

CHUBB®

Life Science en la era de la pandemia
Parte 4: luchar contra la
COVID-19 con la genómica

Kennedys



CHUBB®

Kennedys

Parte 4: luchar contra la COVID-19 con la genómica

secuencias del SARS-CoV-2 en plataformas de acceso abierto», comenta Keith Gallois, Senior Risk Engineer en Chubb. El propósito de esta continua y prolífica secuenciación del genoma del virus es rastrear diferentes cepas.

«A través de la genómica, analizamos dónde encajan las cepas de diferentes países en el árbol filogenético mundial», aclara Karishma Paroha, Senior Associate en Kennedys. Este tipo de análisis ha identificado una cepa de coronavirus que se detectó por primera vez en un grupo de agricultores en España en verano y se extendió por Europa cuando los veraneantes regresaron a sus respectivos países. En septiembre, esa cepa del virus representaba la mayoría de los nuevos casos de COVID-19 en el Reino Unido.

Comprender cómo se está propagando el virus por el mundo en tiempo real permite a los gobiernos tomar medidas para limitar su transmisión, como exigir a los viajeros que se autoconfinen. La secuenciación frecuente del genoma también conlleva la capacidad de detectar a tiempo las mutaciones del virus que podrían hacer que las vacunas perdieran eficacia y, con suerte, eliminarlas.

Las herramientas genómicas a las que tenemos acceso actualmente representan un nuevo manual de estrategia a la hora de hacer frente a las pandemias. «Es una situación totalmente diferente a la que vimos con el SARS. Todo el trabajo que hemos realizado en los últimos diez años con la genómica se ha utilizado para entender cómo es el virus y cómo ataca al cuerpo y, por tanto, para encontrar un mecanismo destinado a contraatacarlo», explica Alex Forrest, Head of Life Sciences - Overseas General en Chubb.

En lo relativo a atacar al virus, las vacunas de Pfizer y Moderna son las primeras de una nueva generación que aprovecha la genómica para entrenar el sistema inmunológico humano contra la COVID-19 usando moléculas de ARNm. ▶

Autores



Alex Forrest

Responsable Sciences de la Vie - Monde, Chubb



Vicki D'Silva

Responsable Sciences de la Vie, Royaume-Uni et Irlande, Chubb



Keith Gallois

Ingénieur Prévention, Chubb



Karishma Paroha

Associée, Kennedys

Los avances en la genómica están catapultando la respuesta global a la pandemia de COVID-19 y siguen redefiniendo nuestra manera de entender la atención sanitaria

Cuando la peste negra se apoderó del mundo en la Edad Media, no había ningún término para describir el mal que estaba acabando con la vida de millones de personas. Cuando la COVID-19 se identificó como riesgo pandémico en los primeros días de 2020, los científicos chinos se adentraron en lo más profundo del virus y secuenciaron su genoma, leyendo así el «manual de instrucciones» genético sobre cómo está construido.

Esa secuencia del genoma se compartió con la comunidad internacional. Los investigadores rápidamente se apoyaron en la genómica –el estudio del conjunto completo de genes de un organismo y su funcionamiento– para combatir el virus. «Desde el intercambio de la primera secuencia a mediados de enero, se han compartido más de 160 000

¿Qué es un genoma?

Un genoma es una lista completa de instrucciones para conformar un organismo

En los humanos, esas instrucciones están almacenadas en cada célula del cuerpo, dentro de 23 cromosomas, que están compuestos por 20 000 genes, a su vez compuestos por más de tres mil millones de letras de ADN. Todo el ADN de una célula humana constituye un genoma

Solo el 0,2% del genoma de un individuo es diferente al de cualquier otro ser humano. En esa pequeña diferencia reside el potencial para predecir, prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades

Fuentes:

www.yourgenome.org

www.genomicseducation.hee.nhs.uk

www.genome.gov



Un gen es una sección del ADN. Algunos genes contienen instrucciones relativas a nuestras características físicas individuales, otros influyen en nuestro riesgo de desarrollar enfermedades

Las instrucciones contenidas en cada gen pueden leerse a través de su código genético, que está compuesto por cuatro letras base de ADN –A, C, G y T–, cada una en representación de un elemento químico diferente

El 16 % de los europeos son portadores de genes que los hacen más vulnerables a un fallo respiratorio relacionado con la COVID-19

- ▶ Las vacunas convencionales se elaboran a partir de virus que se cultivan y, a continuación, se debilitan en laboratorio a través de un proceso que puede durar meses. En cambio, las vacunas de ARNm pueden desarrollarse en cuestión de semanas a partir de plantillas de ADN sin necesidad de cultivar el virus, lo que acelera drásticamente el proceso de fabricación de una vacuna.

