

B·DEBATE

International Center
for Scientific Debate
BARCELONA



Sinopsis

GTEX: EL PROYECTO DESPUÉS DEL GENOMA

20 y 21 de Abril de 2017

CO-ORGANIZED BY:



COLLABORATOR:



SPONSORS:



GTEX: EL PROYECTO DESPUÉS DEL GENOMA

El [Proyecto Genoma Humano](#), completado en el año 2003, inició una revolución truncada. Permitió obtener por primera vez la secuencia completa de nuestro ADN, e inició un abaratamiento de las técnicas que hicieron posible su lectura a gran escala. Venía con la promesa de permitirnos entender nuestra biología y sus desvíos en forma de enfermedades, pero **solo destapó la primera capa de oscuridad**. Hizo ver que, bajo ella, se escondían unas cuantas más.

Cuando se buscaban asociaciones entre ADN y enfermedades, la mayor parte de ellas no se encontraban en el 2-3% que suponen los genes, sino fuera de ellos. Estaban en el llamado genoma oscuro, durante años considerado sin función. El posterior [proyecto ENCODE](#) estableció, sin embargo, que [hasta el 80% de todo el genoma tenía alguna actividad](#). En su mayoría, el ADN oscuro actúa regulando la actividad (la lectura) de los genes. Según cómo lo hace en cada lugar permite que pueda haber células diferentes (de corazón, de riñón, del cerebro) a pesar de tener todas ellas un ADN similar.

El [proyecto GTEX](#) (por *genotype-tissue expression*) va un paso más allá. **Su propósito es establecer la relación entre la genética y su diferente expresión** (su diferente lectura) en forma de ARN y proteínas en cada uno de los tejidos. Esa relación es la que debería explicar las oscuras asociaciones que se encontraban en los estudios. Y ayudaría a entender las bases del funcionamiento del genoma y de cada enfermedad. Para ello se están analizando más de 20.000 tejidos de casi mil donantes, y los datos se están compartiendo de forma abierta.

Miembros del proyecto, todos ellos expertos internacionales, se reunieron por primera vez en Europa para poner en común los más recientes avances. Lo hicieron el 20 y 21 de abril de 2017 en el debate '[The Genotype Tissue Expression \(GTEX\) Project Community Meeting. Enhancing the Usage of Human Genomics for the benefit of all](#)' organizado por el [Centre for Genomic Regulation](#) (CRG) y co-organizado por [B-Debate](#), una iniciativa de [Biocat](#) y de la [Obra Social "la Caixa"](#) para promover el debate científico.

CONCLUSIONES

- El proyecto GTEx ha acumulado ya datos de más de 20.000 muestras procedentes de 960 donantes. Su **estudio permitirá ir más allá de lo que supuso el Proyecto Genoma**.
- La mayoría de las asociaciones entre genética y enfermedad que se encontraban en los grandes estudios no estaban en los genes, por lo que resultaban oscuras. GTEx analiza esas asociaciones junto con la expresión del ADN en cada tejido, **tratando de aportar luz a los mecanismos**.
- Algunos de los análisis están permitiendo avanzar en el campo de la **diabetes**, las **enfermedades cardiovasculares**, el **cáncer** y el **autismo**. Incluso en la **farmacogenómica**, la prescripción de medicamentos según el perfil genético.
- La información resultante está sirviendo para **estudiar la arquitectura y el funcionamiento del ADN**, incluyendo la forma en que unas regiones se comunican con otras en cada tejido.

1. UN PROYECTO-REPOSITORIO DE LA COMPLEJIDAD

El [proyecto GTEx](#) nació en el año 2010. En su [artículo de presentación](#), el consorcio que lo llevaría a cabo lo introducía tal que así: **“Los estudios de asociación genética han identificado miles de lugares en el genoma relacionados con enfermedades comunes, pero para la mayoría de estas, los mecanismos que están bajo esta susceptibilidad permanecen desconocidos**. La mayoría de las asociaciones no se relacionan con cambios en la codificación de proteínas, lo que sugiere que son variaciones en las regiones reguladoras las que muy posiblemente contribuyen al desarrollo de muchas enfermedades. El examen cuidadoso de la expresión de los genes y su relación con la variación genética se ha establecido como el siguiente paso crítico a la hora de establecer las bases genéticas de las enfermedades comunes”.

