



La lectura de ADN, paso clave para la medicina personalizada en Navarra

Una nueva máquina garantiza datos genéticos más rápidos y completos

Nasertic abre su centro de secuenciación masiva, que lee genomas completos en apenas 44 horas

Permitirá a los médicos ofrecer diagnóstico y tratar mejor a afectados por las enfermedades de origen genético

JESÚS RUBIO
Pamplona

Una máquina de apariencia modesta, que ojos profanos podrían identificar hasta con una fotocopiadora, es la clave para comenzar a situar a Navarra en el camino de la medicina genómica y personalizada, el tipo de medicina que se basa en las instrucciones genéticas particulares de cada paciente para precisar los diagnósticos y los tratamientos. El centro de secuenciación masiva que el Gobierno foral inauguró ayer tiene la capacidad de leer el ADN al completo, no solo uno o varios genes, y acelerará un proceso que hasta ahora se tenía que mandar fuera de Navarra y costaba varios días, un tiempo a veces demasiado largo para que los médicos y sus pacientes pudieran sacarle todo el partido. Los primeros beneficiados por esta tecnología serán los afectados por enfermedades raras, cánceres y otras cuyo origen se sospeche que está en alguna anomalía de la información genética. Los médicos



Iñaki Pinillos, Juan Cruz Cigudosa y Gonzalo Ordóñez, junto a la máquina secuenciadora de ADN.

BLUKENS

que les atienden podrán contar con todo el libro de instrucciones de su célula, y así podrán examinar con mayor precisión las mutaciones que han podido desencadenar la enfermedad, mejorar el pronóstico y, en los casos que sea posible, plantear un tratamiento. Descubrir la mutación genética implicada en una enfermedad puede además dar pie a nuevas investigaciones o, cuanto menos, ofrecer a las familias un dato relevante sobre su genética, que podrán tener en cuenta por ejemplo a la hora de decidir si tener hijos.

El primer ADN que llegó a España

Gonzalo Rodríguez Ordóñez (todos le conocen por su segundo apellido, apunta) es un asturiano con más de 15 años de experiencia en el ámbito de la secuenciación genética que se incorporó al proyecto navarro en septiembre. Sabe bien cómo han cambiado todo este mundo en muy pocos años. Hace apenas una década, fue el encargado de traer a España las primeras secuencias de ADN. Ordóñez pertenecía entonces en un grupo que estudiaba la genética de la leucemia linfática crónica. "Como España no tenía la capacidad, esos primeros cuatro ADN se leyeron en Cambridge, donde nos enseñaron a secuenciar y analizar. Vinieron a España en discos duros, dentro de mi mochila", señala. "Aquel primer genoma costó 250.000 euros, hoy hablamos de que salen por 1.000".

El aparato y el centro de secuenciación masiva, situado en el centro que la empresa pública Nasertic tiene en el barrio pamplonés de San Juan, puede leer hasta 60 genomas completos en apenas 44 horas, con un coste de unos 1.000 euros por cada uno, cifras mínimas si se considera que hace no demasiados años, codificar un ADN podía suponer una inversión de cientos de miles de euros y un trabajo de días o incluso meses. Se trata de la segunda instalación con estas capacidades de titularidad pública en España, después del Centro Nacional de Análisis Genómicos de Barcelona, más orientado a la investigación y que era el centro al que Navarra recurría en caso de necesitar un genoma completo. "Lógicamente te daban servicio cuando podían", señala el consejero de Innovación del Gobierno foral, Juan Cruz Cigudosa.

Investigación creciente

Antes de entrar en política, Cigudosa investigaba sobre males de origen genético y sabe bien que, conforme avanzan las investigaciones, aumentan los genes con los que se relacionan las enfermedades. A Cigudosa le pasó con el trastorno autista, en el que trabajó hasta entrar en el Gobierno. "Empezamos a hacer paneles de 20 genes y cuando salí, ya eran de 2.000", señala. En consonancia con esa necesidad creciente, la tecnología ha permitido en no mucho tiempo ampliar el campo de estudio. Los primeros análisis genéticos se centraban en un solo gen, el que se consideraba implicado en una enfermedad. Si se fallaba o se



Medicina y nuevas tecnologías

Los responsables del centro aclaran que no es un servicio de atención directa al enfermo, sino que serán los médicos quienes les pidan la secuenciación del ADN de afectados por males genéticos

Para síndromes raros y cáncer

¿A quiénes beneficiará la lectura del ADN?

