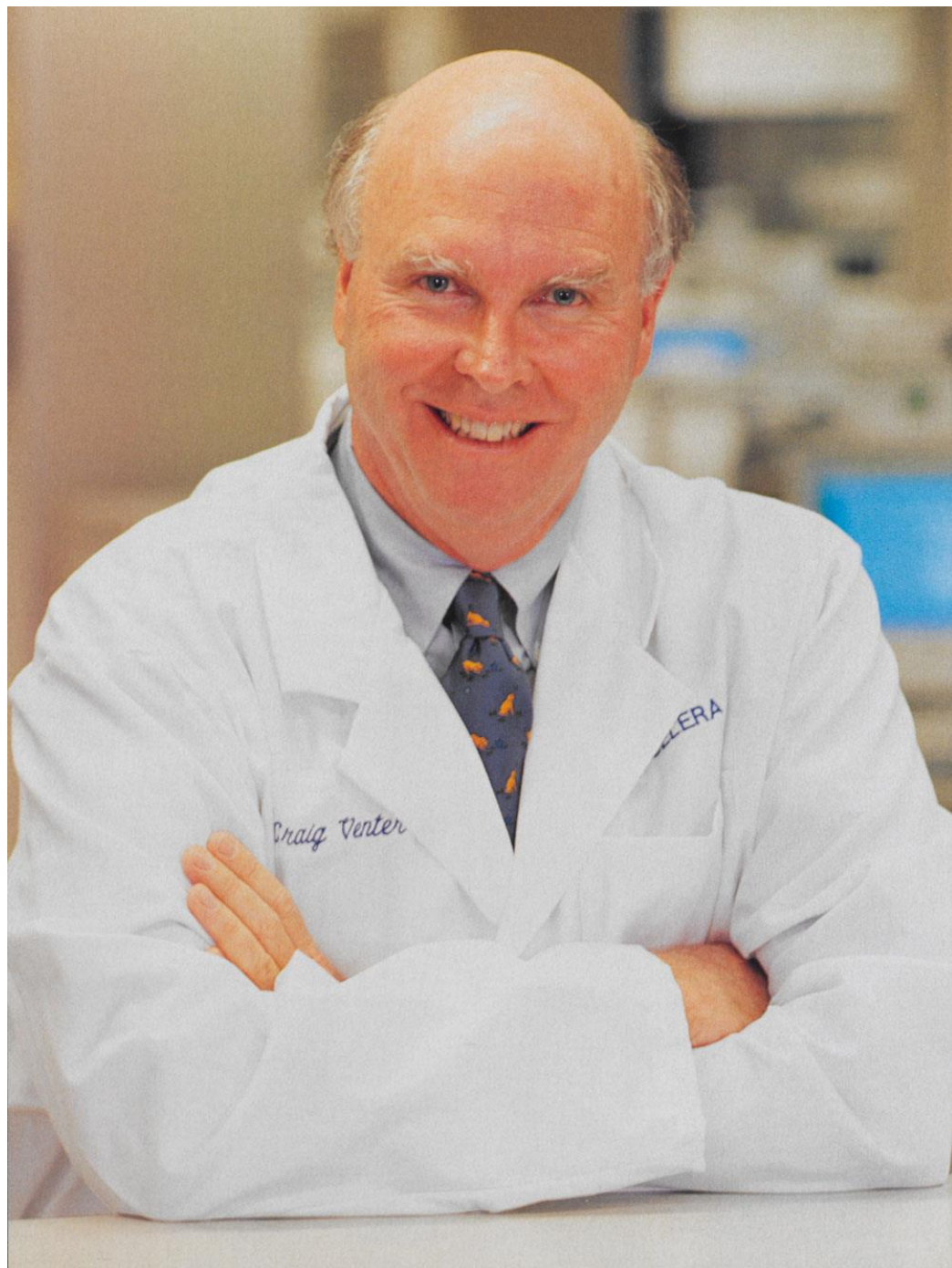
ASPECTOS CIENTÍFICOS

- **Antecedentes al proyecto (1984 – 1990)**
 - **Revoluciones científicas previas (técnicas de secuenciación, YACs, informática)**
 - **Planteamiento inicial**
 - **Definición de objetivos**
 - **Lanzamiento internacional**

