

Genética Médica News

MedigenePress S.L.

Volumen 1 Número 8 7 Octubre 2014



En este número:

- Resistencia al fármaco sorafenib
- Nueva técnica de identificación de ADN humano
- Utilización de Drosophila para caracterizar enfermedades raras
- Secuenciación de Genomas Completos en la práctica clínica
- La batalla de la leucemia

Y mucho más...

Genética Médica News

ISSN 2386-5113

Universitat de València
Departamento de Genética
c/Doctor Moliner 50
Burjassot (Valencia)
ESPAÑA

Visita nuestra web:

www.revistageneticamedica.com

Oficina Editorial:

redaccion@medigene.es

Publicidad:

info@medigene.es

Dirección:

Dr. Manuel Pérez Alonso
Profesor Titular
Departamento de Genética
Universitat de València

Redacción y edición:

Dra. Amparo Tolosa

Publicidad:

Loreto Crespo

Marketing y presencia en Internet:

Vicent Ferrer

Comité Editorial

Dra. M^a José Calasanz Abinzano

Catedrática de Universidad
Departamento de Bioquímica y Genética
Directora del Servicio de Análisis Genéticos
Universidad de Navarra

Dr. Ángel Carracedo

Catedrático Medicina Legal
Universidad Santiago de Compostela

Dr. Juan Cruz Cigudosa

Jefe de grupo de Citogenética Molecular
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas

Dra. Carmen Espinós Armero

Investigadora Miguel Servet del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)
Investigadora Jefe de la Unidad de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)

Dr. Javier García Planells

Director Científico
Instituto de Medicina Genómica

Dr. José Miguel García Sagredo

Responsable del Servicio de Genética Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid
Profesor Asociado de Genética Médica.
Universidad de Alcalá

Dra. Roser González

Catedrática de Genética
Departamento de Genética
Universitat de Barcelona

Dra. Encarnación Guillén Navarro

Responsable de la Unidad de Genética
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Dr. Adolfo López de Munain Arregui

Jefe de sección del Servicio de Neurología
Hospital Universitario Donostia
Director de Investigación del Área de Neurociencias del Instituto Biodonostia

Dr. José Antonio López Guerrero

Jefe Clínico del Laboratorio de Biología Molecular
Fundación del Instituto Valenciano de Oncología

Dr. Julio César Martín Rodríguez

Director del Laboratorio de PGD-Enfermedades Monogénicas
Iviomics S.L. Instituto Universitario IVI Valencia

Dr. Francisco Martínez Castellano

Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal
Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia

Dr. José María Millán

Facultativo de la Unidad de Genética del Instituto de Investigación Sanitaria IIS-La Fe.
Director Adjunto del CIBERER-Biobank.
Investigador CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)

Dra. M^a Dolores Moltó

Profesora titular de Universidad.
Departamento de Genética de la Universitat de València
Investigadora CIBER de Salud Mental (CIBERSAM)

Dr. Lorenzo Montserrat Iglesias

Servicio de Cardiología
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Director Científico Health Code

Dra. M. Carolina Ortube

Directora clínica de investigación
The Jules Stein Eye Institute
División de oftalmología pediátrica, desórdenes de la retina y genética oftálmica
University of California Los Angeles

Dr. Federico Vicente Pallardó Calatayud

Catedrático de Universidad
Departamento de Fisiología
Universitat de València

Dr. Antonio Pérez Aytés

Responsable Consulta Dismorfología y Asesoramiento Genético-Reproductor
Jefe de sección Servicio Neonatología
Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia

Dr. Ramiro Quiroga de la Cruz

Médico Adjunto
Servicio Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

Dr. Joaquín Rueda Puente

Catedrático de Universidad
Facultad de Medicina
Universidad Miguel Hernández de Elche



La presente obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional.

MedigenePress S.L., sus trabajadores y colaboradores no asumen ninguna responsabilidad derivada del uso incorrecto de la información facilitada en la página web revistageneticamedica.com y en el boletín de noticias Genética Médica News, o de la presencia de errores u omisiones. La mención de cualquier método, terapia, tratamiento o servicio no debe ser considerado una garantía para su utilización. El contenido de Genética Médica News tiene una única finalidad informativa. Determinar el tratamiento adecuado para un paciente es responsabilidad de los médicos y facultativos. El contenido de la publicación Genética Médica News no es, en modo alguno, sustituto del consejo proporcionado por personal profesional de la salud cualificado. MedigenePress S.L. recomienda consultar de forma independiente otras fuentes, así como a otros profesionales antes de confiar en la fiabilidad de un tratamiento.

En este número:

- Descubierta una ruta molecular relacionada con la resistencia al fármaco sorafenib | 5
- Variabilidad genética en la reacción al tratamiento con inmunosupresores del tipo tiopurina | 6
- El tándem formado por la observación clínica y el análisis del ADN resuelve enfermedades de difícil diagnóstico | 7
- Nueva técnica para la identificación de ADN humano | 9
- La monitorización del cáncer mediante el análisis de ADN circulante podría optimizar los tratamientos | 10
- Secuenciación del ADN para el diagnóstico de la neumonía asociada al ventilador | 12
- *Drosophila* como herramienta para identificar mutaciones responsables de enfermedades humanas raras | 13
- Una mutación en una proteína telomérica causa anemia aplásica | 15
- *TPCN2*, un nuevo gen implicado en el desarrollo de diabetes de tipo 2 | 16
- Secuenciación de Genoma Completos: ¿próxima herramienta rutinaria de diagnóstico clínico? | 17
- Nuevos genes implicados en el desarrollo de encefalopatías epilépticas | 19
- Leucemia: una batalla entre diferentes reguladores génicos | 20
- MinION: un secuenciador de bolsillo | 22
- Noticias breves | 23

En portada:



Síntesis de ADN. Imagen: ynse (flickr.com CC BY 2.0)

Departament de Genètica

CERTIFICADO EN GENÉTICA MÉDICA

4ª EDICIÓN

Título propio de la Universidad de València

Septiembre / Diciembre 2014

www.medicinagenomica.com

Características

Dirigido a: Titulados Universitarios en Medicina, Farmacia, Biología, Química, Bioquímica, Biotecnología, Enfermería o cualquier título en Ciencias de la Salud. Estudiantes de último curso de las carreras previamente indicadas.

Nº de créditos: 4,50 créditos

Horario: Jueves y viernes de 16 a 19 horas

Lugar de Impartición: Fundación Universidad-Empresa de Valencia, ADEIT

Duración: De septiembre a diciembre de 2014

Matrícula: 400 euros

(La tasa de expedición de certificados no está incluida)

Dirección

D. Manuel Pérez Alonso

Profesor Titular de Universidad. Departament de Genètica. Universitat de València.

D. Javier García Planells

Director Científico. Instituto de Medicina Genómica

Documentación a adjuntar:

Fotocopia DNI/Pasaporte

Fotocopia del título (o expediente académico)

Forma de preinscripción: en papel en ADEIT, o a través del formulario de preinscripción electrónica que se encuentra en la página: <http://postgrado.adeit-uv.es/14724090>

Preinscripción: Hasta el 15 de septiembre de 2014

Existe una versión online de este curso que comienza en octubre de 2014.

Más información sobre la versión online:

www.medicinagenomica.com

Información y solicitudes

Fundación Universidad-Empresa (ADEIT)

Plaza Virgen de la Paz, 3

46001 Valencia

Teléfono: 963 262 600

Fax: 963 262 700

E-mail: informacion@adeituv.es

www.adeit.uv.es/postgrado

Colabora:



Descubierta una ruta molecular relacionada con la resistencia al fármaco sorafenib

En la mayoría de los tumores sólidos, la aparición de resistencia a los fármacos citotóxicos o terapias moleculares está considerada como algo inevitable. Identificar las bases biológicas responsables de dicha resistencia se convierte, por tanto, en algo crítico para poder hacerle frente o plantear tratamientos complementarios o alternativos.

Utilizando el carcinoma hepático como prototipo de los tumores sólidos resistentes al tratamiento, un estudio, liderado por Lars Zenker de la Universidad de Tübingen, Alemania, ha identificado una ruta molecular implicada en la resistencia al fármaco sorafenib.

Los investigadores desarrollaron una plataforma con la que rastrear, mediante ARN de interferencia, en un modelo de ratón con carcinoma hepático, qué genes afectan a la eficacia del fármaco sorafenib, único tratamiento sistémico aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de EEUU. La técnica permitía evaluar qué genes aumentaban la sensibilidad de las células tumorales al fármaco, al ser inhibida su expresión por la unión de pequeños fragmentos de ARN complementarios al ARN mensajero del gen.

De este modo, el equipo identificó el gen *Mapk14* o *p38 α* , que codifica para un miembro de la familia de las MAP quinasas, con funciones variadas como la inhibición del ciclo celular o la inducción de senescencia, apoptosis, e incluso proliferación de células cancerosas. La inactivación, mediante ARN de interferencia, de *Mapk14* dentro del tumor aumentó la eficacia del sorafenib, al obtenerse un menor crecimiento del tumor y una mayor esperanza de vida.

Puesto que existen diferentes inhibidores farmacológicos de *Mapk14*, los investigadores decidieron testar si el tratamiento de sorafenib con inhibidores de *Mapk14* podía ser utilizado como terapia para el carcinoma hepático. Tanto en el modelo de ratón, como en líneas celulares humanas de cáncer de distinta composición genética, el tratamiento combinado del sorafenib con los inhibidores de *Mapk14* resultó altamente efectivo. El equipo analizó entonces el mecanismo por el cual la actividad de *Mapk14* estaba aso-

ciada a la aparición de resistencia y descubrió que era debido a la activación por parte de *Mapk14* de la ruta de señalización Mek-Erk y Atf2 (activating transcription factor 2). Además, los resultados obtenidos señalaron a Atf2 como biomarcador para predecir qué pacientes desarrollarán una respuesta pobre al tratamiento con sorafenib.

Puesto que la inhibición de *Mapk14* recupera la sensibilidad del tumor al sorafenib, los autores del trabajo son positivos para su inclusión en ensayos clínicos en los que los pacientes podrían recibir el tratamiento estándar con sorafenib y además analizar la utilidad del bloqueo de *Mapk14*. En la actualidad, se dispone de inhibidores específicos para *Mapk14* que no muestran toxicidad para los pacientes, lo que aumentaría su potencial para el tratamiento de pacientes en los que el carcinoma hepático se produce en situación de hígado cirrótico, o en los que la función del hígado está comprometida.

