

Biotecnología en salud: versiones y dimensiones

*María Teresa Reguero Reza**

Son múltiples las aplicaciones que, desde la biotecnología, se han desarrollado y que actualmente forman parte de la práctica médica: Bioimágenes, diagnóstico molecular, ingeniería tisular, ingeniería celular, fármacos biotecnológicos, vacunas, identificación de determinantes genéticos asociados a diversas enfermedades, terapia génica, medicina regenerativa, lo cual ha generado un entusiasmo creciente sobre la potencialidad de esta disciplina en la concreción de la medicina personalizada.

La susceptibilidad que pueda presentar una determinada etnia de padecer una patología, ha sido una preocupación constante y para tratar de dar respuesta a esta interrogante se han utilizado tecnologías genéticas y genómicas en el estudio de las poblaciones. Esto está generando una enorme cantidad de datos que es necesario analizar, correlacionar e integrar con otras clases de datos, lo cual constituye un desafío de grandes proporciones, ya que los sistemas de almacenamiento son costosos y, adicionalmente, disponer de redes que sean capaces de dar acceso y movilizar ese gran volumen de datos y analizarlos es motivo de múltiples investigaciones en el área de biología de sistemas. La integración y correlación de los datos genómicos, con datos de expresión y datos fenotípicos, es posible realizarlas a través del diseño de algoritmos de análisis, de la construcción de modelos matemáticos y mediante el uso de herramientas estadísticas e informáticas, entre otros. Aplicar este tipo de estrategias en el área de la salud, ha generado conocimiento sobre las bases genéticas de las enfermedades, sistemas de diagnóstico molecular y mecanismos de acción de fármacos, así como la integración de la bioinformática y la genómica en la clínica.

Este tipo de desarrollo en investigación biomédica no está exento de consideraciones éticas y la apuesta investigativa se orienta hacia la integración de los resultados genéticos y genómicos, con los clínicos mediante la utilización de tecnologías de la información.

Diagnóstico molecular

Por más de cinco años investigadores pertenecientes al Genome Institute de la Universidad de Washington, Human Genome Sequencing Center (Baylor College of Medicine), Broad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology (MIT), Department of Biological Statistics & Computational Biology, Cornell University y la Universidad de Upsala, entre otros, adelantaron un proyecto de investigación conjunto y demostraron que solamente el 1,5% de genoma humano codifica para proteínas, que el 5% es funcional y de este, el 3,5% corresponde a elementos no codificantes, que los autores sugieren que podrían tener roles como reguladores (Lindblad-Toh *et al*, 2011).

En 1991 se inicia oficialmente el Proyecto Genoma Humano que en una primera etapa identificó genes y su posición relativa en el genoma para, en una segunda, identificar la secuencia de nucleótidos presente en el ADN. Posteriormente, con el proyecto HapMap, cuya finalidad fue identificar polimorfismos asociados a enfermedades, se inició el análisis comparativo acerca de las mutaciones presentes en los genes responsables de la aparición de determinadas patologías en diferentes etnias. Un caso emblemático es el de las enfermedades cardio-

* Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional de Colombia, mtregureror@unal.edu.co

vasculares. Antes de la secuenciación del ADN humano se conocía que la mutación en un gen era suficiente para causar enfermedad (monogénica) como es el caso de algunos tipos de falla cardíaca, aneurisma aórtico o cardiomiopatía hipertrófica. Desde 1975 se documentó que la mutación del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) era responsable de hipercolesterolemia, la cual es un factor de riesgo de infarto al miocardio; esto permitió diseñar una terapia a base de hipocolesterolemiantes que reducen la incidencia de enfermedades cardiovasculares (O'Donnell and Nabel, 2011). Sin embargo, la mayoría de las enfermedades cardiovasculares son poligénicas con componentes de herencia y del medio ambiente importantes (Lee *et al.*, 2006). Algunas de las variantes genéticas asociadas con infarto al miocardio en población europea se encuentran en el locus 9p21 (Kathiresan *et al.*, 2009). El conocimiento sobre la genómica cardiovascular ha permitido en primer término, identificar los mecanismos biológicos de la enfermedad pero lo más importante avanzar hacia una medicina personalizada, en la que se contempla el genotipo individual y las variantes más prevalentes.