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

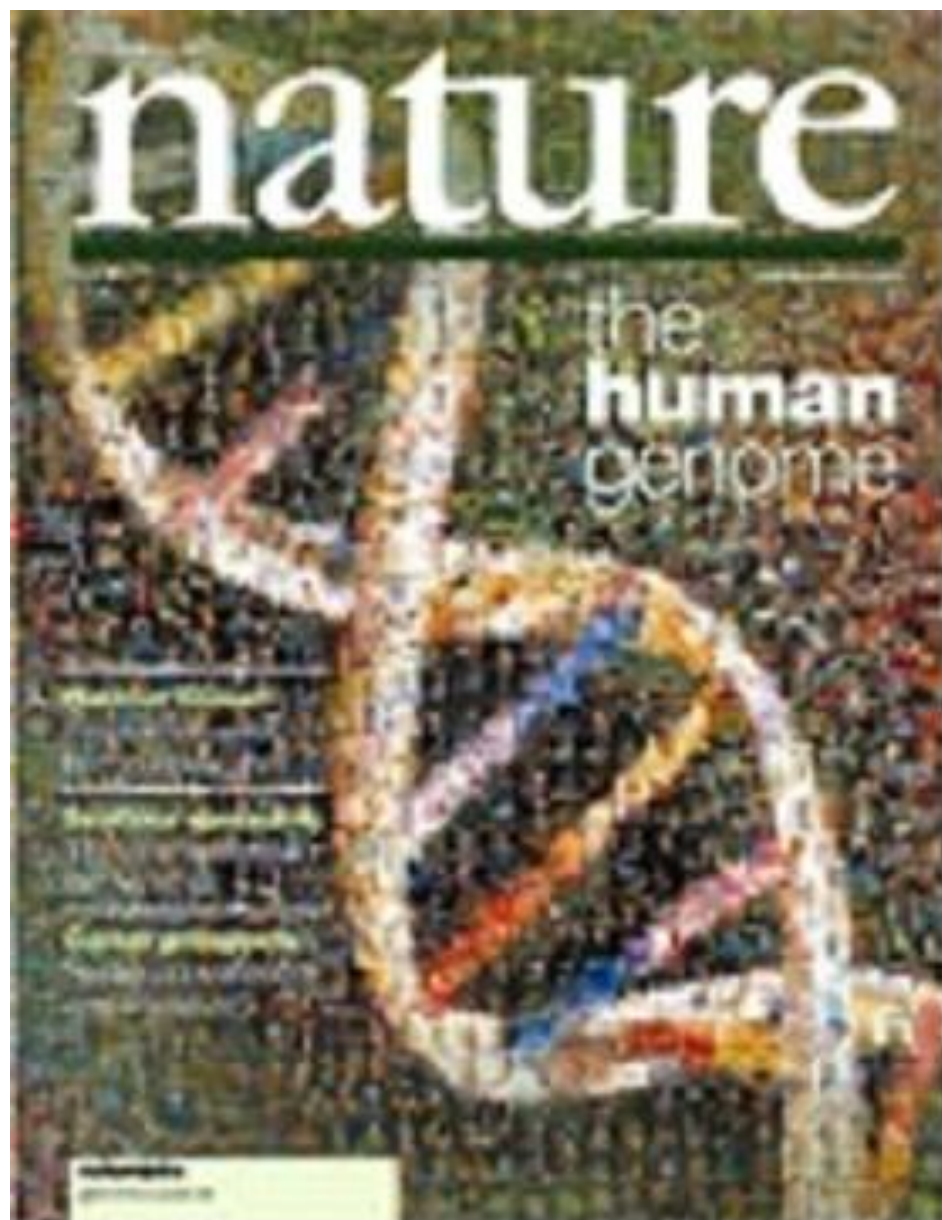
ASPECTOS CIENTÍFICOS

- **Desarrollo del proyecto (1990 – 2004)**
 - Mapas genéticos (5cM-2cM, $1\text{cM} \approx 10^6 \text{ pb}$)
 - Mapas físicos (1ª y 2ª generación, baja y alta resolución)
 - Secuenciación final 2001-2004 (J.C. Venter, Celera Genomics – F. Collins, International Consortium)









EL PROYECTO GENOMA HUMANO

ASPECTOS CIENTÍFICOS

- **Presente**

- **Genómica funcional: Proteómica**
- **Genómica comparada**
- **Medicina genómica**
- **Farmacogenética y Farmacogenómica**

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

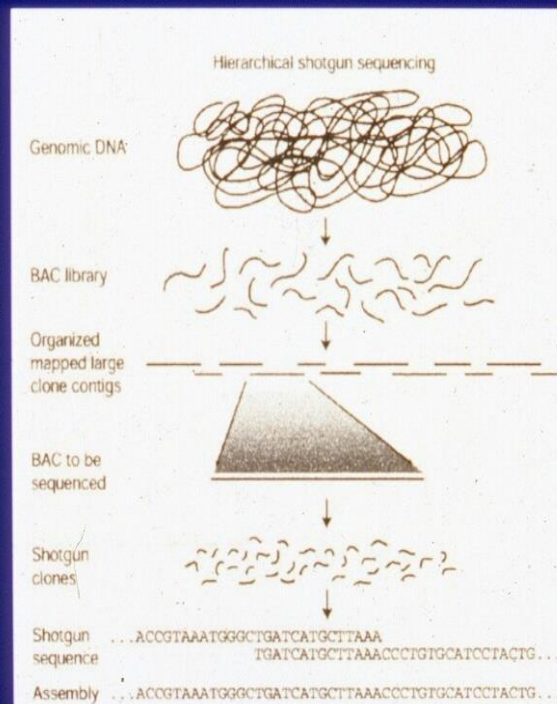
SECUENCIACIÓN (CELERA GENOMICS, 2001)

- Secuencia de consenso de 2.910 millones de pb.
- Leído 5,11 veces el genoma.
- 26.588 genes (más 12.000 por computación).
- 50% de los genes dispersos en regiones con bajo contenido en G+C y separados por largos espacios no codificadores.
- 75% ADN intergénico, 24% intrones, 1% exones.
- Duplicaciones de grandes segmentos abundantes.
- 2,1 millones polimorfismos SNPs (1/1250 pb). Menos del 1% de los SNPs producen variaciones en las proteínas.

