

CAPÍTULO 10

IMPACTOS DE LA BIOINFORMÁTICA Y LA GENÓMICA EN LA MEDICINA DEL SIGLO XXI

F. Martín-Sánchez, G.H. López-Campos, N. Ibarrola,
Santiago Rodríguez-Yañez
biotic@isciii.es

*Unidad de Bioinformática – BIOTIC Instituto de Salud Carlos III
Ctra. Majadahonda-Pozuelo Km.2
Madrid 28220, España*

Las nuevas tecnologías para la obtención de información genética están posibilitando grandes avances dentro de la biomedicina. Dada la gran magnitud de información que se obtiene se requiere de la utilización de técnicas bioinformáticas para la gestión y obtención de conocimiento a partir de los nuevos enfoques experimentales.

El estudio del conjunto de genes (genoma) que constituye la dotación genética humana esta generando información valiosa para su uso en investigación biomédica. En la actualidad se asiste a la extensión de la utilización de esta información en la práctica clínica, con fines diagnósticos y terapéuticos.

La confluencia entre la genómica y la clínica ha traído consigo la

The new technologies for obtaining genetic information are allowing important advances in Biomedical sciences. In order to manage the high amount of information obtained from these methods bioinformatics techniques are required for information processing and to produce knowledge from the new experimental approaches.

The study of the complete set of genes (genome) that build up the human genetic information is generating useful information to be used in research. Nowadays we are viewing the extension of the uses of this information in clinical practice, for therapy and for diagnosis.

The confluence of genomics and clinical practice has facilitated the convergence of Bioin-

convergencia entre la Bioinformática y la Informática Médica, en lo que se ha denominado como Informática Biomédica.

En este artículo se revisan cuales son las tecnologías y enfoques experimentales basados en la genómica y su aplicación en los diversos ámbitos de la medicina y los aspectos éticos legales y sociales asociados a su implantación y uso como herramientas rutinarias en los años venideros.

formatics and Medical Informatics in the Biomedical Informatics field.

In this paper we will review the genomic based technologies and experimental focuses, their applications in Medicine and the social, legal and ethical aspects associated to their implantation and use as common tools for the next years

Palabras Clave : Bioinformática, Genómica, Biochips, Informática Médica
Keywords: Bioinformatics, Genomics, Biochips, Medical Informatics

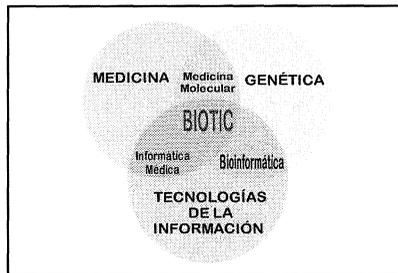
10.1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad se está produciendo una explosión de información derivada de los nuevos enfoques de estudio biológico. Las aplicaciones de la biología molecular están comenzando a extenderse dentro de la medicina adquiriendo una importancia creciente. Uno de los más claros ejemplos y que se podría considerar como paradigmático es la genómica.

Los nuevos enfoques que están siendo aplicados en las Ciencias Biomédicas permiten la globalización de los estudios, obteniendo unas grandes cantidades de información. La gestión de esta información ha hecho necesaria una mayor presencia y ha proporcionado un nuevo impulso a las aplicaciones de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones en

el ámbito biomédico en la forma de la Bioinformática y la Informática Médica. Entre los objetivos de estas aplicaciones debe destacarse la necesidad de gestionar información en organizaciones sanitarias que van a ser radicalmente transformadas por los desarrollos de la genética molecular. (R. B. Altman 98)