A medida que la pandemia se extiende y se dispone de más datos, la investigación genómica también está arrojando luz sobre por qué algunas personas corren mayor riesgo de sufrir un cuadro grave de COVID-19 que otras. Un estudio determinó que un grupo de genes heredados de los neandertales y portados por alrededor del 50 % de las personas en el sur de Asia y el 16 % de los europeos era un importante factor de riesgo de insuficiencia respiratoria en los pacientes con COVID-19.

Una visión mucho más amplia

El papel que la genómica está desempeñando durante la pandemia de coronavirus ofrece una ventana a este campo relativamente nuevo y su transformación de la atención sanitaria. Como hemos visto durante la pandemia, la genómica nos permite entender la enfermedad y el cuerpo humano con un nuevo nivel de detalle. Pero lo que hemos visto desde la perspectiva de la COVID-19 no es más que la superficie de la genómica, que nos está llevando a una atención sanitaria predictiva y personalizada.

«Tras haber desarrollado el primer borrador de secuencia del genoma humano hace unos veinte años, estamos llegando al verdadero uso práctico a gran escala de esa noción –afirma Vicki D’Silva, UK & Ireland Life Science Manager en Chubb–. El cáncer está a la vanguardia de la aplicación práctica de la genómica.

En este momento, el enfoque es optimizar diferentes tipos de tratamiento del cáncer en los genomas individuales de esas células cancerígenas, pero definitivamente llegará a otras áreas.

El primer catalizador de un cambio real fue el gen BRCA1 para el cáncer de mama», explica D’Silva. El gen BRCA1 se vinculó con el cáncer de mama y de ovario en 1994 y, actualmente, las mujeres pueden hacerse una prueba que determina si tienen una copia defectuosa del gen, que influye en la reparación de las células del cuerpo, y qué riesgo presentan de desarrollar cáncer.

Este es un ejemplo de cómo la genómica desentraña las raíces de la enfermedad y la define con mayor precisión; en este caso, un trastorno monogénico, donde un gen defectuoso se asocia a un cáncer. También es un ejemplo de cómo se puede utilizar la genómica para predecir enfermedades, lo que abre la puerta a medidas preventivas incluso antes de que aparezcan los síntomas. De hecho, la actriz Angelina Jolie hizo famoso al BRCA1 en 2013 cuando anunció que se había sometido a una doble mastectomía como medida preventiva tras una prueba que indicaba que tenía un riesgo del 87 % de desarrollar cáncer de mama.

Revolucionar los tratamientos

El BRCA1 es también un ejemplo de la influencia de la genómica en los tratamientos, ya que los científicos han utilizado su conocimiento del gen para crear un tratamiento focalizado – los inhibidores de PARP – que aprovechan el mismo fallo en las células cancerígenas e impiden que se autorreparen.

La potencia de la informática y la drástica reducción del coste de la secuenciación del genoma completo ha hecho de la genómica un área de investigación médica. ▶

- Y esa investigación ha venido transformando los tratamientos en oncología, con una lista creciente de medicamentos centrados en mutaciones genéticas específicas en el ámbito de los cánceres.

Paroha pone como ejemplo el Herceptin. Este medicamento bloquea los efectos del gen HER2, que se encuentra en niveles elevados en algunos tipos de cáncer de mama, esófago y estómago. Al diagnosticar a los pacientes con cánceres positivos en HER2, los médicos pueden prescribir Herceptin, pasando así directamente al medicamento más efectivo en lugar de probar varias líneas de tratamiento antes de dar con el mejor.

Hay innumerables e impresionantes ejemplos de medicamentos específicos que salvan vidas. Pero a la vanguardia de la genómica terapéutica se encuentra la «terapia génica», una técnica experimental por la que los genes defectuosos son reemplazados o desactivados para ayudar al cuerpo a combatir la enfermedad.

La farmacogenómica –el estudio de cómo los genes afectan a la respuesta de una persona a los medicamentos– también está haciendo que la medicina sea más específica, al permitir unas dosis o una selección de medicamentos más personalizadas. «La farmacogenómica no solo consiste en intentar asociar a los pacientes con los medicamentos, sino también en tratar de reducir la probabilidad de reacciones adversas a estos últimos», explica Paroha.

Estudiar el impacto del entorno es también crucial para desbloquear todo el poder de la genómica. «Se trata de entender lo que su cuerpo necesita y cómo interactúa con el entorno que le rodea –ya sea su capacidad para procesar los carcinógenos porque a su cuerpo se le da muy bien hacer frente al estrés oxidativo o cuánto sueño necesita», comenta D’Silva acerca del descubrimiento de dos genes vinculados a las personas que necesitan menos horas sueño que la mayoría.