En otro caso el análisis del genoma humano y evidencias epidemiológicas sugieren una estrecha relación entre las etnias y el riesgo de desarrollar alergias (rinitis alérgica), eczema y asma. En un estudio liderado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica, se encontró que los niños descendientes de puertorriqueños tienen un riesgo más elevado de padecer asma que cualquier otro grupo étnico en los Estados Unidos; la incidencia es 125% más alta que los niños caucásicos y 80% mayor que los afroamericanos (Misiak *et al.*, 2010; Mathias *et al.*, 2010).

Los avances de los métodos, sustentados en herramientas bioinformáticas y quimioinformáticas, para el análisis funcional de las bases de datos "ÓMICOS", han permitido comprender, por ejemplo, la heterogeneidad presente en las células tumorales del cáncer de seno. En este sentido, en algunos tipos de cáncer de seno las células sobreexpresan un receptor transmembranal tirosinquinasa (HER-2 positivas), el cual pertenece a la familia de proteínas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés). Al activarse este receptor, se desencadenan cascadas de señalización, asociadas con la progresión y crecimiento tumoral. A través de un proceso de clonación, se pudo demostrar que el gen que codifica para HER-2 es idéntico al oncogen *neu* y que entre el 20 y 25% de pacientes con cáncer de seno metastásico, sobreexpresan el HER-2 (Collins *et al.*, 2011).

Tomando en consideración estos hallazgos, el tratamiento del cáncer de seno metastático con Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, tiene como blanco el dominio extracelular de la proteína HER-2 y con ello se bloquea la cascada de señalización PI3K/Akt y Ras/MAPK deteniendo el ciclo celular, reduciendo la angiogénesis y generando citotoxicidad dependiente del anticuerpo (ADCC) (Von Minckwitz *et al.*, 2008; Vukelja *et al.*, 2009). El conocimiento sobre los mecanismos moleculares asociados al cáncer de seno HER-2 (+) permitieron diseñar anticuerpos monoclonales unidos a compuestos tóxicos, como es el caso del Trastuzumab emtansina (conjugado con un derivado de maytansina denominado DM1). En este caso el Trastuzumab se une al receptor HER-2 presente en las células tumorales y libera el DM1 [N²-deacetil-N²-(3-mercapto-1-oxopropil)-maytansina], minimizando la exposición de las células normales a la acción tóxica de este compuesto y reduciendo los efectos adversos asociados a esta terapia (Hughes, 2010). Este esquema terapéutico combina la actividad del Trastuzumab con la potente actividad antimicrotúbulos del DM1 (LoRusso *et al.*, 2011). El mecanismo de acción del DM1 implica la unión a la tubulina, que al compararla con la unión que presenta la vincristina es de 20 a 100 veces más potente. El DM1 se liga al Trastuzumab a través de una unión con MCC (tioéter no reducible: [N-maleimidometil] ciclohexan-1-carboxilato). Esta es una unión muy estable, prolonga la exposición, reduce la toxicidad y mantiene la actividad por un período más largo (Lopus *et al.*, 2011; Lewis Phillips *et al.*, 2008). Es de anotar que en la actualidad se han reportado casos de resistencia a la terapia de cáncer de seno metastático con Trastuzumab (Wonga *et al.*, 2011).