Referencia: Rudalska R, et al. *In vivo RNAi screening identifies a mechanism of sorafenib resistance in liver cancer*. Nat Med. 2014 Sep 14. doi: 10.1038/nm.3679.

Variabilidad genética en la reacción al tratamiento con inmunosupresores del tipo tiopurina

Un 4% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que son tratados con azatioprina o mercaptopurina desarrollan pancreatitis, inflamación del páncreas que puede resultar fatal. Ambos fármacos, de la familia de las tiopurinas, resultan altamente eficaces para suprimir el sistema inmune, no sólo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino, sino también para evitar el rechazo después de trasplantes de órganos sólidos o como terapia para la artritis reumatoide.

Un estudio internacional liderado por la Universidad de Exeter y la *Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust*, Reino Unido, ha identificado un marcador genético que aumenta considerablemente el riesgo a desarrollar pancreatitis tras el tratamiento con azatioprina o mercaptopurina, lo que podría contribuir a reconocer de forma temprana qué pacientes necesitan un seguimiento más preciso o necesitarán terapias alternativas.

Los investigadores llevaron a cabo un estudio de asociación del genoma completo en el que compararon las frecuencias de variantes genéticas presentes en 172 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que habían desarrollado pancreatitis tras tres meses de tratamiento con azatioprina y mercaptopurina, con las correspondientes en más de 2.000 pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, utilizados como controles.

El análisis de casi tres millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) reveló la existencia de asociación entre varios SNPs en la región génica correspondiente a los antígenos leucocitarios humanos de clase 2, con el riesgo a desarrollar pancreatitis como respuesta al tratamiento con tiopurinas. Entre los SNPs, el que mostró mayores diferencias fue el denominado rs2647087. Para este polimorfismo, los resultados indican que los pacientes heterocigotos tienen aproximadamente 2.5 veces más probabilidad de desarrollar pancreatitis y los homocigotos para el alelo de riesgo hasta 5 veces más que los individuos homocigotos para el alelo común. Esto se traduce,

como indican los autores, en que en una muestra de 1.000 pacientes, habrá 77 homocigotos para el alelo de riesgo, cada uno de los cuales tendrá una probabilidad de 17% de desarrollar pancreatitis.

“Nuestra colaboración, que incluye médicos clínicos de todo el mundo, trata de identificar pruebas que permitan a los doctores predecir qué pacientes desarrollarán efectos secundarios graves. Ahora podemos, teóricamente, identificar qué pacientes podrían tener un riesgo aumentado a desarrollar pancreatitis. Esperamos que este test pueda derivar en una herramienta o kit de análisis del ADN que también evalúe otros efectos secundarios de estos fármacos, como el daño hepático o el número de leucocitos de la sangre. Entonces podríamos ser capaces de utilizarlo para identificar a pacientes de alto riesgo y en última instancia, salvar vidas,” afirma Graham Heap, primer autor del trabajo.

Aunque esta no es la primera vez que un estudio de asociación del genoma completo permite obtener variantes genéticas de utilidad clínica frente a la respuesta adversa a tratamientos farmacológicos, sí es el primer caso en el que se utiliza para identificar variantes asociadas al desarrollo de pancreatitis como respuesta a un fármaco. El estudio, además, representa un buen ejemplo de colaboración entre personal clínico e investigadores con el objetivo común de mejorar los tratamientos para los pacientes.

Referencia:Heap GA, et al. *HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants*. Nat Genet. 2014 Sep 14. doi: 10.1038/ng.3093.

Fuente:http://www.exeter.ac.uk/news/featurednews/title_411647_en.html

El tándem formado por la observación clínica y el análisis del ADN resuelve enfermedades de difícil diagnóstico

Una vez más, la combinación de la observación clínica y las últimas tecnologías de secuenciación del ADN ha permitido identificar las causas de una enfermedad desconocida de difícil diagnóstico. El caso, seguido y resuelto por investigadores de la Universidad de Yale, EEUU, se ha publicado en *Nature Genetics*.

El estudio comienza con un paciente de tan solo una semana de edad, que presentaba síntomas de enterocolitis, con elevados niveles para los marcadores de proceso inflamatorios y sin evidencias de infección. Tras desarrollar problemas respiratorios y hemorragias en pulmones, intestino y cerebro, el paciente falleció sin haber podido determinar las causas de su enfermedad.

Dos días después del funeral, el padre del niño, Erik Drewniak, era hospitalizado con los mismos síntomas. Descartada la posibilidad de un agente infeccioso y tras conocer el historial médico del padre, con recurrentes episodios de fiebre y una hospitalización en la infancia con los mismos síntomas que había presentado su hijo, los médicos se plantearon si la causa de la misteriosa enfermedad sería la misma que la del niño fallecido.

En primer lugar, los investigadores estudiaron la presencia de síntomas en otros miembros de la familia. Ambos antecesores de Erik Drewniak eran sanos y no habían tenido ningún problema de salud similar. Sin embargo, su otro hijo, medio hermano del bebé fallecido, ya había presentado episodios



Un investigador prepara una muestra para la extracción de ADN. Imagen: Instituto de Alergias y Enfermedades Infecciosas, *National Institute of Health*, EEUU)

febriles y signos de inflamación crónica. La posibilidad de una enfermedad genética ya se había planteado durante la hospitalización del niño fallecido, lo que había llevado a la obtención de su ADN y la secuenciación de su exoma (parte del genoma que codifica para proteínas) y el de sus padres. Comparando el exoma del padre y del niño, los investigadores identificaron variantes genéticas no presentes en las bases de datos. Una de ellas provocaba un cambio de aminoácido en la proteína codificada por el gen *NLR4* (*NLR family, CARD domain containing 4*), la cual forma parte del complejo del inflamasoma, responsable de la activación de los procesos inflamatorios en el sistema inmune innato. Dicha mutación no había sido heredada de los padres de Erik, sino que era “*de novo*”, es decir, se había producido en una de las células germinales de los padres o en el embrión. Posteriormente, Erik la había transmitido a sus hijos.

Diferentes análisis funcionales y bioquímicos confirmaron la variante como responsable de activar los mecanismos inflamatorios en ausencia de una infección, lo que permitió a los investigadores diseñar un

tratamiento adecuado. “Este es un magnífico ejemplo de lo que puede hacerse en Yale, combinando la observación clínica incisiva con la secuenciación del genoma, y análisis computacional y bioquímico,” indica Richard Lifton, uno de los codirectores del trabajo.

Barbara I. Kazmierczak, también codirectora del estudio, reconoce la tragedia de no poder salvar al bebé, pero afirma que gracias a que su enfermedad se pudo diagnosticar al padre y a su otro hermano. Además, puesto que existe un inhibidor de la cascada inflamatoria causada por la mutación, los resultados tienen implicaciones terapéuticas para otros pacientes que presenten esta enfermedad rara.

Referencia: Romberg N, et al. *Mutation of NLR4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation*. Nat Genet. 2014 Sep 14. doi: 10.1038/ng.3066.

Fuente: <http://news.yale.edu/2014/09/14/infant-s-mysterious-death-leads-discovery-family-disease>

instituto de medicina genómica
imegen

Diagnóstico Genético
Tu laboratorio de referencia

El Instituto de Medicina Genómica tiene como misión mejorar la salud y calidad de vida de las personas proporcionando estudios genéticos con valor diagnóstico, pronóstico y preventivo

¿Qué nos hace singulares?

- Diagnosticamos más de 1.000 genes
- Resolvemos 2.500 casos clínicos al año
- Exportamos servicios a 15 países
- Ponemos a punto 20 nuevos diagnósticos cada mes

Si quieres saber más acerca de las enfermedades genéticas, visita nuestra web o síguenos en Facebook

www.imegen.es

Nueva técnica para la identificación de ADN humano

La identificación por medio de técnicas de ADN de un individuo concreto es un paso crítico en el área de la medicina forense, la determinación de paternidad o la detección de recurrencia en casos de trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas. En todos estos casos, el método habitual de identificación mediante pruebas de ADN consiste en el análisis de repeticiones en tándem cortas, que se distribuyen por todo el genoma y presentan gran variabilidad entre individuos. La utilización combinada de varios de estos marcadores permite diferenciar entre individuos de forma consistente. Otro método es la utilización de polimorfismos de un único nucleótido (SNPs), aunque, en este caso, la información obtenida es menor, debido a su menor variabilidad entre individuos.

Un equipo de la Universidad John Hopkins, EEUU, ha desarrollado una estrategia para detectar ADN específico en situaciones en las que dicho ADN está incluido en una muestra mayor. La idea base es analizar bloques de SNPs, denominados haplotipos, en lugar de marcadores simples. En estos bloques, los SNPs se encuentran localizados tan cerca que se heredan de forma conjunta. Esta aproximación, permite aumentar la variabilidad entre individuos debido a analizarse múltiples SNPs y minimiza la posibilidad de errores al analizarlos en bloque.

Los investigadores analizaron la variabilidad del genoma humano y detectaron diferentes regiones susceptibles de ser analizadas mediante la utilización de haplotipos. Como prueba de concepto, utilizaron el locus génico correspondiente a los antígenos leucocitarios humanos, debido a su conocido grado de polimorfismo y a que es una región génica utilizada para seleccionar a los donantes de médula. Dentro del locus, el equipo identificó bloques de alta densidad de SNPs flanqueados por ADN no polimórfico y desarrolló una prueba basada en la amplificación por PCR y secuenciación de última generación para analizar un bloque de 18 SNPs. Mediante diluciones de células con diferente haplotipo, la técnica mostró

tener capacidad para detectar una muestra de ADN con un límite de detección del 0.01%. Además, también permitió identificar el ADN del paciente en diferentes casos de trasplante de células hematopoyéticas en el que el donante presenta una combinación diferente de los SNPs en el haplotipo respecto al paciente. Esta aplicación en particular tiene especial relevancia ya que podría utilizarse para analizar la sangre de pacientes que han recibido trasplantes hematopoyéticos, como un sistema temprano para detectar la posible recurrencia de la leucemia. En la actualidad, el método de repeticiones cortas en tándem no es lo suficientemente sensible como para detectar ADN que indique la reaparición de las células del paciente.

James Eshleman, director del trabajo, indica que si fueran capaces de desarrollar el test para su uso comercial, se podrían evitar también las biopsias invasivas de los pacientes con trasplante de órganos sólidos cuando hay sospecha de rechazo.

Otras aplicaciones de la prueba basada en haplotipos podrían ser la identificación de la presencia de ADN de un sospechoso concreto en muestras que presentan mezcla de ADNs, o como etiqueta identificativa de pacientes, evitando así confusiones en pacientes con nombres similares.