En la panorámica anteriormente esbozada es donde la SEIS está desarrollando parte de su trabajo. La Sociedad Española de Informática de la Salud es una sociedad científica no lucrativa, compuesta



por más de quinientos profesionales técnicos o sanitarios con interés en mejorar y promover el uso de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones en el entorno sanitario. De este modo se constituye como foro de participación común tanto para profesionales de medicina, informática, enfermería, farmacia, psicología, biología y el resto de Ciencias de la Salud, así como para estudiantes de las carreras afines. Desde el Instituto de Salud Carlos III, que es un organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo destinado a prestar soporte y apoyo científico al Sistema Nacional de Salud, se ha creado la Unidad de Bioinformática – Biotic para dar respuesta a estas nuevas áreas de desarrollo. Esta Unidad se encuentra en la intersección entre las Ciencias de la Vida y las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones y su objetivo es facilitar el conocimiento de las nuevas tecnologías para el tratamiento de la información genética y su aplicación en la investigación biomédica y la práctica clínica.

10.2 LA GENÓMICA

En la biología se puede considerar a los seres vivos como muñecas rusas que contienen en su interior componentes más pequeños. De esta forma los organismos superiores están constituidos por células. Estas células presentan típicamente, un núcleo en el cual se almacena toda la información necesaria para su funcionamiento y para la creación de otro ser igual. Esta información almacenada dentro de los núcleos se encuentra en forma de ADN (Ácido Desoxirribonucleico). El ADN está constituido por una secuencia muy larga procedente de la combinación de cuatro moléculas (bases), adenina, guanina, citosina y timina. Esta secuencia de ADN codifica los genes que son las unidades de información almacenadas en el ADN. Dada la gran cantidad de información que se debe almacenar el ADN no se encuentra en forma lineal sino que la doble hélice de ADN se compacta formando los cromosomas.

La información presente en los genes sirve para la síntesis de las proteínas. Estas moléculas son cadenas de polímeros constituidos por aminoácidos. Para poder llevar a cabo las síntesis de estos polímeros la información contenida en los genes debe llegar al exterior del núcleo, al citoplasma, que es donde están los orgánulos en los que se produce el ensamblaje de los aminoácidos para constituir las proteínas. Pero el ADN no puede salir al citoplasma porque si lo hiciese sería degradado. Por lo tanto para transmitir la información necesaria para la síntesis de proteínas se necesita de una molécula capaz de almacenar la información y transportarla desde el núcleo hasta el citoplasma para la síntesis proteica. La molécula encargada de llevar a cabo esta función es el ARN mensajero. El ARN (Ácido Ribonucleico) es

muy parecido al ADN, también constituido por cuatro bases que son Adenina, Guanina, Citosina y Uracilo. El ARN mensajero es una copia en ARN una de las cadenas de ADN que sirve como molde, de esta forma se logra transmitir la información contenida en los genes a una molécula capaz de salir del núcleo y que va a servir para la síntesis de proteínas en unos orgánulos celulares llamados ribosomas. A este proceso de transformación ADN-ARN-Proteína se le conoce como el “Dogma Central de la Biología molecular”. Buscando un símil con las ciencias computacionales, se podría comparar el ADN con el código fuente de un programa, mientras las proteínas serían los programas ejecutables.

La rama de la biología dedicada al estudio de los anteriores procesos se la conoce como genética molecular, y se encarga de estudiar los mecanismos mediante los cuales son realizados estos pasos. La Genómica ha surgido como una evolución de la genética molecular fundamentada en las nuevas tecnologías y en las nuevas aproximaciones de estudios masivos que estas permiten, La palabra Genómica surge de fusión entre gen y el sufijo “-ómica” que significa *conjunto*, en la actualidad los avances en todas los campos de la biología molecular se están dirigiendo a este enfoque “-ómico”, estudiando el conjunto de los componentes de los seres vivos, así se habla también de la Proteómica para el estudio de las proteínas que se expresan en una célula (J. Weinstein 99).

El Proyecto Genoma Humano, es un proyecto internacional cuya finalidad es la elucidación de la secuencia, las aproximadamente 3.000 millones de pares de bases que constituyen los 100.000 genes y el resto del ADN humano. La duración de este proyecto estuvo inicialmente estimada en 15 años pero

como consecuencia de los avances técnicos se calcula que se podrá disponer de un primer borrador del genoma completo en el año 2001 y que se tendrá la secuencia completa revisada hacia el año 2003.