Históricamente el uso de metodologías moleculares estaba asociado a elevados costos, trabajo experimental dispendioso, errores de apreciación del analista y la participación de personal altamente calificado. En la actualidad se dispone de un sinnúmero de tecnologías y procesos automatizados que permiten la estandarización y por ende, la adopción de muchas técnicas para el diagnóstico de múltiples enfermedades. Al revisar el fundamento de los sistemas de diagnóstico, es posible constatar un cambio sustantivo en el diseño y validación de nuevas técnicas que permiten la detección directa o indirecta de una lesión anatomopatológica, en etapas tempranas e idealmente antes de que las manifestaciones clínicas sean evidentes. Así, las pruebas moleculares se han tornado importantes para el diagnóstico y la susceptibilidad a enfermedades, en estudios prenatales, en la tipificación de tejidos para trasplantes de órganos y en el tamizaje para enfermedades hereditarias.

La importancia del diagnóstico molecular se ve reflejada en las ganancias obtenidas a nivel mundial durante el año 2010 y que fueron del orden de US\$ 4,079.7 millones y se espera que para el 2014 ascienda a US\$ 6,209.8 millones, con un crecimiento anual de más del 11%. En este mercado uno de los renglones más importantes es el diagnóstico molecular de enfermedades infecciosas que genera alrededor del 60% de las ganancias, teniendo sus máximos contribuyentes a los sistemas de diagnóstico para detectar el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B y C (HBV/HCV), *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoea* (CT/NG) y el virus del papiloma humano (HPV). Además de estas pruebas, es importante mencionar la introducción de pruebas moleculares para muchos de los agentes causales de infecciones como es el caso del virus del Nilo, *Clostridium difficile* (C-diff), *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA), virus respiratorio sincitial, influenza, neumonía, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genital*, virus del herpes simplex, norovirus, rotavirus, tuberculosis y meningitis, entre otros (Witonsky, 2011).

Fármacos biotecnológicos

Las alternativas terapéuticas de las que disponemos hoy se deben, en gran medida, a la capacidad y aciertos de los investigadores que, desde sus proyectos bien sea públicos o privados, permiten la coexistencia de diversas perspectivas y enfoques para diseñar y desarrollar nuevos fármacos tomando en consideración el conocimiento disponible sobre los mecanismos moleculares asociados a las enfermedades. A partir del aporte al conocimiento de diferentes ciencias y disciplinas tales como: la biología celular y molecular, genética molecular, microbiología, bioquímica, embriología, ingeniería genética, ingeniería de proteínas, genómica estructural y funcional, proteómica, metabolómica y transcriptómica, biología computacional, bioinformática y desde luego la biotecnología han contribuido y fortalecido el área de la salud a través del diseño y producción de sistemas de diagnóstico molecular, obtención de vacunas y de biofarmacéuticos, terapia génica, celular y tisular.

Establecidas las variantes polimórficas y su relación con una determinada enfermedad, es decir, teniendo un diagnóstico predictivo, es posible diseñar un tratamiento específico con los fármacos más eficaces. La secuenciación del genoma humano y su anotación, han generado información valiosa y el surgimiento de la medicina genómica. Si se considera que alrededor del 80% de las enfermedades tienen una base genética, sin desconocer la decisiva influencia de los factores ambientales capaces de incentivar su aparición en personas genéticamente susceptibles, ha sido posible identificar múltiples genes asociados a diferentes patologías como por ejemplo el Alzheimer, distintos tipos de cáncer, diabetes, Parkinson e hipertensión, entre otras. En particular en el caso del Alzheimer, se ha podido asociar la presencia del gen que codifica para la apolipoproteína Ee4 (*APOE-e4*), localizado en el cromosoma 19q13, como un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad (Ilyas Kamboh, 2004).

El impacto de la biotecnología en el campo de la salud abarca desde la biotecnología tradicional, fundamentada en procesos de fermentación para la obtención de alimentos, conside-

rados como los principales promotores de la salud, hasta la biotecnología moderna, basada en la utilización de las nuevas técnicas del DNA recombinante, fago display e ingeniería de proteínas, para la obtención de fármacos biotecnológicos, células madre y los nuevos métodos de cultivo de células, tejidos y órganos.