«Esos genes pueden hacer que un humano solo necesite unas cuatro horas de sueño; un descubrimiento realizado en los últimos años. Por otro lado, habrá genes que harán que la gente precise 10 horas de sueño. Y para que reconozca que, como humano, es importante entender cuánto está forzando al cuerpo más allá de su rango normal».

Además de preocupaciones más serias sobre la salud, la genómica se está utilizando para analizar cómo nuestros cuerpos podrían responder a diferentes dietas, ejercicios y estilos de vida. «Hemos asegurado a empresas a las que se puede enviar una muestra y realizarán una prueba genómica relativa a los indicadores que nos dirán si debemos hacer ejercicios cardiovasculares todo el tiempo, o entrenamiento de fuerza porque nuestro cuerpo responde mejor a ese tipo de ejercicio», dice Forrest.

Todos estos avances nos están llevando hacia una medicina más personalizada, con un papel más prominente de la predicción y, por ende, la prevención; diagnósticos más precisos de las afecciones y tratamientos específicos con las dosis adecuadas a nuestra bioquímica.

¿Cuál es el siguiente paso?

Es posible que la aplicación de la genómica en la atención sanitaria haya comenzado en la oncología. Sin embargo, se está expandiendo a muchos otros ámbitos a medida que el coste de la secuenciación continúa descendiendo y los investigadores recopilan cada vez más datos y descubren marcadores genéticos para todo tipo de enfermedades diferentes.

«Actualmente vivimos en un mundo en el que la secuenciación del genoma de poblaciones masivas está empezando a salir a la luz. En el Reino Unido, la secuenciación del genoma completo ya forma parte del Sistema Nacional de Salud (NHS), con el objetivo de producir medio millón de genomas completos para 2023/24.





¿Qué es la «CRISPR»?

Se trata de una técnica de edición genética que nos permite incorporar, eliminar o alterar el ADN y, por tanto, modificar las características de un organismo

La técnica se sigue perfeccionando y, en la actualidad, hay un número limitado de ensayos clínicos de CRISPR en curso centrados en el tratamiento de condiciones genéticas como el cáncer, el SIDA y los trastornos hematológicos

En teoría, la tecnología también podría utilizarse para modificar embriones con afecciones genéticas o evitar que los trastornos hereditarios se transmitan a los hijos

Pero las preocupaciones éticas y científicas hacen que la edición de embriones que llegarán a término y la edición de la «línea germinal», que altera los genes transmitidos de padres a hijos, sea ilegal en muchos países

500 000

Se trata del número de genomas humanos que el NHS espera secuenciar para 2023/24

- ▶ Otros países están haciendo lo mismo y cabe esperar que esta tendencia siga su curso», comenta Gallois.

«Utilizando datos masivos, los científicos podrán correlacionar las secuencias genómicas con las afecciones, identificando así las variantes clave del ADN que pueden dar lugar a una afección y permitiendo que la investigación se centre en condiciones genómicas específicas. Esto debería dar lugar a mejores pruebas de diagnóstico, así como a tratamientos focalizados», añade.

Si bien los trastornos monogénicos han sido el epicentro de las investigaciones hasta el momento, estos proyectos de secuenciación del genoma a gran escala también están empezando a desentrañar la forma en que los genes interactúan entre sí y con el entorno para provocar enfermedades. Utilizando algoritmos, los investigadores están evaluando millones de variaciones genéticas comunes asociadas a cualquier cosa, desde las enfermedades cardíacas hasta la diabetes y la obesidad, y están generando «puntuaciones de riesgo poligénico», que resumen el efecto estimado de muchas variantes genéticas en la predisposición de una persona a determinadas enfermedades. Cuando esté plenamente desarrollada, esta técnica podría permitir a los médicos identificar segmentos enteros de la población con mayor riesgo de padecer ciertas enfermedades.

«Al comprender el genoma de un paciente, las autoridades médicas podrán identificar a las personas susceptibles de sufrir determinados trastornos genéticos, proporcionando así una detección temprana y, si es necesario, un tratamiento focalizado. El individuo también puede tomar decisiones conductuales informadas, tal vez realizando cambios en el estilo de vida que puedan mejorar los resultados de salud», afirma Gallois. El BRCA1 se encontraba al inicio de ese proceso, pero su potencial futuro es amplísimo.

Además de la predicción, un diagnóstico más preciso y tratamientos más focalizados, la farmacogenómica añade un nivel adicional al potencial de la genómica.

«En el futuro, si tienes un accidente de coche, tu composición genética podría estar indicada en tu documento de identidad y, por tanto, el tratamiento tendrá en cuenta tus necesidades», explica Paroha.