Referencia: Debeljak M, et al. *Haplotype counting by next-generation sequencing for ultrasensitive human DNA detection*. J Mol Diagn. 2014 Sep;16(5):495-503. doi: 10.1016/j.jmoldx.2014.04.003.

Fuente: http://www.eurekalert.org/pub_releases/2014-09/jhm-rdiog1514.php

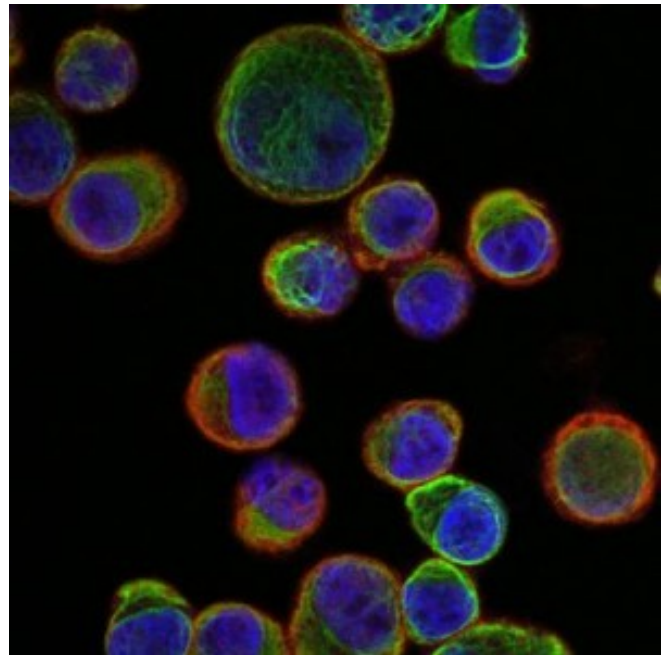
La monitorización del cáncer mediante el análisis de ADN circulante podría optimizar los tratamientos

El cáncer no es una enfermedad estática sino que conforme va creciendo evoluciona. Así, desde su origen, las células cancerígenas sufren mutaciones y reorganizaciones cromosómicas que les permiten adquirir características que favorecen su expansión, crecimiento o migración y que pueden derivar en comportamientos clínicos variables, además de poder posibilitar la aparición de resistencia a los tratamientos. Como consecuencia, el análisis de una biopsia en un determinado momento, ofrece una información limitada por el tiempo en el que la población de células cancerígenas sufrirá nuevos cambios y tratamientos que resultan efectivos en un momento específico, pueden llegar a resultar perjudiciales en otro.

Tomando como base el cáncer de próstata, un estudio del Instituto de Investigación del Cáncer en Londres, *The Royal Marsden NHS Foundation Trust* y la Universidad de Trento en Italia, plantea que la monitorización de la dinámica clonal de un tumor, mediante biopsias secuenciales y análisis del ADN circulante podría permitir la optimización de los tratamientos y el seguimiento del cáncer de próstata metastásico además de desvelar cómo algunos tratamientos para el cáncer pueden en realidad favorecer la supervivencia de las células tumorales más dañinas.

A partir de biopsias y del análisis de ADN circulante (ADN procedente de un tumor presente en la sangre), los investigadores identificaron y monitorizaron la aparición de poblaciones clonales de células que presentaban las alteraciones cromosómicas más frecuentes en el cáncer de próstata (concretamente, poblaciones de células cancerosas que hubieran perdido las regiones 21q22, 8p21 y/o 10q23), en diferentes estadios y en diferentes lugares de metástasis, en 16 pacientes con cáncer de próstata.

Los resultados indican que el cáncer de próstata letal



Células tumorales circulantes. Imagen: Universidad de Granada

contiene una mezcla de poblaciones clonales independientes, con diferentes aberraciones cromosómicas y diferente capacidad para sobrevivir al tratamiento, que además, se modifica con el tiempo. Al igual que sucede durante la evolución de las especies, la acción de presión selectiva, bajo la forma de respuesta o no al tratamiento, puede repercutir en la aparición de poblaciones clonales de células cancerosas activadas por los fármacos. Por ejemplo, Gerhardt Attard, uno de los directores del trabajo, indica que el tratamiento con esteroides, que suele ser efectivo inicialmente, comenzó a activar mutaciones dañinas y coincidió con la nueva progresión del cáncer en pacientes con cáncer de próstata avanzada. Ante este panorama, la monitorización detallada de la evolución del cáncer en cada paciente se presenta como la forma más efectiva de detectar las mutaciones más peligrosas a tiempo de modificar el tratamiento. "Nuestros resultados introducen un nuevo paradigma para la atención de pacientes con cáncer de próstata avanzado. En el futuro, esperamos moni-

torizar de forma rutinaria las mutaciones genéticas en los pacientes con enfermedad avanzada mediante un simple test de sangre, lo que permitiría parar el tratamiento cuando se convierten en promotoras de la enfermedad y seleccionar el siguiente mejor tratamiento,” comenta Gerhardt Attard.

En el estudio, los datos evidencian que el análisis del ADN circulante, técnica mucho menos invasiva y más barata que las biopsias, proporciona una imagen precisa de la evolución del cáncer en los pacientes individuales por lo que la secuenciación de este ADN se presenta como la técnica más adecuada para monitorizar el avance del cáncer.

El doctor Matthew Hobbs, director de investigación en la organización *Prostate Cancer UK* resalta la importancia del estudio en cuanto a la posibilidad de monitorizar los cambios que tienen lugar durante el tratamiento y determinar cuándo un fármaco deja de ser efectivo, pero recuerda también que, aunque la eficacia de la metodología está clara, se trata de un estudio preliminar y que aquellos pacientes que están tomando medicación para el cáncer de próstata avanzado no deberían de parar el tratamiento, sino consultar a los especialistas en caso de dudas.

Referencia: Carreira et al. Tumor *clone dynamics in lethal prostate cancer*. *Sci Transl Med*. 2014. 17 September. Vol. 6, Issue 254. Doi: 10.1126/scitranslmed.3009448

Fuente:http://www.eurekalert.org/pub_releases/2014-09/iocr-btc091614.php

Secuenciación del ADN para el diagnóstico de la neumonía asociada al ventilador

La neumonía asociada a ventilador, o infección de los pulmones en un paciente con ventilación mecánica, constituye la principal complicación hospitalaria en los servicios de medicina intensiva, lo que la convierte en un problema de importante repercusión tanto clínica, puesto que puede ser letal, como económica, ya que incrementa los costes de los cuidados médicos. El inicio del tratamiento con antibióticos dentro de las primeras 48 horas desde el diagnóstico disminuye la mortalidad asociada a la neumonía asociada al ventilador. Debido a esta razón, normalmente se inicia el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, mientras se esperan los resultados de los cultivos microbianos destinados a identificar al agente concreto. Sin embargo, la utilización de antibióticos de amplio espectro puede derivar en efectos secundarios o en la aparición de resistencias y el diagnóstico basado en cultivos microbianos está limitado por la dificultad de obtener muestras adecuadas o de hacer crecer a los patógenos responsables *in vitro*. Por lo tanto, plantear nuevos métodos de diagnóstico de los agentes microbianos causantes de la infección, es una necesidad emergente.

Un estudio de la Universidad George Washington en EEUU, aborda una nueva aproximación al diagnóstico de neumonía asociada a ventilador, basada en la identificación de los patógenos mediante la secuenciación del ADN.

Los investigadores obtuvieron muestras de aspirados de la tráquea de pacientes intubados, extrajeron el ADN bacteriano a partir de ellas y amplificaron mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) la región correspondiente al ARN ribosómico 16S. Este fragmento es utilizado de forma habitual en microbiología médica, puesto que tiene regiones altamente conservadas que permiten su amplificación de forma universal, así como regiones hipervariables, útiles para identificar bacterias. A continuación, secuenciaron los fragmentos de ADN amplificados y compararon los resultados con las bases de datos de especies

de bacterias para caracterizar las poblaciones bacterianas que residen en pacientes intubados con sospecha de neumonía asociada a ventilador.

El equipo pudo aislar ADN bacteriano a partir del 72% de los pacientes de los que pudieron analizar el 44%. Además un 85% de las muestras para las que disponían de datos de secuenciación y datos del cultivo microbiano mostraron resultados coincidentes para la identificación de bacterias. Los resultados indican también, que a pesar de que usualmente se considera como responsable a un único agente infeccioso, en las muestras de infecciones pulmonares analizadas se encontraron, como en cualquier otro microbioma, una o dos bacterias dominantes y otras especies acompañantes que podrían modular el crecimiento, virulencia, resistencia a antibióticos u otros factores.

Los autores reconocen que la metodología necesita ser optimizada, no obstante, el análisis de ADN bacteriano extraído de muestras de aspirados mediante la aplicación de técnicas de secuenciación se presenta como una alternativa potente a la utilización de cultivos microbianos.

“Mediante esta tecnología los médicos del futuro deberían de ser capaces de llevar a cabo un diagnóstico más preciso de la causa de la neumonía y diseñar una terapia concordante,” afirma Marc Siegel, uno de los autores.

Referencia: Toma I, et al. *Single-Molecule Long Read 16S Sequencing to Characterize the Lung Microbiome from Mechanically Ventilated Patients with Suspected Pneumonia*. J Clin Microbiol. 2014 Aug 20. pii: JCM.01678-14.

Fuente: <http://smhs.gwu.edu/news/interdisciplinary-research-team-finds-method-more-precise-diagnosis-pneumonia>

Drosophila como herramienta para identificar mutaciones responsables de enfermedades humanas raras

Drosophila melanogaster, comúnmente conocida como “la mosca de la fruta”, constituye uno de los principales animales modelo en el estudio de las enfermedades humanas. Durante los últimos años, la existencia de numerosos genes que realizan funciones paralelas en la mosca y el ser humano, ha permitido la identificación de genes responsables de rutas metabólicas del desarrollo o genes importantes para el sistema nervioso.

En la actualidad, la combinación del análisis genómico de *Drosophila* con la información del genoma humano se presenta como una herramienta de gran potencial, ya que se podrían rastrear mutaciones que tienen un efecto patológico sobre el sistema de interés (por ejemplo, el sistema nervioso) en la mosca y posteriormente determinar si los genes que contienen dichas mutaciones tienen genes homólogos en el ser humano y, lo que es más importante, si mutaciones en esos genes humanos son responsables de causar enfermedades humanas.