PROYECTO GENOMA HUMANO

Método “shotgun” (Venter)

METODOLOGÍA DE SECUENCIACIÓN



EL PROYECTO GENOMA HUMANO

SECUENCIACIÓN (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2001)

- **20 grupos investigación, 6 países**
- **Secuenciación del 94% del genoma**
- **30.000-40.000 genes**
- **Cientos de genes procedentes de bacterias**
- **Grandes duplicaciones segmentales**
- **Más de 1,4 millones de SNPs**

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

SECUENCIACIÓN FINAL DEL GENOMA HUMANO (INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM, 2004)

- 2.851.331 Kpb
- 99% de la eucromatina, 341 gaps (frente al 90% y 150.000 gaps de 2001, respectivamente)
- Error menor 1/100.000
- 20.000 – 25.000 genes
- Duplicaciones segmentales

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

El PGH y la Medicina

La Medicina genómica

- La Medicina predictiva
- El paciente como población
- El problema del in-paciente
- La información: ¿quién? ¿cómo? ¿cuándo?
¿a quién?

Farmacogenómica y Farmacogenética

- La Medicina personalizada
- Proyecto Genoma Cáncer

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

Farmacogenómica Medicina personalizada

Medicina de precisión (Precision Medicine Initiative, USA, 2015):

- Secuenciación de un millón de genomas (jóvenes y viejos, sanos y enfermos, diferentes etnias)
- 215 millones dólares (presupuesto 2016)
 - Francis Collins (NIH)
 - J. Craig Venter (Human Longevity Inc.)

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

Precision Medicine Initiative, USA (febrero 2015)



EL PROYECTO GENOMA HUMANO

PROYECTO GENOMA CÁNCER

(The Cancer Genome Atlas Project, International Cancer Genome Consortium, Cancer Genome Atlas Research Network)

- ✓ 3.131 pacientes, 26 tipos diferentes de cáncer, 158 regiones genómicas afectadas de las que en 122 era desconocida su relación con el cáncer
- ✓ Comparando el ADN del genoma de cada paciente y el de sus muestras tumorales, el 75% de los genes alterados son comunes a los distintos tipos de cáncer y el 25 % son diferentes para cada tipo de cáncer
(Meyerson, Lander *et al.* 2010)

EL PROYECTO GENOMA HUMANO

EL PGH Y EL DERECHO

- **Privacidad: relaciones laborales y seguros de enfermedad y vida**
- **Patentes de genes humanos: El genoma humano ¿patrimonio de la humanidad?**
- **¿Sacralización del ADN humano?**

EL PROYECTO GENOMA HUMANO: PATENTES DE GENES ¿SÍ O NO?

EL COSTO DE LOS MEDICAMENTOS

**¿Qué cuesta poner un fármaco en la oficina
de farmacia?**

- **Tiempo: 12-13 años**
- **7 millones de horas de trabajo**
- **4.000 personas/año en jornada laboral normal**
- **Inversión: mil millones de US \$**

EL PROYECTO GENOMA HUMANO: PATENTES DE GENES ¿SÍ O NO?

REQUISITOS DE PATENTABILIDAD

- **Invención, no un mero descubrimiento**
- **Novedoso, según el estado del arte**
- **Utilidad práctica**

EL PROYECTO GENOMA HUMANO: PATENTES DE GENES ¿SÍ O NO?

LA DECLARACIÓN UNIVERSAL DE LA UNESCO SOBRE EL GENOMA HUMANO Y LOS DERECHOS HUMANOS (1997)

- **Artículo 1**

El genoma humano es la base de la unidad fundamental de todos los miembros de la familia humana y del reconocimiento de su dignidad intrínseca y su diversidad. En **sentido simbólico**, el genoma humano es el **patrimonio de la humanidad**.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO: Patentes de genes humanos (I)

Declaración Universal de la UNESCO (1997)

Art. 1: “...En **sentido simbólico**, el genoma humano es el patrimonio de la humanidad”

Art. 4: “El genoma humano en su **estado natural** no puede dar lugar a beneficios pecuniarios”

Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina (1997)

Art. 21: “El cuerpo humano y sus partes no deben ser, **como tales**, fuente de lucro”

EL PROYECTO GENOMA HUMANO:

Patentes de genes humanos (II)

Ley 10/2002, que modifica la Ley 11/1986 de Patentes
(incorpora al Derecho español la Directiva 98/44/CE relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas)

Art. 5: No podrán ser objeto de Patente:

4. El cuerpo humano, en los diferentes estadios de su constitución y desarrollo, así como el simple **descubrimiento** de uno de sus elementos, incluida la **secuencia o secuencia parcial de un gen**.