En la actualidad se ha logrado ya la identificación de 9.000 genes, de estos 9.000 genes se han asociado 5.400 a diversas patologías. Recientemente también se ha conseguido completar la secuencia del más pequeño de los cromosomas humanos, el cromosoma 22.

La secuencia que se obtendrá gracias a este proyecto será una secuencia consenso para la especie humana, ya que existe una diversidad entre las dotaciones genéticas de los diferentes individuos, en forma de mutaciones y polimorfismos.

10.3 BIOINFORMÁTICA

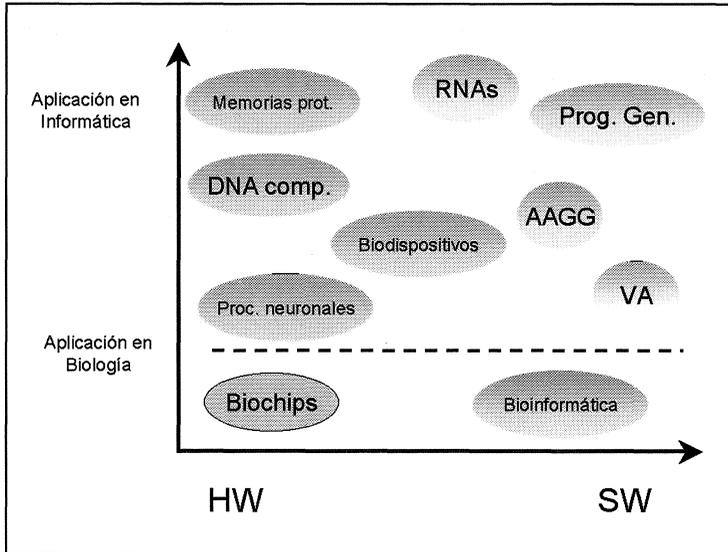
La bioinformática representa la aplicación de las tecnologías de la información y las comunicaciones en la biología molecular. La Bioinformática ha evolucionado desde su aparición y ha dejado de ser una simple herramienta de soporte a la investigación, para alcanzar hoy en día el rango de una disciplina científica.

Se deben hacer distinciones entre los Biochips, la Biocomputación y la Bioinformática, según su campo de aplicación sea biológico o informático. Los Biodispositivos se encontrarían en una zona intermedia, ya que son aplicaciones que combinan chips en los seres vivos como por ejemplo los implantes cocleares. También dentro del campo de aplicación deberían

realizarse distinciones según se desarrollen elementos de “hardware” o “software”.

La biocomputación por ejemplo está aplicando elementos biológicos para aplicaciones informáticas en el desarrollo de hardware para la realización de procesos computacionales, como por ejemplo el diseño de unidades de memoria basadas en las diferentes conformaciones de las proteínas, la computación basada en ADN en la cual se utilizan moléculas de ADN para la resolución de problemas y los procesadores neuronales. Los procesos biológicos también han servido para el desarrollo de modelos de aplicaciones informáticas de software, en este sentido se deben destacar el diseño de las Redes de Neuronas Artificiales, Algoritmos Genéticos, Programación Evolutiva y Vida Artificial