Esa relación se establece mediante los llamados eQTLs, el complejo vocablo bajo el que se oculta la relación entre una secuencia de letras del ADN y la mayor o menor probabilidad de que el gen al que afecta se exprese, primero en forma de ARN y seguidamente de proteína. **Sería algo así como la relación entre el libro y su lectura**: algunas variantes (diferentes letras) la favorecen y otras la entorpecen, como si unas agrandaran unas cuantas letras y otras las tradujeran a un idioma extraño. Pero las

variantes pueden actuar de forma diferente en cada tejido, dependiendo de sus células y su entorno, por lo que no basta con secuenciar el genoma, sacar una muestra de sangre y cuantificar allí el ARN o las proteínas. El ADN es común, pero la expresión hay que estudiarla órgano a órgano, tejido a tejido. **La relación hay que establecerla como si se tratara de una pieza de orfebrería.** Solo así la información de los primeros estudios de asociación puede llegar a comprenderse.

En el [año 2015](#) se publicaron los primeros resultados que el proyecto había ido obteniendo. De aquellas se habían analizado unos 1.500 tejidos procedentes de 175 donantes, a los cuales se les habían tomado muestras pocas horas después de morir. Entre esos datos ya había algunos curiosos. Por ejemplo, **la variación en la expresión de los genes era mucho mayor entre los órganos de una misma persona que la que hay entre diferentes individuos, como decía Roderic Guigó**, jefe de bioinformática y genómica del Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona, y uno de los líderes del B-Debate. Además, la mayoría de las variaciones entre estos vienen dados por el sexo, la etnia o el envejecimiento. **Se encontraron diferencias relacionadas con ser hombre o mujer en más de 750 genes**, la mayoría en el tejido mamario. Y hasta 2.000 genes (un 10% del total) modificaban sus niveles de actividad con la edad.

Ahora el proyecto se encuentra mucho más avanzado. Como expuso Kristin Ardlie, investigadora principal del proyecto en el Broad Institute de Massachusetts, se ha efectuado “un atlas de la expresión génica y los eQTLs de **960 donantes**”. La muestra incluye “53 tejidos, con muestras de hasta 11 regiones cerebrales diferentes”. **Se han recogido más de 20.000 muestras**, y los resultados de los análisis se encuentran disponibles en un [repositorio](#) de forma abierta, a disposición de cualquier investigador que los quiera utilizar.

La ampliación de las muestras y los datos ha [permitido comprobar](#), por ejemplo, que prácticamente todos los tejidos tienen diferencias de expresión entre hombres y mujeres. Como mostró Shmuel Pietrokovski, investigador en el Weizmann Institute of Science de Israel, la mayoría de las diferencias se siguen encontrando en el tejido mamario, pero también en el músculo y en el tejido adiposo (en la grasa). **Incluso en el córtex cingulado anterior, una región cerebral que participa en numerosas funciones cognitivas.**

Aparte de las diferencias sexuales, la gran cantidad de datos se está empezando a analizar para obtener información sobre el riesgo y el mecanismo de distintas enfermedades, así como sobre el funcionamiento íntimo del genoma, con su más que compleja arquitectura y mensajería celular.

2. UN ESCAPARATE CONTRA LA ENFERMEDAD

“De acuerdo a los datos de la Organización Mundial de la Salud, el número de personas con diabetes se ha multiplicado por cuatro desde 1980. Ya afecta a más de 400 millones de personas”, afirmó Ana Viñuela, investigadora en la Universidad de Ginebra. Los intentos por explicar su predisposición genética son un ejemplo claro de la oscuridad de esas relaciones. **Hasta el 90% de las variantes genéticas relacionadas con la diabetes están en zonas del “ADN oscuro”, fuera de los tradicionales genes.** Para averiguar el papel que juegan, proyectos como GTEx, que combinan muchas capas de información, pueden ser muy útiles. Pero en enfermedades como la diabetes, tan complejas y con tantos mecanismos entrando en juego: **¿qué tejido habría que analizar?** ¿La grasa, el músculo, el páncreas? ¿Y si se analiza el páncreas, cómo obtener y estudiar la mínima parte de ese órgano que se encarga de producir la insulina?

Algunas de las conclusiones de sus estudios son, por ejemplo, que ciertas regiones del páncreas son las más relacionadas con las señales que los estudios genéticos daban, pero no las únicas. Y que el tejido adiposo bajo la piel es un espejo bastante fiable de dichas regiones. Que podría usarse para obtener información de forma mucho más sencilla.

“Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo, y suponen el 10% del gasto en el sistema de salud en Cataluña”, aseguró Joao Curado, bioinformático en el CRG de Barcelona. Su equipo trabaja a partir de datos de GTEx, tratando de identificar **una firma de marcadores de ARN** en sangre que permitan diagnosticar la enfermedad cardiovascular de forma sencilla, poco invasiva y, ante todo, precoz. Eso permitiría adelantar el tratamiento, haciéndolo más barato y eficaz.

Para ello han dividido su proyecto en tres fases. En la primera han identificado 100 marcadores potenciales de la enfermedad. En la segunda, en la que se encuentran ahora, y en colaboración con varios hospitales de Barcelona, están tratando de reducir y simplificar la firma a partir de sangre procedente de pacientes y controles (individuos sanos). En la fase final probarán su valor real.

Otras utilidades del proyecto están en la **farmacogenómica**, la disciplina que trata de individualizar las dosis de los medicamentos en función de la genética particular. Assaf Gottlieb, profesor en la Universidad de Texas, trabaja en una firma que permita predecir la dosis necesaria de warfarina, un anticoagulante muy usado. Así podrían evitarse dar cantidades excesivas, con el riesgo de sangrado, o demasiado bajas, con el riesgo de ser ineficaces. Ya existen firmas genéticas, pero no son demasiado fidedignas. Añadir los

datos de expresión procedentes del proyecto GTEx está permitiendo “mejorar la predicción de las dosis necesarias”.

Por otro lado, **“los efectos de las variantes genéticas pueden ser diferentes en cada persona”**, aseguró Stephanie Castel, investigador en el New York Genome Center. Esto es así porque dependen de su contexto genético (otras variables que las afecten) y ambiental. Sus análisis usando datos de expresión de GTEx tratan de discernir por qué unas mismas variantes pueden dar lugar a cuadros de **autismo** en unas personas y no en otras. Incluso están investigando, combinando información de GTEx con otras bases de datos, si determinadas modificaciones con las que nacemos pueden favorecer el desarrollo de un **cáncer**, *allanando* su camino una vez que las mutaciones iniciadoras hacen acto de aparición.

3. COMPRENDER LA ARQUITECTURA MOLECULAR

El mensaje final del ADN, la información que contiene, es el de un “plano” para fabricar proteínas, los ladrillos y los obreros de las células. Cecilia Lindskog es investigadora en la Universidad de Upsala, en Suecia, y es miembro del proyecto [Human Protein Atlas](#), una iniciativa paralela pero relacionada con GTEx que pretende establecer un mapa, incluso temporal, de las proteínas presentes en cada uno de nuestros tejidos. Algunas de sus conclusiones son que, además de que “la mitad de los genes se expresan en forma de proteínas en todos los tejidos del cuerpo, hay muy pocas proteínas exclusivas de un único tejido”. Y lo que puede ser más importante: **“muchas proteínas que pueden ser dianas de fármacos se encuentran presentes en todos ellos”**.

En el camino hacia las proteínas, el proyecto GTEx puede ayudar a desentrañar parte del complejo mundo de la regulación del ADN. Por ejemplo, parte del genoma oscuro está formado por **“interruptores”**, regiones que activan o reprimen la lectura de los genes. **Un cúmulo de estudios estimaron que hay hasta 400.000 repartidos por todo el genoma**, pero como afirmó Simon Fishilevich, estudiante en el Weizmann Institute of Science de Israel, “estos trabajos han dado lugar a varias contradicciones y redundancias”. Su equipo está tratando de afinar esos resultados combinando datos de diferentes repositorios. Y de [ligar los interruptores](#) con los genes sobre los que actúan, ya que su función en muchos casos aún no se conoce. Alteraciones en algunos de ellos, por ejemplo, están detrás de enfermedades genéticas como un tipo de polidactilia (la aparición de dedos “extra”) o de casos de diarreas congénitas e intratables.

“Los elementos reguladores (los interruptores) se distribuyen según una arquitectura modular, como agrupados pero separados entre sí”, concluyó Emmanouil Dermitzakis, profesor en la Universidad de Ginebra y uno de los líderes del proyecto GTEx. **Lo curioso es que se relacionan con genes diana que pueden estar cerca de ellos, lejos, o incluso en cromosomas diferentes, “como si se hablaran”.**

¿Pero cómo y cuánto se hablan? ¿En qué tejidos lo hacen? ¿Qué sucede cuando hay variantes, cuando cambia la conversación? Para eso nació GTEx. Aunque, como afirmó Ayellet Segré, investigadora del Broad Institute en Cambridge, de momento solo conocemos la parte visible del iceberg.