

LABORATORIO

HERRAMIENTAS PARA
DISEÑAR LABORATORIOS
QUE CABEN EN UN CHIP

Los profesionales deben ser capaces de interpretar y manejar toda la información que aportan los 'microarrays'

JAVIER GRANDA REVILLA
dmredaccion@diariomedico.com

El gran auge de los sistemas de secuenciación de ADN, que ha permitido disminuir drásticamente los costes de secuenciación, ha incentivado el desarrollo de sistemas para la detección de otros biomarcadores. Para ello, se utilizan chips o biosensores integrados de lípidos, muerte súbita cardíaca, oncochips y también otros basados en mRNA y en nanodiagnóstico y que constituyen un verdadero laboratorio en un chip.

La necesidad de formar profesionales capaces de interpretar la información que proporcionan estas herramientas es un aspecto en el que coinciden los expertos en este campo.

Como ha recordado Josep Samitier, director asociado del Instituto de Bioingeniería de Cataluña, el nanodiagnóstico posibilita la identificación de enfermedades o de la predisposición a ellas a nivel celular o molecular mediante la utilización de nanodispositivos. "El fin último consiste en identificar la patología en el estado más inicial posible. Para alcanzar este objetivo, se requiere un gran desarrollo de la investigación en nanotecnología para mejorar la eficiencia de los sistemas de diagnóstico *in vitro* e *in vivo*. Es necesario mejorar la sensibilidad y la especificidad y disminuir los falsos positivos", ha explicado.

ONCOLOGÍA

En el campo específico del cáncer, Orlando Domínguez, jefe de la Unidad de Genómica del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), considera que los oncochips "son una herramienta valiosa. Quizá no tanto como prometían en sus comienzos, tal y como suele suceder con la mayoría de las innovaciones, pero

valiosa e importante una vez localizado el nicho en que llenan huecos y resuelven problemas", ha especificado.

En este ámbito, los *microarrays* se usan tanto en investigación como en clínica: en investigación permiten examinar los efectos de un tratamiento, observando cómo se modifica la expresión génica, o bien examinar los cambios asociados con metástasis o con el desarrollo tumoral, tanto en la expresión génica como en la acumulación de aberraciones cromosómicas.

Signature OncoChip ejemplifica la variedad de los dispositivos que detectan anomalías cromosómicas, en este caso dirigido a cánceres hematológicos

Los expertos en genética cuestionan la validez de ciertos test disponibles, especialmente los de las compañías que hacen diagnósticos por internet

En diagnóstico se emplean en la estratificación de pacientes y en el pronóstico, proporcionando información difícil o imposible de obtener por medios alternativos.

El oncochip diseñado en 2001 en el CNIO -que ya no se usa- sirvió en la caracterización tumoral e incluso permitió identificar una firma molecular de 39 genes que precedían o acompañaban la resistencia a interferón alfa de un tipo de linfoma cutáneo de célula T. Como ha precisado Domínguez, "son las firmas moleculares obtenidas de esta forma, analizando series de pacientes en *microarrays*

de *amplio espectro*, las que pueden emplearse una vez caracterizadas en chips más pequeños en los que únicamente se examinen los genes marcadores, específicos para subclasificar los pacientes de la patología correspondiente".

MAMMAPRINT

De esta forma ha surgido *MammaPrint*, que analiza la actividad de 70 genes para predecir el riesgo de recurrencia en cáncer de mama. "Sus resultados ayudan a decidir si conviene emplear quimioterapia para evitar la recurrencia o si es innecesaria. Este chip ha sido recientemente autorizado por la FDA", ha recordado el investigador.

Existe otro *microarray* denominado *Signature OncoChip* que representa la variedad de los dispositivos dirigidos a detectar anomalías cromosómicas, en este caso para casos de cánceres hematológicos. En su opinión, el *microarray* cromosómico ofrece una resolución más fina que la del FISH de la citogenética más tradicional, con sensibilidad a aberraciones de menor tamaño y a detección de roturas que pasarían desapercibidas en FISH.

"Cada tipo de ensayo tiene sus limitaciones. El *microarray* cromosómico, por ejemplo, tiene problemas para detectar anomalías equilibradas, en las que un segmento perdido en su posición habitual se ha insertado en algún *locus* diferente. Esto ilustra el hecho de que las tecnologías de *microarrays* no resuelven un diagnóstico por sí solas, sino que complementan y enriquecen la batería de técnicas disponibles habitualmente", ha subrayado.

Feliciano Ramos, presidente Sociedad Española de Genética Humana, ha coincidido en señalar que los test que más se utilizan en



Orlando Domínguez, jefe de la Unidad de Genómica del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.



Manel Martínez, consejero delegado de la compañía dedicada al diagnóstico genético Gendiag.

la actualidad "tienen ciertos años de recorrido". No obstante, ha puntualizado que "la validez de algunos de ellos está en cuestión, especialmente los de las compañías que realizan diagnósticos por internet".

Como ha recordado, "la mayoría de estudios genéticos utilizan técnicas validadas. Los *microarrays* nos están dando respuesta en un 20 por ciento de pacientes; es un barrido del genoma a una escala no muy fina y que también tiene sus indicaciones, con resultados bastante satisfactorios. También se está incorporando la secuenciación masiva del genoma y del exoma, con dificultades de interpretación por la cantidad de datos que proporciona. Pero, en diagnóstico genético, debe recalarse que es imprescindible siempre un asesoramiento genético antes y después del estudio y que debe realizarlo un profesional preparado".

Empresas de vanguardia

Gendiag, Sistemas Genómicos y Roche Diagnostics son algunas de las empresas punteras en este campo. La primera ha desarrollado y está comercializando, a través de Ferrer inCode, diversos diagnósticos, como Cardio inCode -que puede ayudar a disminuir infartos de miocardio en la población con riesgo intermedio- o Sudd inCode -que ayuda al diagnóstico de la muerte súbita cardíaca-.

Según Manel Martínez, consejero delegado de Gendiag, "la calidad se debe obtener durante el desarrollo, llevando a cabo las necesarias validaciones analíticas y clínicas. En cuanto al manejo de la información, necesitamos la intervención de bioinformáticos que la hagan asequible al clínico mediante programas y algoritmos", ha subrayado. Sistemas Genómicos centra sus esfuerzos en diferentes campos, como el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares con CardioGeneprofile, un modelo de análisis altamente innovador basado en resecuenciación masiva dirigida.

Roche Diagnostics es experta en PCR en tiempo real, que permite detectar diferentes alelos y mutaciones. Sus sistemas están enfocados a la medicina personalizada y se usan en la práctica clínica diaria desde hace bastantes años.