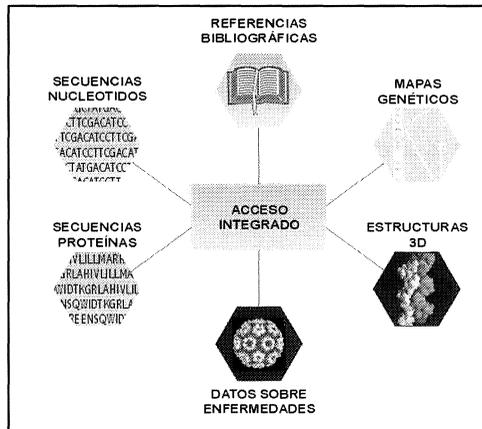
Dentro de las aplicaciones en biología podríamos diferenciar entre los Biochips como hardware y la bioinformática como software. Los Biochips, son un hardware biológico que surge como una adaptación de los microprocesadores electrónicos a los que se les sustituyen los circuitos impresos por muestras de material biológico. Por el contrario la Bioinformática aplica las tecnologías de la información a la resolución de problemas de orden biológico. La bioinformática trabaja en la investigación y desarrollo de herramientas útiles para llegar a comprender el flujo de la información biológica desde los genes pasando por estructuras moleculares, la función bioquímica, la conducta biológica y por último la influencia en las enfermedades y la salud.



En la actualidad la información de interés para la investigación se haya en bases de datos dispersas en laboratorios de todo el mundo. Para lograr el acceso a estas bases de datos la Red se ha convertido en una herramienta indispensable, a través de la cual intercambiar información .Además existe gran cantidad de tareas y software bioinformático que requiere de unos grandes recursos solo al alcance de super computadoras, es por ello que la Red también sirve para poderse comunicar con estos grandes centros de cálculo a los que enviar los datos para su procesamiento. Con la finalidad de facilitar el acceso a estos recursos se han creado redes temáticas de bioinformática como la red europea EMBNet, que es una red con recursos informáticos de aplicación en biología molecular.

En la actualidad la bioinformática está siendo aplicada en un gran número de áreas de la biología molecular, en lo que algunos autores denominan como bioinformática de primera generación. Estas aplicaciones son la elaboración de mapas genéticos, cromosómicos y metabólicos, en los cuales se van situando en sus correctas posiciones los diferentes elementos analizados. También se emplea muy activamente la bioinformática para la resolución de estructuras moleculares, esta aplicación fue una de las primeras a las que se destinó la bioinformática y hoy en día es conocida como bioinformática estructural.

En los últimos años debido a los grandes avances que se están produciendo ha surgido una nueva ola que concibe la bioinformática como un instrumento integrador, y que han denominado este nuevo concepto como la bioinformática de segunda



generación. En este enfoque ya no se tratan de forma aislada los problemas si no que se buscan soluciones que comprendan todos los aspectos relevantes permitiendo un acceso integrado a la información biomédica.(Thornton 98).

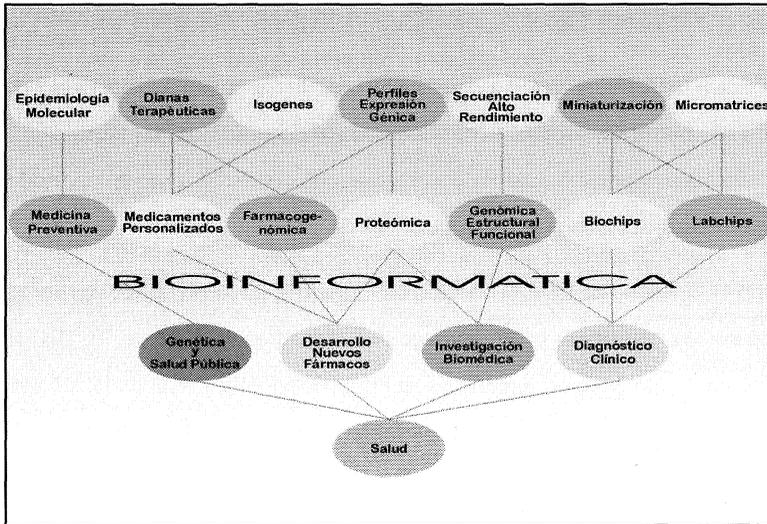
En la actualidad se está produciendo un cambio en la mentalidad clásica de los científicos que experimentan en las ciencias de la salud. Hasta ahora al

plantear un experimento había que elegir entre realizar la biología “in vivo” o “in vitro”, en la actualidad se asiste al nacimiento de una nueva opción que es la realización de los experimentos “in silico”. Esto ha sido posible gracias al desarrollo de las plataformas tecnológicas necesarias para el tratamiento de la información genética.