Los primeros serán esos pacientes que sufren una enfermedad de la que se sospecha que tiene un origen genético directo o que exista en el ADN algo que predisponga a sufrirla. Son sobre todo los afectados por distintos tipos de cáncer y también por las enfermedades raras, dolencias que una a una sufren muy pocas personas, pero si se suman todas ellas, se calcula que están presentes en el 6% de la población. Son además en muchos casos enfermedades muy discapacitantes, que hacen muy difícil la vida del paciente. Después la secuenciación de ADN podrá aplicarse a otros casos. "Pero hay que hacer las cosas con orden", insiste el consejero Juan Cruz Cigudosa. En todo caso, la lectura de la información genética puede ser útil para investigar dolencias cuya carga genética está por definir todavía, y que pueden ser bastante comunes. "Es el caso de la hipertensión o la diabetes, en las que diferentes genes pueden contribuir a sufrirlos". También puede servir a fines no clínicos sino de investigación.

¿Quién pedirá la lectura del ADN?

Esta pensado para que lo puedan pedir los servicios médicos. "La secuenciación ya se puede hacer, y ahora la implementación tiene que responder a una estrategia más general, que implique a los médicos, los pacientes, los técnicos, los bioinformáticos...", señala

Gonzalo Ordóñez, que aclara que el centro de secuenciación no va a ser un servicio de "atención al público".

¿Por qué es importante leer el ADN?

El genoma es el libro de instrucciones de nuestras células. Son larguissimas cadenas que unen bases nitrogenadas: adenina, citosina, guanina y timina en el caso del ADN o uracilo en el ARN. Son la 'letras' del genoma: A, C, G, y T o U. La combinación de esas letras, más de 3.000 millones en el caso del ser humano, 'escribe' el manual que determina funciones básicas de la célula, como la elaboración de proteínas y que marca todos nuestros caracteres heredados: si somos rubios o morenos, el color de nuestros ojos o si somos propensos a sufrir una enfermedad. Esa información se encuentra agrupada en genes, que son los paquetes de información que heredamos y transmitimos a nuestros descendientes. Un cambio en esas letras que forman los genes y el ADN en general puede suponer el desarrollo de una enfermedad. Hay casos en los que una sola letra mal puesta condena a una persona a algún tipo de síndrome. Otras patologías, en cambio, involucran a genes muy diferentes.

¿El centro sólo lee el ADN humano?

No. En el centro de secuenciación se puede leer tanto información genética humana como el ADN de animales o de plantas. La máqui-

na también puede secuenciar moléculas de ARN, que son por ejemplo la información genética que está en el interior de muchos virus como el causante de la covid-19 o el de la gripe. "La gran diferencia es el tamaño. El genoma de un virus es muy pequeño, de miles o decenas de miles de letras, mientras que el humano tiene 3.000 millones", aclara Gonzalo Ordóñez. La investigación del ARN está cobrando importancia, porque forma parte del transcriptoma de la célula, fundamental para determinar cómo se traduce la información que guarda el ADN. "Si el genoma es un maniquí, el transcriptoma serían las ropas que se le ponen", ejemplifica Cigudosa.

¿Cómo es el equipo del centro?

Cuenta con el secuenciador Illumina NovaSeq 6000, la joya del momento, que tiene "la mayor capacidad de secuenciación y rendimiento del mercado", ya que permite hasta 6 teras de secuencia y 20.000 millones de lecturas en menos de dos días. Tiene también otro secuenciador más pequeño, Illumina iSeq 100, que soporta 1,2 gigas de secuencia y 4 millones de lecturas en menos de un día, para experimentos a pequeña escala. El centro se completa con una plataforma Hamilton, un robot que prepara de manera automática y siempre idéntica los reactivos necesarios para secuenciar el ADN (en la foto inferior), un aparato para controlar la cantidad y la calidad del ADN que se analiza o un

fluorímetro, que mide la concentración de genoma en muestras muy pequeñas.

¿Los ADN se leen uno a uno?

Podría hacerse, pero lo más económico es aprovechar la máxima capacidad de la máquina, que lee 60 muestras de ADN a la vez. "Si un día hay un niño que necesita un diagnóstico en horas o días, y hay que analizar solo su ADN, se hará", precisan los responsables del centro. En un supuesto así, claro, esa secuenciación sobrepasaría con creces los cerca de 1.000 euros que cuesta cada una si se hacen en grupos de 60. "En todo caso, la máquina nos da versatilidad, para hacer más o menos secuenciaciones".