Un trabajo del *Baylor College of Medicine*, dirigido por Michael T Wangler y Hugo J Bellen, utiliza esta aproximación y combina rastreos de mutaciones

asociadas a funciones del sistema nervioso en mosca con información genómica de pacientes con enfermedades no resueltas, logrando identificar mutaciones responsables de la enfermedad en seis de las familias analizadas.

Los investigadores llevaron a cabo una mutagénesis química inducida, que permitió la obtención de casi 6.000 líneas de *Drosophila* con mutaciones letales recesivas en el cromosoma X. A continuación, analizaron dichas líneas para identificar cuáles contenían mutaciones que afectarían al desarrollo, función y mantenimiento del sistema nervioso. Mediante técnicas genéticas y de secuenciación del genoma completo, pudieron aislar más de 600 mutaciones, localizadas en 165 genes.

“Normalmente, mapear mutaciones inducidas químicamente es cómo buscar una aguja en un pajar y es la principal barrera en el mapeo de mutaciones obtenidas de rastreos en mosca a gran escala,” indica Hugo Bellen, uno de los codirectores del trabajo. “Combinar un mapeo más burdo con la secuenciación del genoma completo facilita enormemente el esfuerzo.”



Drosophila melanogaster. Imagen: National Institute of General Medical Sciences, EEUU

Al cruzar la información de los genes identificados con las bases de datos de información genómica humana, el equipo observó que un 93% de los genes de mosca encontrados tenían genes homólogos humanos, y que los genes humanos homólogos de 48 de los genes de la mosca identificados estaban asociados con enfermedades humanas. Estos resultados señalaron la eficacia del rastreo, al indicar que los genes obtenidos en el rastreo están conservados y que muchos de sus homólogos están implicados en enfermedades. "Fue asombroso ver cómo la información biológica y genómica obtenida de las moscas pudo ser empleada para identificar lesiones moleculares responsables de desórdenes genéticos," afirma Manish Jaiswal uno de los autores del trabajo.

El siguiente paso de los investigadores fue combinar la información obtenida en *Drosophila* con bases de datos de secuenciación de exomas (fracción del genoma que se traduce en proteínas) de pacientes con enfermedades mendelianas no diagnosticadas, para los que no se conoce la causa genética exacta. De este modo identificaron y confirmaron las mutaciones responsables de las enfermedades de seis familias, localizadas en tres genes diferentes: mutaciones en el gen *DNM2* (identificado a través de su homólogo *Drosophila shibire*) son responsables de la enfermedad Charcot-Marie-Tooth; el análisis de uno de los homólogos humanos de *Drosophila ocelliless* llevó a la identificación del gen *CRX* como responsable de tres casos de maculopatía en ojo de buey; y mutaciones en el gen *ANKLE2* (homólogo de *dANKle2*) causan un tipo de microcefalia. Otras mutaciones están siendo confirmadas en la actualidad.

"Ahora sabemos que muchos genes esenciales para la viabilidad de las moscas están asociados a enfermedades humanas, especialmente genes de la mosca que tienen múltiples homólogos humanos," añade Shinya Yamamoto, también autor del trabajo.

"Inicialmente, cuando un grupo de nosotros nos reunimos para discutir la posibilidad de fusionar la información genómica humana y la de *Drosophila*, pudimos sentir la emoción palpable de hacer algo que no había sido posible antes," comenta Michael T Wangler.

Los resultados indican, no sólo que la aproximación

es posible, sino que el potencial de combinar la información genética y las prestaciones de una conocida especie modelo como es *Drosophila melanogaster* con información genómica referente a pacientes humanos, es muy elevado y podría contribuir al diagnóstico de más enfermedades genéticas.

Referencia: Yamamoto S, et al. *A Drosophila genetic resource of mutants to study mechanisms underlying human genetic diseases*. Cell. 2014 Sep 25;159(1):200-14. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.002.

Fuente: <https://www.bcm.edu/news/genetics/fly-genetics-human-neurological-disease-genes>

Una mutación en una proteína telomérica causa anemia aplásica

Un equipo internacional de investigadores, liderado por el *Children's Hospital of Philadelphia*, EEUU, ha identificado una mutación responsable de causar anemia aplásica, desorden de la sangre caracterizado por la deficiencia de los tres tipos celulares sanguíneos, como consecuencia de la incapacidad de las células hematopoyéticas de la médula ósea de producirlas.

El grupo de investigación analizó el exoma, o parte codificante del genoma, de una familia de tres generaciones con anemia aplásica y otros desórdenes hematopoyéticos, e identificó una mutación en el gen *ACD* (*adrenocortical dysplasia homolog, mouse*), que codifica para la proteína TPP1, que se transmitía con la enfermedad. Todos los miembros de la familia afectados contenían la mutación y los no afectados carecían de ella.

Los investigadores observaron también que todos los miembros de la familia con la mutación presentaban telómeros más cortos de lo normal. Los telómeros constituyen estructuras localizadas en los extremos de los cromosomas que mantienen su integridad. TPP1 es una proteína de unión a los telómeros necesaria para su correcto funcionamiento, que media el acceso de la telomerasa al telómero. Estudios funcionales con la proteína mutante resultaron que, aunque la TPP1 mutante es capaz de localizarse en el telómero, no recluta el complejo telomerasa hacia el mismo, imposibilitando su función y evitando que se mantenga la longitud de los telómeros. Sin esta actividad, las células madre sanguíneas pierden su integridad estructural y mueren, lo que da lugar a un fallo de la médula ósea y a anemia aplásica.

Hakon Hakonarson, director del Centro de Genómica Aplicada del *Children's Hospital of Philadelphia* y codirector del trabajo, indica que la mejora en la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a la anemia aplásica presentada en la familia de estudio podría apuntar hacia nuevas aproxima-

ciones terapéuticas para éste y otros desórdenes similares. Por ejemplo, los investigadores podrían identificar otras opciones para reclutar a la telomerasa en los telómeros y así recuperar su función protectora.

Referencia: Guo Y, et al. *Inherited bone marrow failure associated with germline mutation of ACD, the gene encoding telomere protein TPP1*. Blood. 2014 Sep 9. pii:blood-2014-08-596445.

Fuente: http://www.eurekalert.org/pub_releases/2014-09/chop-gmdog2314.php

TPCN2, un nuevo gen implicado en el desarrollo de diabetes de tipo 2

A pesar de que más de 60 genes se han asociado a la diabetes de tipo 2 y más de 50 a otras características metabólicas asociadas con la enfermedad, la contribución de los mismos sobre la heredabilidad es pequeña, lo que apunta hacia un mayor número de genes implicados.

Utilizando un modelo en rata y evaluando los resultados en ratón y humanos, investigadores de la Universidad de Wisconsin han identificado un nuevo gen, *Tpcn2* (*two pore segment channel 2*), como responsable de algunos de los rasgos propios de la diabetes de tipo 2, como la alteración de los niveles de glucosa o insulina en sangre, en ayunas.

El equipo, dirigido por Leah Solberg Woods, había aislado previamente una región cromosómica asociada a los niveles de glucosa en sangre en ayunas, en rata. En el reciente trabajo, publicado en *Genetics*, los investigadores llevaron a cabo análisis de expresión en el hígado y secuenciación de última generación para evaluar los genes candidatos localizados en la región cromosómica. El gen *Tpcn2* fue el único gen expresado de forma diferencial entre ratas con intolerancia a la glucosa y ratas con metabolismo normal.

Los investigadores comprobaron también que ratones knockout que carecían del gen *Tpcn2* mostraban una disminución de los niveles de glucosa en ayunas, comparados con los ratones normales.

Por último, para determinar si *Tpcn2* interviene en el desarrollo de la diabetes en humanos, los investigadores analizaron 14 SNPs distribuidos a lo largo del gen *TPCN2* en relación al metabolismo de la glucosa y encontraron que 4 de ellos mostraban asociación a los niveles de insulina en ayunas. Desafortunadamente, al realizar la corrección por test múltiples, únicamente dos permanecieron marginalmente significativos.

El análisis en las tres especies apunta a *TPCN2* como

un gen a tener en cuenta en el desarrollo de la diabetes de tipo 2. *TPCN2* codifica para un canal de calcio localizado en los lisosomas, vesículas celulares encargadas de llevar a cabo la digestión celular, que podrían estar relacionados con la señalización de la insulina a través de su interacción con el agente NAADP.

Los investigadores indican que los objetivos de cara al futuro se centran en identificar la o las variantes del gen que causan la alteración de los niveles de glucosa así como en investigar el posible papel de otros genes de la región cromosómica.

Referencia: Tsaih SW, et al. *Identification of a novel gene for diabetic traits in rats, mice, and humans*. *Genetics*. 2014 Sep;198(1):17-29. doi: 10.1534/genetics.114.162982.

Fuente: <http://www.mcw.edu/Releases/News-Releases/Researchers-discover-new-gene-responsible-for-traits-involved-in-diabetes.htm>

Secuenciación de Genoma Completos: ¿próxima herramienta rutinaria de diagnóstico clínico?

En la actualidad existen más de 3.500 enfermedades descritas causadas por alteraciones en un único gen, también denominadas monogénicas. No obstante, la heterogeneidad clínica, fenómeno por el cual se presentan diferentes manifestaciones para una determinada enfermedad y la heterogeneidad genética, por la que mutaciones en diferentes genes son responsables de la misma enfermedad, dificultan la utilización de pruebas clínicas rutinarias para su diagnóstico.

En el caso de los recién nacidos, las limitaciones son mayores puesto que, aunque la mayoría de las enfermedades monogénicas mencionadas comienzan a manifestarse durante los primeros 28 días de vida, algunos de los síntomas pueden pasar desapercibidos, o en aquellos casos con síntomas severos, éstos no son suficientes para determinar las causas genéticas.

En este contexto, la secuenciación del genoma completo se convierte en una poderosa herramienta de diagnóstico, debido a su capacidad para identificar

mutaciones patogénicas a través del análisis detallado del genoma del paciente, o de la comparación de su genoma con el de sus padres. Los precios de la secuenciación de un genoma han bajado durante los últimos años, haciendo cada vez más atractiva su incorporación en la práctica clínica. Dos únicas barreras han permanecido: el tiempo necesario para obtener los resultados, factor crítico en casos muy graves o cuando existe un tiempo límite para poder administrar un tratamiento, y la formación en genética y genómica necesaria para interpretar la ingente cantidad de datos genómicos generados tras la secuenciación.