Sin embargo, un elemento aislado del cuerpo humano u obtenido de otro modo mediante un **procedimiento técnico**, incluida la **secuencia o secuencia parcial de un gen**, podrá **considerarse como una invención patentable**, aun en el caso de que la estructura de dicho elemento sea idéntica a la de un elemento natural.

La **aplicación** industrial de una secuencia total o parcial de un gen deberá figurar explícitamente en la solicitud de patente.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO:

Patentes de genes humanos (II)

La Ley 24/2015 de 24 de julio, de Patentes, que entrará en vigor el 1 de abril de 2017, mantiene la literalidad de la Ley 10/2002

...

Art. 5: *Excepciones a la patentabilidad*

No podrán ser objeto de Patente:

...

5. El cuerpo humano, en los diferentes estadios de su constitución y desarrollo, así como el simple descubrimiento de uno de sus elementos, incluida la **secuencia o secuencia parcial de un gen**.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO:

Patentes de genes humanos (II)

Sin embargo, un elemento aislado del cuerpo humano u obtenido de otro modo mediante un **procedimiento técnico**, incluida **la secuencia o secuencia parcial de un gen**, podrá **considerarse como una invención patentable**, aun en el caso de que la estructura de dicho elemento sea idéntica a la de un elemento natural.

La **aplicación** industrial de una secuencia total o parcial de un gen deberá figurar explícitamente en la solicitud de patente.

6. Una mera secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) sin indicación de función biológica alguna.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO:

Patentes de genes humanos (III)

Patentes de secuencias de ADN humano registradas entre 1981 y 1995 (Thomas et al., 1996)

Total 1.175 (3 sec./pat)	{	76% sector privado (213 compañías USA y Japón)		
		17% instituciones públicas (la mayoría USA)		
		7% individual		
EPO = 50%	{	40% propiedad USA	{	(80% públ , 20% priv)
		36% propiedad Japón		
		24% propiedad Europa		
USPO = 16%		(59% públicas, 41% privadas, casi todas USA)		
JPO = 34%				

Compañías privadas: USA (pequeñas, muchas patentes; grandes, pocas patentes), EUROPA (grandes, muchas; pequeñas, pocas)

EL DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

ADN

hélice codificadora

(secuencia de bases nitrogenadas)

transcripción

ARNm

(secuencia de bases nitrogenadas)