La aparición de las nuevas tecnologías para la obtención de la información genética ha conducido, junto con los nuevos abordajes experimentales, a la generación de grandes cantidades de datos que deben ser gestionados y almacenados en grandes bases de datos para su posterior análisis mediante herramientas bioinformáticas. Este nuevo reto ha conducido al desarrollo y a la aplicación de la Minería de datos. La minería de datos consiste en la extracción de información predictiva que se encuentra oculta en las grandes bases de datos, para ello se emplean diversas técnicas y metodologías como los árboles de decisión, las técnicas de “clustering”, la inducción de reglas, las redes de neuronas y los algoritmos genéticos.

Los problemas actuales con los que se enfrenta la bioinformática no se limitan solo a la necesidad de trabajar con una gran cantidad de datos y a la elección del método más adecuado para la extracción de esa información oculta que contienen, si no que además uno de los grandes retos actuales se encuentra en el desarrollo y validación de herramientas de visualización para permitir la interpretación visual de las relaciones complejas que se dan entre datos multidimensionales (Bittner, & Meltzer, 99) La finalidad última de todas estas aplicaciones descritas hasta el momento es la generación de conocimiento.

En el campo sanitario actual ya están comenzando a vislumbrarse un gran número de aplicaciones de la bioinformática



10.4 BIOCHIPS

Los Biochips han entrado dentro del ámbito de la investigación genética y genómica con gran fuerza y en la actualidad se están constituyendo en una de las herramientas más potentes para la obtención de la información genética.

Los Biochips nacieron de la combinación de conceptos microelectrónicos y biotecnológicos. El término Biochip surge de la combinación del material biológico sobre un chip, lográndose de esta forma un dispositivo de muy

pequeño tamaño. Consisten en la inmovilización sobre una superficie sólida del material biológico, alcanzando una elevada densidad de integración, que en el caso de los chips microelectrónicos es de circuitos y en el caso de los biochips se trata de material genético, aunque se pueden generar inmovilizando otros tipos de materiales biológicos como proteínas.

La inmovilización se realiza generando una matriz sobre la superficie en la que cada punto de la matriz contiene una sonda conocida. La generación de esta forma de matriz o gradilla les proporciona el otro término por el cual son conocidos, Microarrays o Micromatrices de material genético.

El procedimiento de trabajo con los biochips resulta sencillo. El primer paso consiste en el diseño y fabricación del chip. Posteriormente, mediante el aislamiento del material genético y su amplificación se preparan las muestras. Las muestras son marcadas para permitir su detección y se incuban con el biochip para permitir la hibridación (unión de dos cadenas complementarias de ADN), del material genético de la muestra con el material inmovilizado en la superficie del chip. Posteriormente se somete a un proceso de revelado y se obtienen los datos, consistentes en un patrón de puntos en aquellas posiciones en las que se haya producido la hibridación, para ser analizados.

Las aplicaciones de los Biochips se centran en el análisis de material genético y se podrían agrupar en dos grandes categorías:

- Obtención de secuencias: permite obtener datos genéticos individuales detectando variaciones en la secuencia, lo que tiene una aplicación diagnóstica.

- **Análisis de la expresión génica:** dada su alta capacidad de integración de sondas, se puede analizar el patrón de expresión de todos los genes a un mismo tiempo, y en distintas condiciones. Esta aplicación también puede ser empleada con una finalidad diagnóstica por ejemplo en cáncer comparando los patrones de expresión entre las células cancerígenas y las células normales, y en el seguimiento de terapias.