Investigadores del *Children's Mercy Hospital*, EEUU, dirigidos por Stephen Kingsmore, desarrollaron en 2012 un protocolo para identificar mutaciones relevantes en el genoma de niños ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos y poder llevar a cabo un diagnóstico molecular en el plazo de 50 horas. El protocolo estaba diseñado especialmente para médicos que no habían recibido formación genética, de



Imagen: DNA synthesis by ynse (flickr.com CC BY 2.0)

forma que para solicitar una prueba genética, los médicos disponían de un programa (SSAGA, de Análisis del Genoma Asistido por Síntomas y Signos, en sus siglas en inglés) en el que podían introducir los síntomas observados. El programa evaluaba qué genes son los mejores candidatos para causar la enfermedad y, una vez obtenido el genoma del paciente, se daba prioridad a las mutaciones en dichos genes. Desde entonces, el grupo de Kingsmore ha secuenciado el genoma de 44 niños enfermos, 28 de los cuales recibieron un diagnóstico y de los que aproximadamente la mitad pudo recibir un tratamiento acorde a su condición.

A partir de octubre el *Children's Mercy Hospital* iniciará un proyecto destinado a secuenciar los genomas de cientos de niños para evaluar la viabilidad y los aspectos éticos de este procedimiento, que podría convertirse en el algo rutinario para el diagnóstico de enfermedades en recién nacidos. El proyecto comparará la eficacia de la secuenciación del genoma en comparación con las pruebas genéticas y metabólicas convencionales. Además, dada la preocupación sobre el poder de la información genómica, y los aspectos éticos asociados, como la comunicación de información relevante pero no relacionada con el diagnóstico, el proyecto también incluirá un comité ético y la información genética se almacenará de forma anónima en bases de datos seguras.

La secuenciación del genoma completo de pacientes con enfermedades de difícil diagnóstico promete, y de hecho ya lo ha conseguido, a través de numerosos ejemplos, mejorar la capacidad diagnóstica en la práctica clínica. Muchos centros médicos de EEUU ya se plantean su implementación en el próximo año. Entre ellos, el *Children's Mercy Hospital* ya planea ofrecer la secuenciación rutinaria en su unidad de cuidados intensivos a finales de año. La pregunta de obligado planteamiento es quién asumirá los costes de la aplicación de esta tecnología. Kingsmore estimaba en 2012 que en esos momentos secuenciar y analizar el genoma de un niño suponía un gasto de más de 10.000 euros, precio considerablemente alejado del objetivo ideal de los científicos, de 800 eu-

ros por genoma. En la actualidad el precio se ha reducido a más de la mitad, sin embargo, rebajar los costes sigue siendo una de las principales metas de los investigadores.

Por último, pese a la utilidad de poder disponer de un programa que no necesita que sus usuarios hayan sido formados en el campo de la genética y genómica, para analizar e interpretar los resultados de la secuenciación, conviene recordar y resaltar que la formación en genética médica va más allá de la interpretación de datos genómicos para establecer un diagnóstico, y también es vital para decidir si es necesario llevar a cabo el test, o aconsejar y asesorar a la familia sobre las implicaciones que conlleva una enfermedad hereditaria.

Referencias:

- Baker, M. *Rapid test pinpoints newborns' genetic diseases in days*. Nature. 2012. October 03. doi:10.1038/nature.2012.11527
- Reardon, S. *Fast genetic sequencing saves newborn lives*. Nature. 2014. September 30. doi:10.1038/514013a
- Saunders CJ, et al. *Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units*. Sci Transl Med. 2012 Oct3;4(154):154ra135. doi:10.1126/scitranslmed.3004041.

Nuevos genes implicados en el desarrollo de encefalopatías epilépticas

Las encefalopatías epilépticas engloban diferentes síndromes epilépticos severos caracterizados por diferentes factores como la edad de inicio el tipo de convulsiones. Aunque las bases genéticas de este desorden no han sido completamente descritas, estudios previos indican que un número significativo de casos son debidos a la aparición de mutaciones de novo, mutaciones presentes en el genoma de los pacientes pero ausentes en el de sus padres.

Un extenso estudio internacional, publicado en *The American Journal of Human Genetics* ha realizado una búsqueda exhaustiva de mutaciones de novo en niños con encefalopatía epiléptica clásica e identificado nuevas mutaciones responsables de la patología, además de confirmar la participación del gen *DNM1* (*dynamina 1*).

Para identificar las mutaciones de novo los investigadores utilizaron un método de análisis basado en la comparación de los exomas, parte del genoma que codifica proteínas, de los pacientes con los de sus padres. En total analizaron 356 tríos, procedentes de dos consorcios internacionales: el consorcio norteamericano Epi4K/EPGP y el consorcio europeo EuroEPINOMICS. Tras el análisis de todas las mutaciones de novo identificadas en los pacientes, y descartadas aquellas con poca probabilidad de causar la enfermedad, el equipo identificó mutaciones responsables de un 12% de los niños analizados. Entre los genes con mutaciones los investigadores confirmaron seis genes previamente asociados a la epilepsia, además de proporcionar evidencias para otros tres nuevos genes.

“Obtuvimos aquellos genes que presentan un mayor número de mutaciones en pacientes con epilepsia de lo que se esperaría por azar,” comenta Ingo Helbig, uno de los autores. “Esperamos que estos genes nos digan algo más sobre los mecanismos responsables de la enfermedad y cómo podemos utilizarlos

para el desarrollo de nuevos tratamientos.”

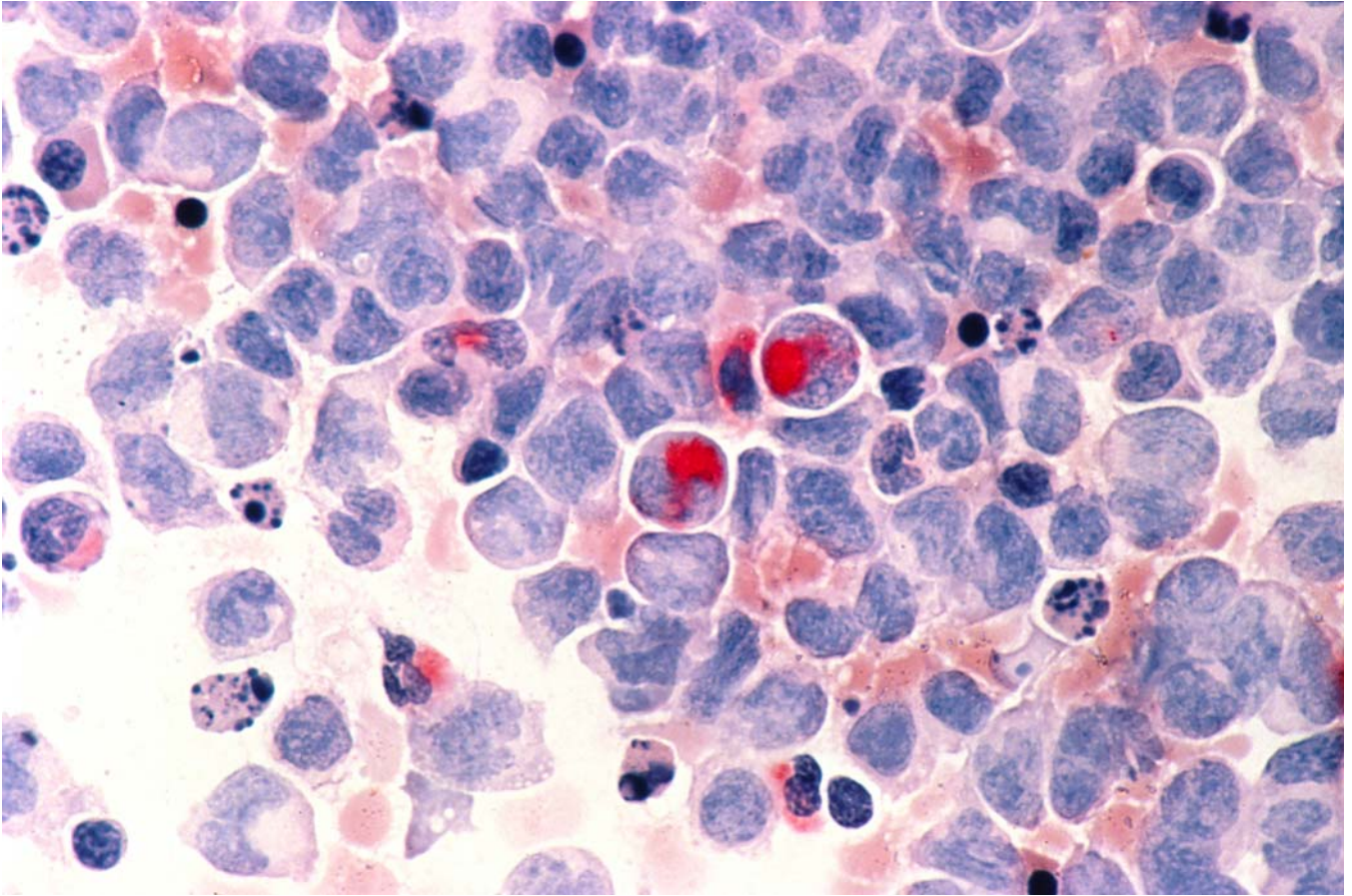
El equipo encontró que el conjunto de genes identificados estaba enriquecido con genes relacionados con la sinapsis, conexión entre células nerviosas mediante las que se comunican entre ellas. Entre estos genes destacó el gen *DNM1*, que codifica para la Dinamina 1, proteína localizada en la terminal presináptica y esencial durante los procesos de elevada actividad sináptica. La expresión de *DNM1* aumenta durante el desarrollo, especialmente en la formación de sinapsis y neuritas y ratones homocigotos para mutaciones en el gen presentan ataxia y convulsiones severas, apoyando el papel de la proteína en el desarrollo de encefalopatía epiléptica en humanos.

Los resultados obtenidos en el trabajo no sólo confirman y aportan genes implicados en el desarrollo de la encefalopatía epiléptica, sino que demuestran la utilidad de rastrear mutaciones *de novo* para identificar genes implicados en la patología.

Referencia: EuroEPINOMICS-RES Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project; Epi4K Consortium. *De Novo Mutations in Synaptic Transmission Genes Including DNM1 Cause Epileptic Encephalopathies*. *Am J Hum Genet*. 2014 Sep 24. pii: S0002-9297(14)00383-8. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.08.013.