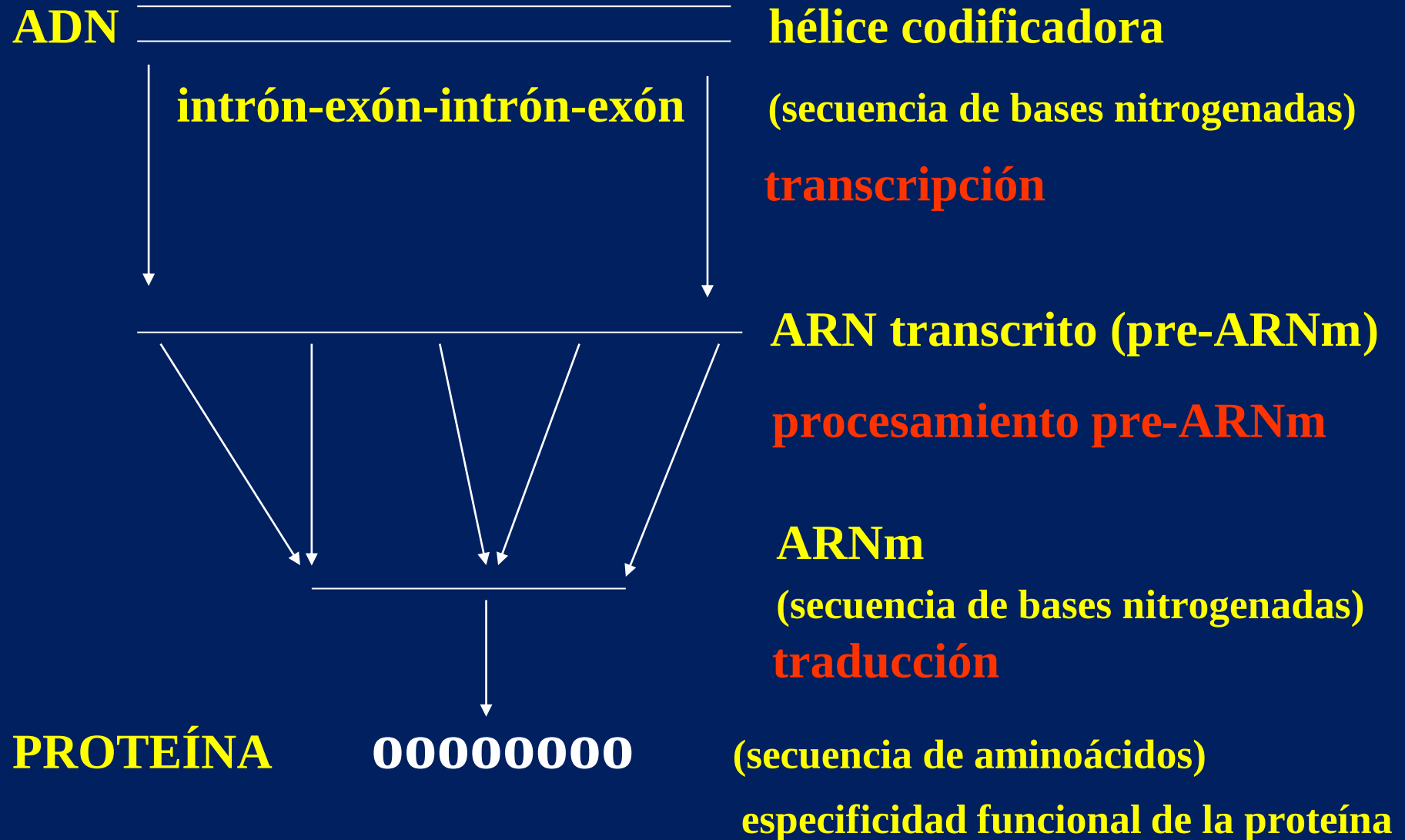
traducción

PROTEÍNA 00000000

(secuencia de aminoácidos)

especificidad funcional de la proteína

EL DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR: LOS GENES DISCONTINUOS (ROBERTS Y SHARP, 1977)



EL PROYECTO GENOMA HUMANO:

Patentes de genes humanos (IV)

CÁNCER DE MAMA Y DE OVARIO

Genes BRCA1 y BRCA2

En Estados Unidos la mujer tiene una probabilidad de un 12-13% de cursar un cáncer de mama, pero si es portadora de estas mutaciones aumenta hasta un 50-80% y hasta un 20-50% la del cáncer de ovario.

BRCA1: 17q21.1, 80.000 pb, 24 exones, 5.500 pb

BRCA2: 13q12, 80.000 pb, 27 exones, 10.200 pb

Myriad Genetics (1994, 1995, 500 millones \$)