¿Cuánto ha costado?

Poner en marcha el centro ha supuesto una inversión de un millón de euros, con el que se cubriría también el mantenimiento de varios años. "La inversión en lo inventariable ya está", señala Juan Cruz Cigudosa. "Lo que hace falta es generar el equipo que transforme ese avance en un servicio al cliente, a los médicos. El laboratorio de Nasertic, que ya era potente en genética forense, está abriendo un camino para convertirse en un centro de conocimiento con todo lo relacionado con genoma, que un centro de secuenciación amparado en una empresa pública se dedique a hacer genomas completos es una experiencia innovadora".

necesitaba ver qué ocurría con otro gen, había que mandar otro análisis. Después las secuenciaciones se fueron ampliando y se leían paneles de 10, 20, 100 o más genes. Esa era precisamente la tecnología con la contaba hasta ahora Navarra, en el Complejo Hospitalario. "El siguiente paso", narra Cigudosa, "tenía que ser leer el genoma completo", que está compuesto por más de 20.000 genes.

La lectura del genoma completo además da la oportunidad de reconsiderar en el futuro los diagnósticos que se hayan podido hacer hoy. "Tener todo el ADN no complica el proceso. No hay que examinar los 20.000 genes, sino los 20 o los 200 que están implicados en una enfermedad. Eso sí, como la investigación es un proceso vivo, si al cabo de unos años resulta que se descubren otros genes que tienen que ver, puedes mirarlos. La información que guarda nuestro genoma no cambia", explica Gonzalo Rodríguez Ordóñez, director de Medicina Personalizada y Laboratorios de Nasertic.

Nasertic, centro de referencia

La empresa pública Nasertic, encargada de dar servicios tecnológicos a las administraciones, aspira a convertirse con esta tecnología en un centro de referencia en secuenciación de genomas completos "con orientación sanitaria", es decir para que los médicos puedan contar con esa información con tiempo para que pueda servir para mejorar la vida del paciente.

Desde ayer ya tienen la tecnología para leer la secuencia de letras del ADN, pero eso no es suficiente. "Leer es como decir seguidas las notas de una canción, do do re mi la sol. Eso no sirve de mucho. Hay que interpretar esa lectura. Para eso tenemos bioinformáticos, que dan estructura a esa secuencia, que saben decir dónde comienza o termina un gen o qué letra tiene cambiada, y genetistas, que son quienes son capaces de interpretar esa información", explica Juan Cruz Cigudosa. "Genetistas y bioinformáticos tenemos, ahora tratamos de buscar técnicos de laboratorio, un trabajo que hasta ahora se externalizaba, para que desde Nasertic seamos capaces de hacer todo el proceso de la secuenciación de ADN, y de almacenamiento y gestión de datos".

Nasertic tiene otra ventaja. A unos metros del secuenciador, en el piso debajo, se encuentra el clúster de supercomputación que funciona en Navarra desde 2018. Es lo que les da la capacidad de cálculo y almacenamiento para lidiar con la enorme cantidad de datos que está dentro del genoma de cualquiera de nosotros. "Un solo genoma ocupa entre 100 y 200 gigas", apunta Iñaki Pinillos Resano, director general de la empresa pública. Calcula lo que ocupan los 60 ADN que lee de una sola vez esa nueva máquina secuenciadora. Si quisiera llevarse los a casa, necesitaría como 175 memorias USB de las ya grandes, las de 64 Gb.



UNA INAUGURACIÓN REPLETA DE AUTORIDADES

El centro de secuenciación masiva se inauguró ayer con una jornada que clausuró la presidenta de Navarra, María Chivite, y en el que participó on line el secretario general de Investigación del Gobierno de España, Rafael Rodríguez. Chivite recalzó que la medicina personalizada "es uno de los vectores sobre los que se apoyan

diferentes proyectos de reactivación social y económica de Gobierno de Navarra" y defendió "una medicina de vanguardia bajo liderazgo público". Por su parte, Rafael Rodríguez destacó la importancia de "impulsar una nueva forma de hacer medicina, que esté vinculada al conocimiento científico y a la capacidad de explotar

toda la información disponible para aumentar la calidad y la eficiencia del sistema sanitario". La jornada la abrieron los consejeros de Innovación, Juan Cruz Cigudosa; Salud, Santos Induráin; y Desarrollo Económico y Empresarial, Manu Ayerdi y durante el evento se desarrollaron dos mesas redondas y tres ponencias.