Fuente: <http://www.newswise.com/articles/large-international-study-pinpoints-synapse-genes-with-major-roles-in-severe-childhood-epilepsies>

Leucemia: una batalla entre diferentes reguladores génicos



Células humanas con leucemia mieloide aguda. Imagen: Laboratorio del Dr. Lance Liotta. *National Cancer Institute, NCI Visuals Online*

La hematopoyesis o formación y maduración de los tipos celulares sanguíneos, es un proceso de diferenciación jerárquico plenamente caracterizado, en el que participan diferentes programas de expresión génica que confieren a las poblaciones celulares una identidad característica y única. En el cáncer, sin embargo, la diferenciación celular se ve alterada, lo que lleva a las células a adoptar una identidad maligna.

Utilizando como modelo un subtipo de leucemia mieloide aguda, un trabajo de la Universidad de Birmingham y de la Universidad de Newcastle, Reino Unido, aborda por qué las células leucémicas no se desarrollan en células sanguíneas normales.

En el estudio, los investigadores utilizaron una línea celular con una translocación cromosómica que afectaba

a los cromosomas 8 y 21, presente en aproximadamente un 10% de las leucemias mieloides agudas. Esta reorganización cromosómica genera una proteína de fusión oncogénica, RUNX1/ETO, cuya función de regulador de la expresión difiere sustancialmente de las proteínas RUNX1 y ETO originales. Estudios previos indicaban que la proteína de fusión se asocia con múltiples factores involucrados en la regulación de genes de la célula madre hematopoyética, sin embargo su papel en la maduración de estas células y los mecanismos por los que se convierten en células leucémicas, no eran conocidos.

A través del análisis de los perfiles de expresión y de la interacción con el ADN de las proteínas normales o la proteína de fusión, los investigadores observaron

que la proteína de fusión y la proteína RUNX1 regulan a los mismos genes, pero difieren en los activadores o represores que reclutan para llevar a cabo su función. Como consecuencia, RUNX1 y la proteína de fusión RUNX1/ETO compiten por los mismos lugares del genoma. Dada la oposición de sus funciones, esto crea un desequilibrio en la regulación génica que desemboca en la alteración del desarrollo de las células hematopoyéticas.

“Lo que sucede en la célula leucémica es fundamentalmente una batalla entre los dos reguladores por la supremacía, y el mutante gana la mayor parte del tiempo,” indica Constanze Bonifer, profesora de la Universidad de Birmingham y codirectora del trabajo. “La situación es agravada por el regulador normal, que intenta compensar la derrota y que, con eso cambia la respuesta de genes que de otra forma no se verían alterados por el regulador anormal. De forma simple, el resultado es un embrollo. Las células se confunden y no se pueden desarrollar en células sanguíneas maduras.”

Los investigadores se plantearon entonces si eliminando la proteína de fusión se recuperaría el programa de expresión normal. En efecto, la supresión de RUNX1/ETO provoca una redistribución de los complejos de los factores de transcripción y recupera la red transcripcional de forma que las células puede diferenciarse de forma normal. Este mecanismo tiene especial interés para el desarrollo de terapias potenciales para combatir la leucemia.

“Un regulador aberrante reprograma miles de genes. Si utilizarlo como diana revierte los cambios que provoca en la línea celular, entonces, en última instancia apuntaría a nuevas vías hacia un tratamiento preciso de la leucemia,” indica Olaf Heidenreich, profesor de la Universidad de Newcastle y también codirector del trabajo. “Sabiendo que la línea de producción puede ser restaurada a una función normal nos da una esperanza real. Por supuesto que es mucho más sencillo de conseguir en el laboratorio que en el cuerpo humano. Pero ahora que sabemos cómo funciona, podemos suministrar inhibidores a los reguladores mutados. Crear uno que

funcione es el siguiente paso que tenemos que conseguir.”

Referencia: Ptasinska A, et al. Identification of a Dynamic Core Transcriptional Network in t(8;21) AML that Regulates Differentiation Block and Self-Renewal. Cell Rep. 2014 Sep 17. pii: S2211-1247(14)00687-1. doi:10.1016/j.celrep.2014.08.024.

Fuente: <http://www.birmingham.ac.uk/news/latest/2014/09/The-war-on-leukaemia-19-09-14.aspx>

MinION: un secuenciador de bolsillo

Con el objetivo de simplificar al máximo la preparación de muestras y los protocolos de secuenciación, la empresa británica *Oxford Nanopore Technologies* ha desarrollado MinION, un dispositivo secuenciador del tamaño de un mechero, largamente esperado (y deseado) por la comunidad científica.

MinION utiliza la tecnología de secuenciación mediante nanoporos, mediante la cual se analiza el ADN de forma directa al empujarlo a través de un poro suspendido en una membrana. Los nucleótidos o letras que componen el ADN se diferencian debido a los cambios de corriente eléctrica que se producen durante su paso por la membrana. La energía necesaria para su funcionamiento se extrae de un puerto USB del ordenador al que está conectado y además dispone de su propio programa de análisis. El sistema está diseñado para detectar muestras complejas como sangre o plasma y se puede adaptar para secuenciar ADN, ARN, detectar proteínas y otras técnicas basadas en la detección por nanoporos.

MinION, que ha necesitado 10 años para su desarrollo y optimización, en medio de una gran expectativa, no está todavía a la venta, aunque desde mayo, numerosos laboratorios han sido invitados a probarlo y han recibido, via FedEx, en un simple paquete, el dispositivo. *Oxford Nanopore Technologies* anima a sus primeros usuarios a explorar la utilidad de su sistema y desarrollar con toda libertad aplicaciones para su uso.

Las grandes expectativas se han visto frustradas en algunos, ya que los primeros comentarios de usuarios de MinION hablan de su poca precisión. El mini-secuenciador únicamente lee de forma correcta entre un 60 y un 85% de los nucleótidos del ADN, frente al 99.9% de los mejores y considerablemente más caros, secuenciadores de la compañía *Illumina*. No obstante, los científicos se muestran positivos y el pequeño diseño de MinION, junto con la promesa de un precio más reducido que el de los actuales secuen-

ciadores, apuntan a que en poco tiempo MinION se puede convertir en una herramienta fundamental para la investigación. Otra ventaja, es que permite la lectura de fragmentos de ADN de mucha mayor longitud que las técnicas actuales, lo que reduce los tiempos de análisis.

Entre sus múltiples aplicaciones destaca la posibilidad de utilizarlo fuera del laboratorio, permitiendo, por ejemplo, el análisis de una muestra criminal en el mismo lugar del crimen, por parte de la policía científica. De superar la limitación de su baja precisión, MinION podría convertirse en toda una revolución tecnológica, con un abanico de posibilidades propio de la ciencia ficción.

Fuentes:

Regalado A. *Radical new DNA sequencer finally gets into researchers' hands*. MIT Technology Review. 2014

Oxford Nanopore Technologies

Check Hayden E. *Data from pocket-sized genome sequencer unveiled*. Nature 2014. doi:10.1038/nature.2014.14724



MinION. Dispositivo secuenciador del tamaño de un *pendrive* que obtiene energía a partir de un puerto USB. Imagen: *Oxford Nanopore Technologies*.

Noticias Breves

Identificada una variante genética rara del gen *APOC3* (presente en 0.2% de la población) asociada a una reducción de los niveles de triglicéridos en sangre.

Timpson NJ, *A rare variant in APOC3 is associated with plasma triglyceride and VLDL levels in Europeans*. Nat Commun. 2014 Sep 16;5:4871. doi: 10.1038/ncomms5871.

Las necesidades metabólicas de las células cancerosas que invaden otros órganos, son diferentes de las células que permanecen dividiéndose en el tumor original, según un estudio de la Universidad de Texas, EEUU. Para cubrir sus necesidades energéticas, las células cancerosas metastásicas dependen de la producción de energía de las mitocondrias, estimuladas por la proteína PGC-1.

LeBleu VS, et al. *PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis*. Nat Cell Biol. 2014 Sep 21. doi: 10.1038/ncb3039.

Un estudio del *Salk Institute for Biological Studies* revela que el complejo de la telomerasa, implicado en el mantenimiento de los telómeros, puede ser desensamblado y no está permanentemente activo. La manipulación del estado de activación del complejo podría llevar a tratamientos para prevenir enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Tucey TM y Lundblad V. *Regulated assembly and disassembly of the yeast telomerase quaternary complex*. Genes Dev. 2014 Sep 19. pii: gad.246256.114.

Importancia de considerar las diferentes etnias a la hora de diseñar ensayos clínicos efectivos. La respuesta a tratamientos específicos puede variar significativamente entre poblaciones con diferentes variantes genéticas.

Burchard EG. *Medical research: Missing patients*. Nature. 2014 Sep 18;513(7518):301-2. doi: 10.1038/513301a.

Contrariamente a lo que se pensaba, los recién nacidos tienen células T inmunes con la capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria en presencia de bacterias.

Gibbons D, et al. *Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants*. Nat Med. 2014 Sep 21. doi:10.1038/nm.3670.

Un nuevo programa capaz de predecir la localización de marcas epigenéticas en el genoma a partir de patrones en el ADN.

Whitaker JW, Chen Z, Wang W. *Predicting the human epigenome from DNA motifs*. Nat Methods. 2014 Sep 21. doi: 10.1038/nmeth.3065.

Cuando se restringe el movimiento de mitocondrias y su distribución a lo largo de los axones neuronales, en un modelo de ratón se producen síntomas de enfermedades neurodegenerativas, apoyando la importancia del orgánulo en este tipo de enfermedades.

Nguyen TT, et al. *Loss of Miro1-directed mitochondrial movement results in a novel murine model for neuron disease*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Sep ;111(35):E3631-40. doi: 10.1073/

pnas.1402449111.

Un análisis de expresión génica en células tumorales circulantes de un modelo de cáncer pancreático identifica patrones específicos de expresión que pueden contribuir en la capacidad de las células a generar metástasis ofreciendo nuevas dianas para el tratamiento del tumor.

Ting DT, et al. *Single-Cell RNA Sequencing Identifies Extracellular Matrix Gene Expression by Pancreatic Circulating Tumor Cells*. Cell Rep. 2014 Sep 17. pii: S2211-1247(14)00705-0. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.029.

La ausencia de hormona tiroidea durante el desarrollo puede causar sordera congénita, según un estudio de la Universidad de Tel Aviv, Israel.

Dror AA, et al. *Atrophic thyroid follicles and inner ear defects reminiscent of cochlear hypothyroidism in Slc26a4-related deafness*. Mamm Genome. 2014 Aug;25(7-8):304-16. doi: 10.1007/s00335-014-9515-1.