Fármacos como las hormonas (insulina, glucagon, somatotropina, gonadotropinas, folículo estimulante), interleukinas (IL-2, IL-11), interferones (interferón β -1a, interferón α), factores de la coagulación (Factor VIII, IX y X), agentes trobólicos (factor activador de plasminógeno tisular-tPA), factores de crecimiento hematopoyéticos (eritropoietina α , darbepoietina, factores estimulantes de colonias), vacunas (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B), anticuerpos monoclonales (bevacizumab, golimumab, ustekinumab, ofatumumab, canakinumab, tocilizumab, denosumab), enzimas (Velaglucerasa alfa, alglucosidasa alfa, pegloticasa), proteínas de fusión (etanercept, abatacept), son obtenidos industrialmente por medio de técnicas de ADN recombinante, utilizando como sistemas de expresión células procariotas (*Escherichia coli*); levaduras (*Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*); células de insectos; células de mamíferos (células de ovario de hamster chino -CHO, células de riñón de hamster bebé -BHK); plantas de tabaco transgénicas y animales transgénicos (cabras).

Varios fármacos biotecnológicos están en desarrollo y posiblemente ingresen al mercado en el 2012, algunos de ellos son: Pegaptanib para el tratamiento de edema macular diabético; NicVax para dejar de fumar; laquinimod para el tratamiento de la esclerosis múltiple; pasireotide como terapia en enfermedad de Cushing; taliglucerasa alfa, enfermedad de Gaucher; aflibercept intravitreal, degeneración macular relacionada con la edad; ruxolitinib desórdenes mieloproliferativos, entre otros (Peng, 2011).

Una mención especial merecen las investigaciones que se adelantan en las células madre, que han generado un entusiasmo creciente y están revolucionando el escenario de la salud hacia la medicina regenerativa.

En cuanto al diseño y desarrollo de herramientas bioinformáticas en salud, investigadores del Van Andel Research Institute (VARI) han establecido un cambio de paradigma en salud, al evaluar el uso de un modelo computacional predictivo basado en los perfiles de expresión del mRNA, de biopsias de neuroblastoma, con la finalidad de apoyar la toma de decisiones terapéuticas, en tiempo real, para pacientes pediátricos con esta patología. Estos análisis incluyen: expresión de biomarcadores y de blancos de fármacos, actividad de las redes de señalización relacionadas con la patología y análisis de la respuesta y sensibilidad de cada fármaco disponible para el tratamiento. En la construcción del modelo, de los 182 compuestos aprobados por la FDA, se incluyeron aquellos que tenían establecidas dosis pediátricas. El resultado de esta prueba piloto fue la propuesta de un plan de tratamiento individualizado, que fue validado y aprobado por el cuerpo médico. El diseño de esta plataforma contó con la colaboración de médicos, farmacéuticos, genetistas, clínicos y profesionales de las ciencias de la computación, encargados de seleccionar, almacenar, analizar y perfilar los datos para el diseño y construcción de este sistema computacional (Dimind, 2011).

De cara al futuro y desde el trabajo interdisciplinario que es inherente a la biotecnología, es posible consolidar nuevas utopías, vislumbrar nichos de oportunidades, como alimentos que funcionen como vacunas, por ejemplo una papa que al ser consumida vacune contra el cólera o un banano que proteja contra la hepatitis B; plantas de tabaco para producir anticuerpos monoclonales, terapias diseñadas con base en el conocimiento molecular de la enfermedad y el mecanismo de acción de los fármacos y la susceptibilidad genética del paciente. Las utopías se volverán realidades, si se construyen con conocimiento personalizado, ética, absoluta entrega y pasión, lo que contribuirá a que la medicina personalizada sea una realidad de las próximas generaciones.