10.5 BIOINFORMÁTICA E INFORMÁTICA MÉDICA

Con la introducción de la información genética en la práctica clínica se está produciendo una aproximación entre la informática médica y la bioinformática. Esta tendencia apunta hacia lo que se podría denominar como la Informática Biomédica que sería un término generalizador y que englobaría ambos campos.

En la actualidad este acercamiento entre las dos disciplinas queda de manifiesto en la aparición de sesiones específicas dedicadas a la bioinformática en los principales congresos dedicados a la informática médica. Asimismo, diversas universidades en las que se ofrecen estudios de postgrado en informática médica están incluyendo dentro de sus programas formativos cursos de bioinformática lo cual es otra buena muestra de la aproximación y las coincidencias entre ambas.

La informática médica está orientada al tratamiento de la información proveniente de los entornos clínicos, y su utilización está enfocada a los profesionales en clínica (Greenes & Shortliffe 90). Cuando la información

que se quiere manejar es de origen genético, se recurre a las herramientas bioinformáticas para su gestión, que están destinadas a ser empleadas por los genetistas. Ahora bien, el dilema surge cuando se quiere aplicar el conocimiento cada vez mayor de la información genética en entornos clínicos ¿qué disciplina es la que cubre esa intersección?. La respuesta se encuentra en la Informática Biomédica.

10.6 IMPACTOS EN SALUD

El desarrollo de la genética y la genómica en los últimos tiempos ha venido acompañado de un aumento en los conocimientos de las relaciones que se establecen entre la dotación genética y su expresión, con la aparición y evolución de diversas patologías. En consecuencia estos avances están teniendo una gran repercusión en la salud, y están llevando a una extensión del uso de la genética y sus herramientas en la medicina (Collins 99). Las principales áreas en las que se están produciendo estos avances y en las cuales se están produciendo los principales impactos son:

- **Diagnóstico:** Los conocimientos médicos combinados con los del Proyecto Genoma Humano, están permitiendo la detección de nuevos marcadores genéticos y moleculares con finalidad diagnóstica. Con el desarrollo de las nuevas tecnologías para la obtención de la información genética, se está logrando reducir los tiempos y los costes de los ensayos para la identificación de estos marcadores. Esto lleva aparejada la posibilidad de su expansión y la generalización de su uso.

Los biochips en este campo han de suponer una revolución en el ámbito sanitario: en los años 70's, con el desarrollo de los microchips electrónicos se permitió la salida de los ordenadores de los grandes centros de cálculo, extendiendo su utilización. Con el desarrollo de los biochips esta revolución se dará en el siglo XXI en el ámbito biomédico, gracias a ellos se podrá tener acceso a la información genómica individual mediante unos dispositivos diagnósticos portátiles, rápidos y económicos que facilitarán su empleo en el punto de atención sanitaria permitiendo la salida de estos ensayos de los grandes laboratorios, y reduciendo los periodos de espera de resultados de una forma considerable(Martín-Sánchez & López-Campos 1998).

La utilización de los biochips se realizará también para la detección rápida de agentes patógenos y de posibles mecanismos de resistencia a antibióticos, no estando limitada la técnica a la obtención y análisis de la información genética del paciente.

- **Desarrollo de Medicamentos Personalizados:** En la actualidad el proceso de desarrollo de los nuevos medicamentos resulta muy costoso tanto en términos de tiempo como de las inversiones que se requieren. Además luego deben enfrentarse a los ensayos clínicos, en los cuales puede que se demuestren ineficaces o como causantes de reacciones adversas de todo tipo.

Por estos motivos, en la industria farmacéutica se está produciendo un cambio en el enfoque de los procesos de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos, “personalizándolos”. Dirigiéndolos hacia grupos concretos de pacientes en función de sus características

genéticas. Gracias a esto, se podrán reducir los periodos y costes de los ensayos clínicos.(Housman & et al 98)

Este nuevo enfoque permitirá dar una respuesta a la pregunta de porqué el mismo medicamento tiene efectos diferentes en diferentes individuos. Gracias a los avances en el campo de la genética se permitirá una optimización de los tratamientos, ajustando las dosis efectivas para cada paciente.