250.000 mujeres/año se analizan en Estados Unidos

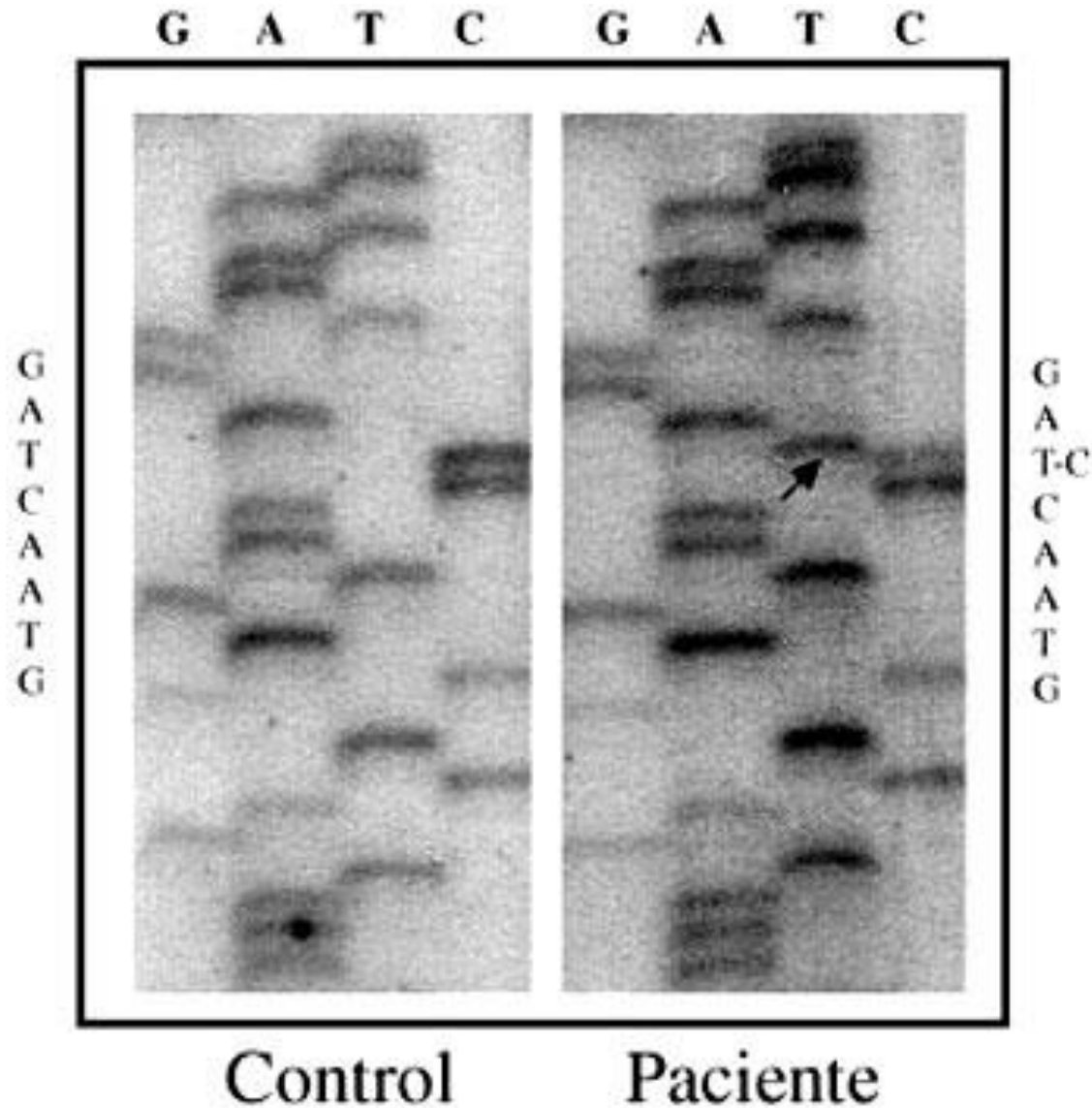
3.000 \$/prueba diagnóstica

EL PROYECTO GENOMA HUMANO: Patentes de genes humanos (V)



EL PROYECTO GENOMA HUMANO:

Patentes de genes humanos (V)



EL PROYECTO GENOMA HUMANO: Patentes de genes humanos (VI)

Sentencia del Tribunal Supremo EEUU (13 junio 2013)

**Association for Molecular Pathology vs. Myriad Genetics Inc.
sobre la patente de los genes BRCA1- BRCA2**

- Resolución:**

“Por las razones que siguen, nosotros [el tribunal] sostenemos que un segmento natural de ADN es un producto de la naturaleza y no es patentable por el mero hecho de haber sido aislado, pero que el ADNc (ADN complementario) es patentable porque no ocurre de forma natural”

EL PROYECTO GENOMA HUMANO: ¿Y DESPUÉS, QUÉ?

EL PROYECTO ENCODE (Encyclopedia of DNA elements, International Consortium, 2012)

- **Del ADN basura a la regulación de la expresión de los genes**
75% ADN intergénico, 24% intrones, 1% exones.

EL PROYECTO GENOMA HUMANO ¿Y DESPUÉS, QUÉ?

EL PROYECTO EPIGENOMA

- En Embriología, por “**epigénesis**” – en contraposición a la “**preformación**” – se entiende la teoría de que las estructuras nuevas y los organismos se desarrollan a partir de una masa indiferenciada original de materia viva en el curso del desarrollo embrionario.
- **Epigenética**, rama de la Biología que se ocupa del análisis causal del desarrollo (**Waddington (1939, 1940)**):

EPIGÉNESIS

Waddington (1939, 1940):

- **Epigenética**, rama de la Biología que se ocupa del análisis causal del desarrollo
- **Epigenotipo**, sistema de desarrollo total que está compuesto por series de desarrollo interrelacionadas a través de las cuales se realiza la forma adulta de un organismo y que comprende la totalidad de las interacciones entre los genes y entre los genes y el ambiente no genético que da como resultado el fenotipo (**epifenotipo**).
- El **epigenotipo** de una célula es un carácter estable y heredable, al menos durante muchas generaciones celulares, cuyo modo de impresión está por encima o además del genotipo clásico, esto es, la secuencia de bases del ADN.

EPIGÉNESIS

- En tiempos recientes ha surgido dentro de la Genética un nuevo concepto de “**epigenética**” en relación con los mecanismos genéticos que influyen en el fenotipo sin alterar las secuencias del ADN, siendo la **metilación del ADN** (generalmente de las citosinas) uno de los mecanismos epigenéticos más importantes (patrón de metilación del ADN o *metiloma*).
- Mecanismos epigenéticos son también las **alteraciones de la estructura o remodelación de la cromatina** por **modificación de las histonas (metilación, acetilación, fosforilación)**. La estructura local de la cromatina es un estado epigenético que puede cambiar de forma reversible por diversos tipos de mecanismos (remodelación de la cromatina).

EPIGÉNESIS

El hecho de que la actividad génica diferencial no implique cambios en la secuencia original del ADN explica por qué son posibles los mecanismos de reprogramación celular tales como la **clonación** por transferencia nuclear y la **inducción de células troncales pluripotentes (iPS)** que han sido objeto del Premio Nobel en Fisiología o Medicina 2012.