Referencias bibliográficas

- Collins, D. M., O'Donovan, N., McGowan, P. M., O'Sullivan, F., Duffy, M. J. and Crown J. 2011. Trastuzumab induces antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in HER-2-non-amplified breast cancer cell lines. *Annals of Oncology*. Advance Access published November 5, 2011. doi:10.1093/annonc/mdr484.
- Dimind, P. F. 2011. Personalized Medicine Initiatives step into the cloud to Speedy up R&D. *Genetic Engineering & Biotechnology News*. 31 (21). Nov. 21. Online <http://www.genengnews.com/insight-and-intelligence/personalized-medicine-initiatives-step-into-the-cloud-to-speed-up-r-d/77899498/#>
- Hughes, B. 2010. Antibody-drug conjugates for cancer: poised to deliver? *Nature Reviews/ Drug Discovery* 9: 665-667.
- Ilyas Kamboh, M. 2004. Molecular Genetics of Late-Onset Alzheimer's Disease. *Annals of Human Genetics* 68: 381-404.
- Kathiresan, S., Voight, B. F., Purcell, S., et al. 2009. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nature Genetics* 41: 334-341.
- Lee, D. S., Pencina, M. J., Benjamin, E. J., et al. 2006. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *The New England Journal of Medicine* 355: 138-147.
- Lewis Phillips, G. D., Li, G., Dugger, D., Crocker, L. M., et al. 2008. Targeting HER2-Positive Breast Cancer with Trastuzumab-DM1, an Antibody-Cytotoxic Drug Conjugate. *Cancer Research* 68 (22): 9280-9290.
- Lindblad-Toh, K., Garber, M., Zuk, O., Lin, M. F., Parker, B. J., Washietl, S., Kheradpour, P., et al. 2011. A high-resolution map of human evolutionary constraint using 29 mammals. *Nature* 478: 476-482.
- Lopus, M., Oroudjev, E., Wilson, L., et al. 2011. Maytansine and Cellular Metabolites of Antibody-Maytansinoid Conjugates Strongly Suppress Microtubule Dynamics by Binding to Microtubules. *Molecular Cancer Therapeutics* 9: 2689-2699.
- LoRusso, P. M., Weiss, D., Guardino, E., Girish, S. and Sliwkowsky, M. X. 2011. Trastuzumab Emtansine: A Unique Antibody-Drug Conjugate in Development for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Cancer. *Clinical Cancer Research* 17: 6437. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0762).
- Mathias, R. A., Grant, A. V., Rafaels, N., Hand, T., Gao, L., Vergara, C., Tsai, YJ., et al. 2010. A genome-wide association study on African-ancestry populations for asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125 (2): 336-346.
- Misiak, R. T., Wegienka, G. and Zoratti, E. 2010. Are Specific Allergen Sensitivities Inherited? *Current Allergy and Asthma Reports* 10: 336-339.
- O'Donnell, Ch. J. and Nabel, E. G. 2011. Genomics of Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine* 365 (22): 2098-2109.
- Peng, W. 2011. Drug pipeline: Q311. *Nature Biotechnology* 29 (10): 859.
- Von Minckwitz, G., Zielinski, C., Maarteense, E., et al. 2008. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) *Journal of Clinical Oncology*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 1025).
- Vukelja, S., Rugo, H., Vogel, C., et al. 2009. A phase II study of trastuzumab-DM1, a first-in-class HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Research* 2009; 69 (suppl 2): 71s: Abstract 33.
- Witonsky, J. 2011. Infectious Disease Molecular Diagnostics. *Genetic Engineering & Biotechnology News*. 31 (20). Noviembre 15. online: <http://www.genengnews.com/gen-articles/infectious-disease-molecular-diagnostics/3918/?kwrd=Molecular%20Diagnostics>
- Wonga, H., Leung, R., Kwong, A., et al. 2011. Integrating Molecular Mechanisms and Clinical Evidence in the Management of Trastuzumab Resistant or Refractory HER2+ Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist* 16 (11): 1535-1546.