Un análisis de sangre que cuantifica diferentes valores hormonales, de estrés oxidativo y del sistema inmune, identifica entre pacientes con síntomas de elevado riesgo para la psicosis cuales desarrollarán psicosis.

Dror AA, et al. *Atrophic thyroid follicles and inner ear defects reminiscent of cochlear hypothyroidism in Slc26a4-related deafness*. Mamm Genome. 2014 Aug;25(7-8):304-16. doi: 10.1007/s00335-014-9515-1.

Un estudio describe cómo una mutación en el gen **TBX1** causa deformidad facial y otras alteraciones asociadas al Síndrome de DiGeorge.

Choe CP y Crump JG. *Tbx1 controls the morphogenesis of pharyngeal pouch epithelia through mesodermal Wnt11r and Fgf8a*. Development. 2014 Sep;141(18):3583-93. doi: 10.1242/dev.111740.

Un trabajo que analiza la función de la proteína **STXBP5**, reguladora del factor Von Willebrand, apunta a **STXBP5** como gen de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa.

Zhu Q, et al. *Syntaxin-binding protein STXBP5 promotes endothelial exocytosis and inhibits platelet secretion*. J Clin Invest. 2014 Sep 17. pii: 71245. doi: 10.1172/JCI71245.

Describen el primer modelo en *Drosophila* para el estudio de la enfermedad Charcot-Marie-Tooth causada por mutaciones en el gen **GDAP1**. Los daños neuromusculares y la alteración de la morfología mitocondrial mimetizan los defectos observados en pacientes.

López del Amo V, et al. *Mitochondrial defects and neuromuscular degeneration caused by altered expression of Drosophila Gdap1: implications for the Charcot-Marie-Tooth neuropathy*. Hum Mol Genet. 2014 Aug 13. pii: ddu416.

El análisis genómico permite la clasificación de tumores según sus perfiles moleculares, con el objetivo de mejorar el diagnóstico y tratamiento.

Hoadley KA, et al. *Multiplatform Analysis of 12 Cancer Types Reveals Molecular Classification within and across Tissues of Origin*. Cell. 2014 Aug 14;158(4):929-44. doi: 10.1016/j.cell.2014.06.049.

Un estudio preclínico muestra que el bloqueo de la expresión del gen **AEG1** (*astrocyte elevated gene-1*) detiene la progresión del cáncer de hígado a través de la regulación de la inflamación.

Robertson CL, et al. *Genetic deletion of AEG-1 prevents hepatocarcinogenesis*. Cancer Res. 2014 Sep 5. pii: canres.1357.2014.

Investigadores de la Universidad de York, Reino

Unido, desarrollan una nueva estrategia para frenar el cáncer de colon basada en la utilización de ARN de interferencia para bloquear los genes de supervivencia del cáncer.

Allison SJ y Milner J. *RNA Interference by Single- and Double-stranded siRNA With a DNA Extension Containing a 3' Nuclease-resistant Mini-hairpin Structure*. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2014 Jan 7;2:e141. doi: 10.1038/mtna.2013.68

La secuenciación de ADN se plantea como método de diagnóstico alternativo para la tuberculosis frente al cultivo microbacteriano.

Doughty EL, et al. *Culture-independent detection and characterisation of Mycobacterium tuberculosis and M. africanum in sputum samples using shotgun metagenomics on a benchtop sequencer*. <https://peerj.com/articles/585/>

Una serie de consideraciones y recomendaciones para los clínicos a la hora de comunicar resultados genéticos en los que hay evidencias de consanguinidad no esperada.

Delgado F, et al. *Single-nucleotide polymorphism arrays and unexpected consanguinity: considerations for clinicians when returning results to families*. *Genet Med*. 2014 Sep 18. doi: 10.1038/gim.2014.119.

Un estudio explica cómo la pérdida del gen *RB1*, causa tumores en la retina. En ausencia de *RB1* las células precursoras de las células fotorreceptoras denominadas conos se dividen sin control y se convierten en cancerosas.

Xu XL, et al. *Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours*. *Nature*. 2014 Sep 24. doi: 10.1038/nature13813.

La secuenciación del genoma de *Klebsiella pneumoniae*, patógeno oportunista responsable de in-

fecciones en los hospitales y resistente a la mayor parte de antibióticos de uso clínico, podría proporcionar la clave para tratar la resistencia.

Hudson CM, et al. *Resistance determinants and mobile genetic elements of an NDM-1-encoding Klebsiella pneumoniae strain*. *PLoS One*. 2014 Jun 6;9(6):e99209. doi: 10.1371/journal.pone.0099209.

Un estudio sobre la percepción de las pruebas genéticas, indica que a pesar de cierta preocupación referente a la confidencialidad o potencial discriminación, los encuestados se muestran positivos hacia las pruebas genéticas cuando creen que estas podrían mejorar su atención médica.

Perlman DC, et al. *Perceptions of genetic testing and genomic medicine among drug users*. *Int J Drug Policy*. 2014 Jun 24. pii: S0955-3959(14)00164-9. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.06.013.

Un estudio indica que los tumores del nervio vestibular son homogéneos a nivel de expresión y sugiere una ruta molecular específica como diana para la intervención terapéutica.

Agnihotri S, et al. *Gene-expression profiling elucidates molecular signaling networks that can be therapeutically targeted in vestibular schwannoma Laboratory investigation*. *Journal of Neurosurgery*. 2014. September 23. doi: 10.3171/2014.6.JNS131433.

Un estudio de la Universidad de Rochester, EEUU, revela que la proteína Sirt6 es necesaria para mantener inactivos los retrotransposones, fragmentos de ADN parasíticos que pueden saltar de posición en el genoma, alterando su función. Sin embargo la actividad de Sirt6 declina con la edad, y los retrotransposones se vuelven más activos por lo que los investigadores señalan que proporcionar más proteína Sirt6 podría proteger a las células del envejecimiento.

Van Meter M, et al. *SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age.* Nat Commun. 2014 Sep 23;5:5011. doi:10.1038/ncomms6011.

Un derivado de la vitamina D hace a los tumores vulnerables a la quimioterapia, según un estudio en ratones del Salk Institute for Biological Studies.

Sherman MH, et al. *Vitamin d receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy.* Cell. 2014 Sep 25;159(1):80-93. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.007

La terapia génica para inducir la producción de anticuerpos neutralizantes contra la hepatitis C se muestra efectiva en un modelo de ratón.

de Jong YP, et al. *Broadly neutralizing antibodies abrogate established hepatitis C virus infection.* Sci Transl Med. 2014 Sep 17;6(254):254ra129. doi: 10.1126/scitranslmed.3009512.

Investigadores de la Universidad de Pensilvania describen el mecanismo por el cual las células cancerígenas toman el control de uno de los procesos de mantenimiento de los telómeros, para conseguir la inmortalidad.

Cho NW, et al. *Interchromosomal Homology Searches Drive Directional ALT Telomere Movement and Synapsis.* Cell. 2014 Sep 25;159(1):108-21. doi: 10.1016/j.cell.2014.08.030.

Terapia epigenética para el cáncer

La metilación del ADN inducida por el cáncer que altera la expresión génica, podría utilizarse como diana para el desarrollo de tratamientos para el cáncer, según un estudio de la Universidad del Sur de California, EEUU.

Yang X, et al. *Gene Body Methylation Can Alter Gene Expression and Is a Therapeutic Target in Cancer.* Cancer Cell. 2014 Sep 24. pii: S1535-6108(14)00316-X. doi: 10.1016/j.ccr.2014.07.028.

Las células inmunes podrían ser las responsables de la resistencia al tratamiento en pacientes con melanoma. Un estudio de la Universidad de Manchester indica que las señales químicas emitidas por los macrófagos también actúan como señal de supervivencia para las células de melanoma.

Smith MP, et al. *The Immune Microenvironment Confers Resistance to MAPK Pathway Inhibitors through Macrophage-Derived TNF α .* Cancer Discov. 2014 Sep 24

La Organización Nacional de Enfermedades Raras de EEUU publica una guía sobre la Hipercolesterolemia Familiar Homocigota con el objetivo de promover la visibilidad de este desorden metabólico raro entre médicos y otros profesionales de la medicina.

<http://nordphysicianguides.org/homozygous-familial-hypercholesterolemia/>

Investigadores del Broad Institute y el MIT desarrollan modelos animales mediante la tecnología CRISPR-Cas9 con los que se podrá analizar el efecto de diferentes genes en diferentes células y modelar el adenocarcinoma de pulmón.

Platt RJ, et al. *CRISPR-Cas9 Knockin Mice for Genome Editing and Cancer Modeling.* Cell. 2014 Sep 24. pii: S0092-8674(14)01163-5. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.014.

Investigadores del CNIO descubren una propiedad luminosa de las células madre tumorales que per-

mite rastrearlas lo que contribuirá a determinar el origen de la resistencia a la quimioterapia y a desarrollar tratamientos contra estas células.

Miranda-Lorenzo I, et al. *Intracellular autofluorescence: a biomarker for epithelial cancer stem cells*. Nat Methods. 2014 Sep 28. doi: 10.1038/nmeth.3112.

Descubierto un nuevo marcador del desarrollo temprano de cáncer pancreático: la presencia de niveles elevados de aminoácidos de cadena ramificada en plasma.

Mayers JR, et al. *Elevation of circulating branched-chain amino acids is an early event in human pancreatic adenocarcinoma development*. Nat Med. 2014 Sep 28. doi: 10.1038/nm.3686.

Desarrollo de pruebas diagnósticas para enfermedades de alto riesgo en recién nacidos, mediante la secuenciación de ADN de última generación.

Bhattacharjee A, et al. *Development of DNA Confirmatory and High-Risk Diagnostic Testing for Newborns Using Targeted Next-Generation DNA Sequencing*. Genet Med. 2014 Sep 25. doi: 10.1038/gim.2014.117.

Dos mutaciones específicas en los genes MAK y DHDDS son causa prevalente de retinitis pigmentaria recesiva en pacientes de origen judío en Norteamérica.

Venturini G, et al. *Two specific mutations are prevalent causes of recessive retinitis pigmentosa in North American patients of Jewish ancestry*. Genet Med. 2014 Sep 25. doi: 10.1038/gim.2014.132.

El tratamiento con crizotinib frena el crecimiento de tumores de pulmón ocasionados por reorganizaciones del gen *ROS1*, según un estudio del *Massachusetts General Hospital* y el *Dana-Farber Can-*

cer Institute.