- Epidemiología Genética: Es este otro de los campos en los que la información genómica va a causar un gran impacto. La epidemiología genética se encarga de la realización de estudios poblacionales en los que se pone de manifiesto la relación entre la variabilidad genética humana en la salud y los procesos patológicos.
- Gestión : El mayor conocimiento del genoma humano está permitiendo una redefinición de las enfermedades basada en las causas y no en la sintomatología. Se produce una clasificación genotípica más que fenotípica. De esta forma se podrán crear nuevas matrices para el tratamiento que relacionen el subtipo de enfermedad con el perfil genético de los pacientes.

	SUBTIPOS DE ENFERMEDAD	
PERFILES GENÉTICOS PACIENTES	X	X
		X

La generalización de la información genética en la práctica clínica deberá llevar consigo la generación de una historia clínica genética y la aparición de nuevos protocolos y herramientas informáticas de apoyo a la toma de decisiones clínicas.

10.7 ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES

Resulta evidente que con la extensión de las aplicaciones de la genética en la salud se generan una serie de problemas y posibles riesgos éticos, sociales y legales que deben ser debatidos por la Sociedad (Collins 99). La información genética es probablemente la información más privada que posee el ser humano, es única y personal, por lo tanto su utilización suscita una gran polémica. Para ello se debe contar con una legislación que garantice la ausencia de discriminación por motivos genéticos y que así mismo se dote de leyes y normas que garanticen la seguridad, privacidad y confidencialidad de los datos genéticos de los pacientes.

Otra de las necesidades que surge con la extensión del uso de la información genética es la de garantizar la calidad de los tests genéticos que se empleen, dada la importancia y las repercusiones que tienen este tipo de ensayos.

Finalmente se debe destacar la necesidad de proporcionar una formación en estos temas tanto a los pacientes como a los profesionales de la salud para que conozcan el tipo de información que están manejando y cuales son las implicaciones que este tipo de conocimientos plantea.

Si los avances en el campo de la investigación son incesantes, se requiere una mayor flexibilidad para poder dotar a la sociedad de elementos que permitan un avance paralelo con los avances científicos, en un tema como este en el que existe una gran cantidad de beneficios y riesgos potenciales.

10.8 BIBLIOGRAFIA

Altman, R.B.(1998):. Bioinformatics in support of molecular medicine. C.G. chute: AMIA Annual Symposium.

Bittner, M., Meltzer, P. y Trent, J. (1999): Data analysis and integration: of steps and arrows. *Nature Genetics*, 22, 213-215.

Boguski. M.S (1998): Bioinformatics a new era. *Trends Guide to Bioinformatics*, 1, 1-3.

Collins, F.S. (1999): Genetics: an explosion of knowledge is transforming clinical practice. *Geriatrics.*, 54, 41-47.

Collins, F.S. (1999): Shattuck Lecture - Medical and Societal Consequences of the Human Genome Project. *The New England Journal of Medicine*, 341, 28-37.

D.Housman, & et al. (1998): Why pharmacogenomics? Why now? *Nature Biotechnology*, 16, 492

Greenes, R.A. y Shortliffe, E.H. (1990): Medical Informatics. *JAMA*, 263, 1114-1120.

Martín-Sánchez, F. y López-Campos, G.H. (1998). Tecnologías basadas en Biochips. Aplicaciones en diagnóstico clínico e investigación biomédica. II Symposium Internacional sobre Diagnóstico Genético en Medicina. Madrid. Noviembre 1998

Sikorski, R y Peters, R. (1997): *Genomic Medicine, internet resources for medical genetics*. *JAMA*, 278, 1212-1213.

Thornton. J.M (1998): The future of Bioinformatics. *Trends Guide to Bioinformatics*, 1, 30-31.

Wienstein, J. (1999): Fishing expeditions. *Science*. 282 (5389),628-629.