EPIGÉNESIS

- **Epigenética:** Estudio de los procesos moleculares que influyen en el flujo de información entre una secuencia constante del ADN y los patrones variables de la expresión génica
- **Epigenética:** Estudio de los cambios hereditarios en la expresión génica que no son debidos a cambios en la secuencia del ADN
- El genoma es estático, el epigenoma es dinámico
- El genoma es el “hardware”, el epigenoma es el “software”

EL PROYECTO GENOMA HUMANO ¿Y DESPUÉS, QUÉ?

EL PROYECTO EPIGENOMA

- **Programa del Mapa Epigenómico**

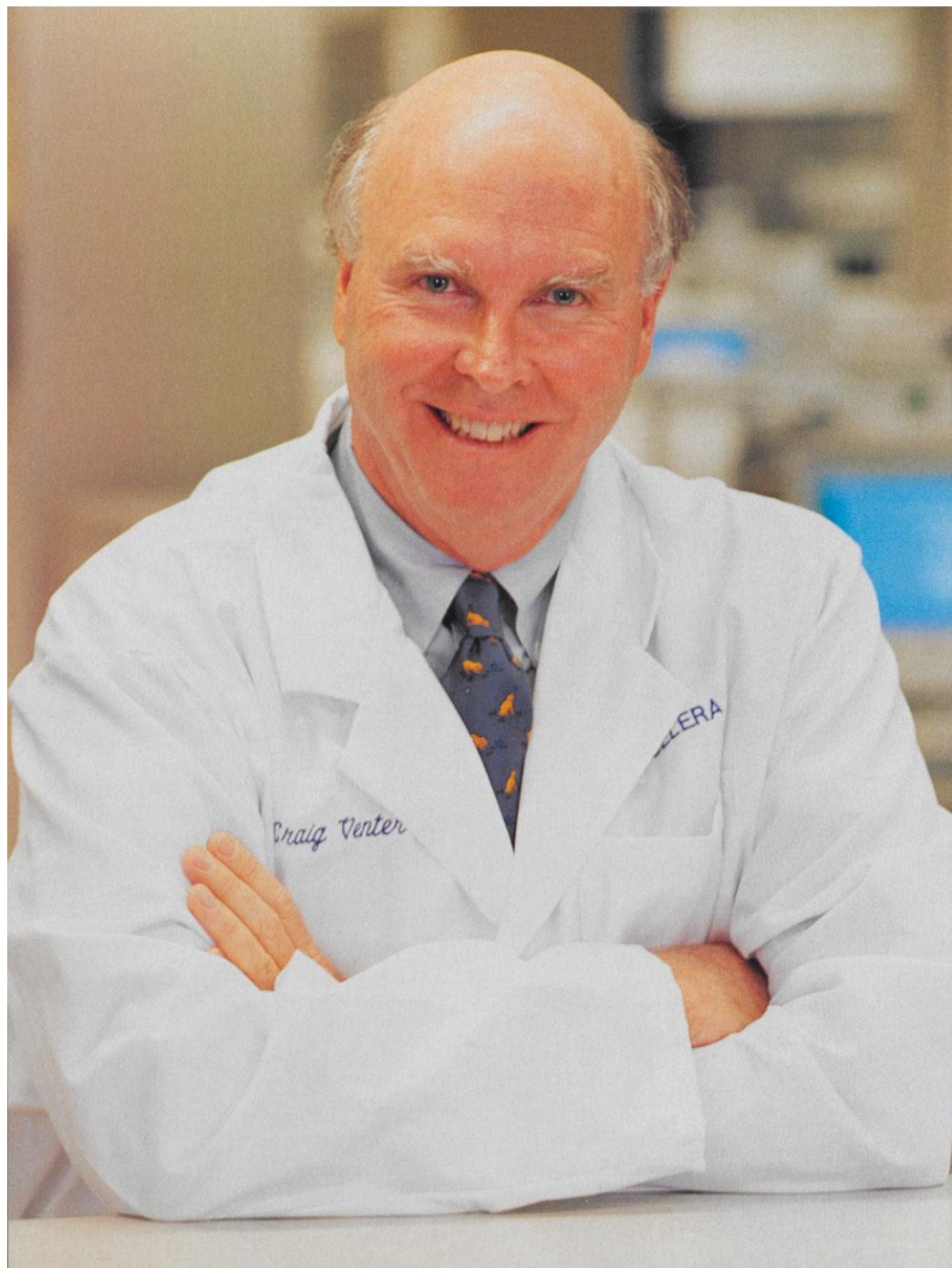
NIH Roadmap Epigenomic Mapping Consortium 2008:

Epigenomic Mapping Centers (4)

Data Analysis and Coordinating Center

Estado actual (febrero 2015): 24 artículos científicos en la revista Nature

- **International Epigenomic Mapping Consortium**





Hamilton O. Smith (Premio Nobel, 1978)

GENÓMICA AMBIENTAL Y METAGENÓMICA

**J. Craig Venter, Institute for Biological
Energy Alternatives (IBEA)**

La biodiversidad invisible

- **Proyecto Genoma Océano**
- **Proyecto Genoma Aire**
- **Proyecto Genoma Suelo**