Shaw AT, et al. *Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer*. N Engl J Med. 2014 Sep 27. doi: 10.1056/NEJMoa1406766

Investigadores de la Universidad de UCLA identifican un compuesto que podría utilizarse como tratamiento para la enfermedad rara hiperoxaluria primaria de tipo 1 (HP1) al prevenir que una enzima metabólica se dirija a la localización errónea de la célula.

Miyata N, et al. *Pharmacologic rescue of an enzyme-trafficking defect in primary hyperoxaluria 1*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Sep 18. pii: 201408401.

Mutaciones en los genes *FOXC1* y *PITX2*, implicados en un tipo de glaucoma pediátrico, causan microangiopatía cerebral, condición que aumenta 10 veces el riesgo a infarto cerebral.

French CR, et al. *Mutation of FOXC1 and PITX2 induces cerebral small-vessel disease*. J Clin Invest. 2014 Sep 24. pii: 75109. doi: 10.1172/JCI75109.

La fase III del ensayo clínico internacional CLEOPATRA muestra un aumento de la supervivencia (15.7 meses) de los pacientes con cáncer de pecho metastático positivo para HER2 tratados con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, según se informa en el congreso de la Sociedad Europea de Médicos Oncólogos que se celebra en Madrid.

Helwick C. *ESMO 2014: CLEOPATRA Study shows 'Unprecedented' survival with dual HER2 blockade in metastatic breast cancer*. The ASCO Post 2014

Un equipo del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC ha conseguido reducir de forma drástica el desarrollo de tumores y la inflamación en un

modelo de cáncer de colon de ratón, mediante la eliminación de las dos proteínas quinasas, p38 y p38d.

Del Reino P, et al. *Pro-oncogenic role of alternative p38 mitogen-activated protein kinases p38γ and p38δ, linking inflammation and cancer in colitis-associated colon cancer*. *Cancer Res*. 2014 Sep 12. pii: canres.0870.2014.

Científicos del CNIO caracterizan un mecanismo molecular involucrado en la proliferación celular al revelar la interacción entre dos proteínas clave para la formación de los microtúbulos necesarios para la división de la célula.

Mortuza GB, et al. *XTACC3-XMAP215 association reveals an asymmetric interaction promoting microtubule elongation*. *Nat Commun*. 2014 Sep 29;5:5072. doi: 10.1038/ncomms6072

La terapia génica aplicada en el hígado puede prevenir la mayoría de los síntomas de la mucopolisacaridosis de tipo 1, incluso aquellos cardíacos, según un estudio de la Universidad de Pensilvania.

Hinderer C, et al. *Liver-directed gene therapy corrects cardiovascular lesions in feline mucopolysaccharidosis type I*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Sep 29. pii: 201413645.

Un estudio internacional identifica cinco genes relacionados con la protección o susceptibilidad a la malaria.

Malaria Genomic Epidemiology Network; Malaria Genomic Epidemiology Network. *Reappraisal of known malaria resistance loci in a large multicenter study*. *Nat Genet*. 2014 Sep 28. doi: 10.1038/ng.3107.

Investigadores de la Universidad de Michigan identifican una mutación que produce la pérdida de un aminoácido de la proteína TPP1 implicada en el

mantenimiento de los telómeros en un paciente con disqueratosis congénita, desorden de la médula ósea que aumenta la predisposición al cáncer.

Kocak H, et al. *Hoyeraal-Hreidarsson syndrome caused by a germline mutation in the TEL patch of the telomere protein TPP1*. *Genes Dev*. 2014 Sep 18. pii: gad.248567.114.

Valentia BioPharma, spin-off de la Universitat de València, desarrolla un modelo en mosca para rastrear fármacos de utilidad en el tratamiento de la distrofia miotónica.

García-Alcover I, et al. *Development of a Drosophila melanogaster spliceosensor system for in vivo high-throughput screening in myotonic dystrophy type 1*. *Dis Model Mech*. 2014 Sep 19. pii: dmm.016592.

Datos genómicos podrían predecir la respuesta a las estatinas, utilizadas para rebajar los niveles de colesterol, informando a los médicos de la utilidad de su prescripción a pacientes con niveles elevados de colesterol.

Kim K, et al. *Prediction of LDL cholesterol response to statin using transcriptomic and genetic variation*. *Genome Biology*. 2014. 5-460. doi:10.1186/s13059-014-0460-9

Se publica el transcriptoma completo del músculo, el cual revela que los hombres tienen aproximadamente más genes activos en el músculo esquelético que las mujeres.

Lindholm ME, et al. *The human skeletal muscle transcriptome: sex differences, alternative splicing, and tissue homogeneity assessed with RNA sequencing*. *FASEB J*. 2014 Jul 11. pii: fj.14-255000.

El Instituto de Genómica de la Universidad de California ha publicado online el genoma del virus del ébola con el objetivo de contribuir al esfuerzo glo-

bal de desarrollar una vacuna.

<http://news.ucsc.edu/2014/09/ebola-genome-browser.html>

Investigadores del *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* desarrollan un nuevo tipo de trasplante celular con terapia génica en un modelo animal de proteinosis alveolar pulmonar hereditaria, enfermedad rara que afecta a los pulmones.

Suzuki T, et al. *Pulmonary macrophage transplantation therapy*. Nature. 2014 Oct 1. doi: 10.1038/nature13807.

Identificados dos microARNs que colaboran en la transformación de los polipos benignos en tumores cancerosos, mediante la disminución de la capacidad de la célula de producir la proteína supresora de tumores *FBXW7*.

Li L, et al. *Sequential expression of miR-182 and miR-503 cooperatively targets FBXW7, contributing to the malignant transformation of colon adenoma to adenocarcinoma*. J Pathol. 2014 Oct 1. doi: 10.1002/path.4407.

Investigadores del Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital Universitario La Paz, identifican nuevas variantes del gen *TCF12* asociadas a la craneosinostosis, alteración congénita en la que se produce el cierre prematuro de una o más suturas de la cabeza se cierran antes de lo normal.

Paumard-Hernández B, et al. *Expanding the mutation spectrum in 182 Spanish probands with craniosynostosis: identification and characterization of novel TCF12 variants*. Eur J Hum Genet. 2014 Oct 1. doi: 10.1038/ejhg.2014.205.

¿Por qué los genes duplicados permanecen en el genoma?

La duplicación de genes confiere "robustez mutacional" a los individuos, lo que les permite adaptarse a nuevos y potencialmente peligrosos ambientes. Un estudio del *Trinity College* de Dublín revela un mecanismo por el que la duplicación de genes lleva a nuevas funciones, con grandes implicaciones para la evolución de los genomas en diferentes especies.

O. M. Keane, et al. *Preservation of genetic and regulatory robustness in ancient gene duplicates of *Saccharomyces cerevisiae**. Genome Research, 2014; DOI:10.1101/gr.176792.114

Un extenso estudio concluye que no hay evidencias de que los niveles de vitamina D tenga una relación causal con el desarrollo de diabetes de tipo 2.

Forouhi NG, et al. *Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies*. Diabetologia. 2012 Aug;55(8):2173-82. doi: 10.1007/s00125-012-2544-y

Un estudio sugiere que el sildenafil, principio activo del fármaco Viagra, para la disfunción eréctil, podría tener efectos adversos en la visión de personas portadoras de una mutación en un gen responsable de la retinitis pigmentaria.

Nivison-Smith L, et al. *Sildenafil alters retinal function in mouse carriers of Retinitis Pigmentosa*. Exp Eye Res. 2014 Sep 17;128C:43-56. doi: 10.1016/j.exer.2014.08.014.

Un estudio revela que durante la conversión génica, proceso en el que la copia de un gen materno puede reemplazar la copia paterna o viceversa, el sesgo hacia uno de los dos tipos puede contribuir a que ciertas enfermedades hereditarias permanezcan en la población.

Lachance J y Tishkoff SA. *Biased Gene Conversion Skews Allele Frequencies in Human Populations, Increasing the Disease Burden of Recessive Alleles*. Am J Hum Genet. 2014. October 95 (4) 408-420. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.09.008

Un estudio identifica un polimorfismo en el gen *KLK3* que codifica el antígeno específico de próstata, asociado con formas más agresivas de cáncer de próstata.

He Y, et al. *The Prostate Cancer Susceptibility Variant rs2735839 Near *KLK3* Gene Is Associated with Aggressive Prostate Cancer and Can Stratify Gleason Score 7 Patients*. Clin Cancer Res. 2014 Oct 1;20(19):5133-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0661.

Un nuevo fármaco para la hipercolesterolemia familiar. El evolocumab, un inhibidor de PCSK9 inyectable, muestra una gran efectividad para reducir los niveles de lipoproteína de baja densidad, o "colesterol malo" en personas con hipercolesterolemia familiar.

Raal FJ, et al. *Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, October 2014 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X

Raal FJ, et al. *PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, October 2014 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61399-4

Un estudio liderado por el CSIC analiza la microbiota de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, abriendo nuevas vías para el tratamiento de la enfermedad.

Hevia A, et al. *Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus*. MBio. 2014 Sep 30;5(5).

pii: e01548-14. doi: 10.1128/mBio.01548-14

El análisis del microbioma de los recién nacidos podría diagnosticar de forma rápida aquellos con inmunodeficiencia combinada grave, permitiendo su tratamiento temprano.

Zhang H, et al. *Host adaptive immunity alters gut microbiota*. ISME J. 2014 Sep 12. doi: 10.1038/ismej.2014.165.

Un estudio revela que el rastreo de Síndrome de Lynch, condición hereditaria que aumenta el riesgo al desarrollo de ciertos tumores, en pacientes con cáncer de intestino podría prevenir nuevos casos.

Snowsill T, et al. *A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome*. Health Technol Assess. 2014 Sep;18(58):1-406. doi: 10.3310/hta18580.

Un estudio del IRB Barcelona y la Universidad de Barcelona revela que las agrupaciones de entre 20 a 100 unidades de proteína beta amiloide, clave para el desarrollo del Alzheimer, adoptan una cierta estructura que las hace nocivas para las neuronas.

Serra-Vidal B, et al. *Hydrogen/Deuterium Exchange-Protected Oligomers Populated during A β Fibril Formation Correlate with Neuronal Cell Death*. ACS Chem Biol. 2014 Sep 29.

Un repaso a cómo han evolucionado las técnicas de secuenciación del ADN en los últimos 10 años.

McPherson JD. *A defining decade in DNA sequencing*. Nat Methods. 2014 Sep 29;11(10):1003-5. doi: 10.1038/nmeth.3106.