PROYECTO GENOMA OCÉANO

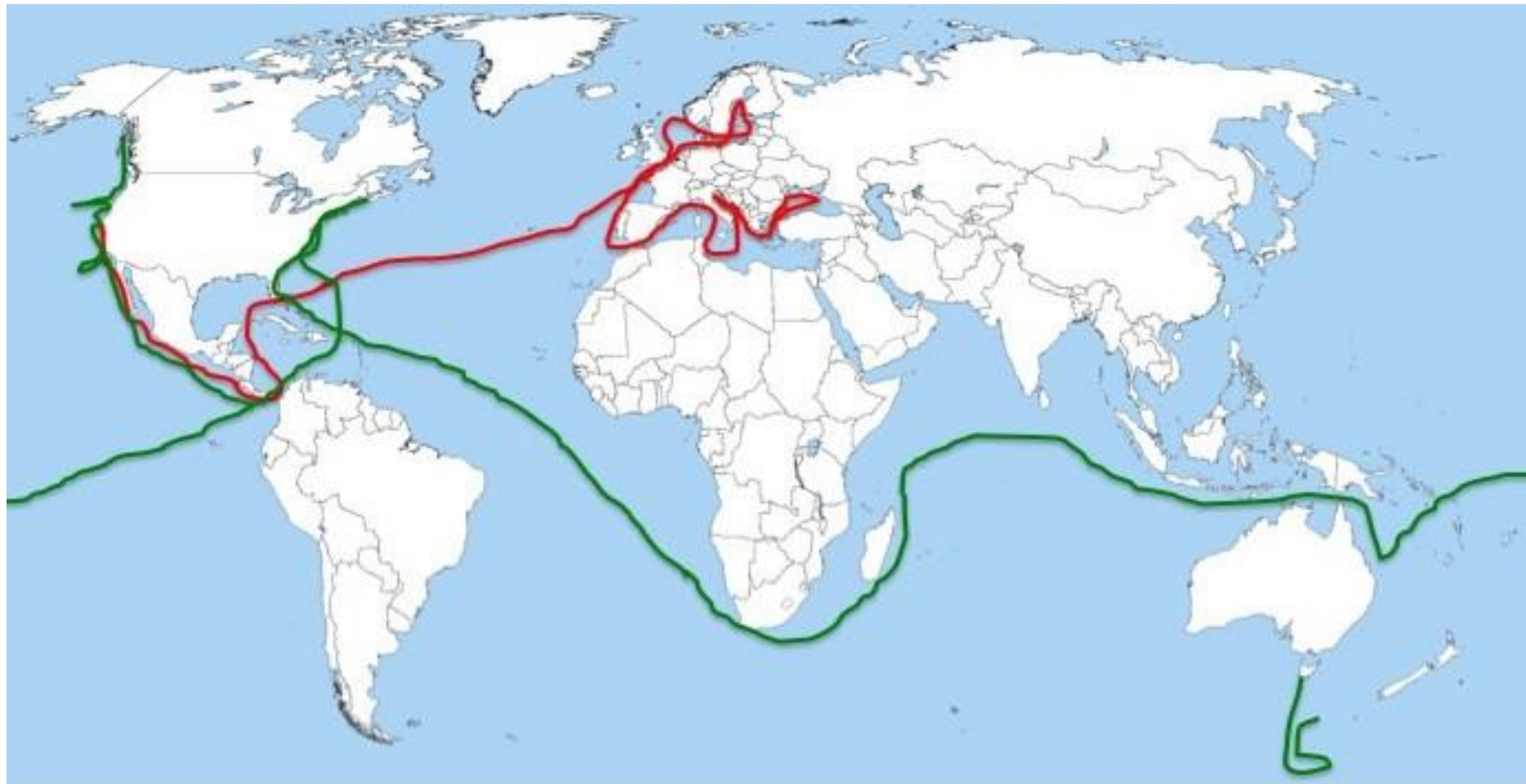


PROYECTO GENOMA OCÉANO



Global Ocean Sampling Expedition
J.Craig Venter Institute

PROYECTO GENOMA OCÉANO



- 2009-2010 Route
- 2003-2008 Routes

LA BIODIVERSIDAD INVISIBLE

Proyecto Genoma Océano

Mar de los Sargazos: Estimación de 10^{30} organismos unicelulares y 10^{31} virus

200 litros de agua superficial, más de 1.300.000 genes nuevos

Identificadas 20.000 proteínas implicadas en el procesamiento del hidrógeno

800 genes nuevos capaces de aprovechar energía luminosa (nueva “biología lumínica”)

Metagenómica del ADN: 400 nuevos microorganismos, 6 millones de genes nuevos

Proyecto Genoma Aire

Manhattan

Proyecto Genoma Suelo

Suelo agrícola de Minnesota: 1 gramo $\rightarrow$ 10.000 - 50.000 especies de microorganismos