Sin embargo, a medida que la genómica se aplica de formas cada vez más diversas, es necesario abordar nuevos riesgos.

Los riesgos para la sociedad

«Mi preocupación es que cuanto más sepamos sobre nuestra propia composición genética, se plantearán preguntas éticas sobre cuánto nos veremos obligados a revelar. ¿Hemos de revelar a nuestra empresa cuál es nuestra composición genética? ¿Debemos divulgar estas cuestiones a las aseguradoras de salud y vida?», plantea Paroha.

La complejidad de la genómica también abre la puerta a la defensa en los pleitos sobre salud y seguridad. «Desde la perspectiva de un litigio, su composición genética en el futuro podría esgrimirse como causa alternativa de su afección», esgrime Paroha, poniendo la asbestosis como ejemplo. «Una empresa podría argumentar que su genética demuestra que usted ha desarrollado una afección no por motivos externos, como su lugar de trabajo, sino por su propia composición genética».

Gallois destaca la seguridad de los datos como un desafío clave. «Los datos genéticos se utilizarán cada vez más para verificar la identidad. El robo de esa identidad, como sucede ahora, podría derivar en pérdidas financieras». Las mejores prácticas en la actualidad incluyen la anonimización de los datos individuales y la garantía de que estos se conservarán en un entorno seguro. «Ningún sistema de este tipo está completamente protegido de ataques pese a las protecciones cibernéticas previstas. También deberíamos considerar que, aunque por el momento la tecnología no lo permite, podría darse una hipótesis futura en la que esos datos anonimizados podrían volver a ser identificables», advierte Gallois. ▶

- ▶ Paroha explica que este riesgo se amplía cuando tenemos en cuenta los grupos familiares. «Compartimos alrededor del 50 % de nuestro genoma con nuestros familiares cercanos. No se trata únicamente de la vulneración de nuestros propios datos personales, la privacidad abarca a toda la red familiar».

También preocupa cuánta presciencia es demasiada. «Estamos viendo que algunas empresas estudiarán las probabilidades que presenta de sufrir cáncer. ¿Pero qué supone esa información para el consumidor? ¿Deja de repente de hacer una cosa que tiene un impacto en otra, lo que puede derivar en un problema diferente?», cuestiona Forrest.

Sin embargo, uno de los riesgos más llamativos para la sociedad es el uso de la tecnología CRISPR, que permite una sencilla aunque potente edición de los genomas. A veces denominadas tijeras microscópicas, la CRISPR nos brinda la posibilidad de tratar e incluso prevenir muchas enfermedades alterando nuestro ADN. «La CRISPR desempeñará un gran papel en el futuro porque, en lugar de tratar de optimizar un medicamento, ¿por qué no modificar el trastorno genético, por qué no ir a la fuente y corregirlo?», explica Forrest.

Desde el punto de vista de la seguridad, el temor es que al editar la «línea germinal» –cambiar los genes que se transmiten de generación en generación– en un intento por curar los trastornos genéticos, crearemos involuntariamente enfermedades que pasarán a formar parte del acervo genético. La principal preocupación ética es saber dónde está la línea entre la eliminación de los trastornos genéticos debilitantes y la marcación de los rasgos que la sociedad considera valiosos, y quién decide.

«Hay algunos ensayos clínicos sobre CRISPR para tratamientos de la anemia falciforme. Se trata de un trastorno monogenético, una enfermedad significativa en la que podemos tener un resultado muy positivo, pero esto es lo más lejos a lo que se ha llegado hasta ahora, a los trastornos monogenéticos.

Atisbo una pequeña expansión en el tipo de afección genética que se tratará. Después, está la decisión de si queremos tener hijos diseñados genéticamente, porque ahí es donde nos lleva la CRISPR», dice Forrest. «Se plantean enormes cuestiones éticas acerca de dónde se sitúa esta línea –añade–. ¿En qué momento hay que parar?».

Esta es una cuestión que la sociedad tendrá que abordar en un futuro próximo. «Como sabemos con las armas nucleares, no podemos desinventar estas cosas –afirma Forrest, refiriéndose a los dispares entornos normativos a escala mundial–. Éticamente vamos a tener que decidir sobre estas cuestiones en los próximos cinco años, porque las herramientas van a estar ahí».

Paroha comenta que la educación va a ser crítica. «Se van a examinar las normas culturales y éticas, y creo que todos necesitamos conocer la genómica y cómo va a afectar a nuestras familias. Considero que la educación va a tener que desempeñar un papel fundamental».

El mercado de las ciencias biológicas

Una de las zonas grises en cuanto a la responsabilidad es la relativa a quién es responsable de trazar la línea entre el perfil genético de un paciente y sus reacciones a los medicamentos. «¿Es responsabilidad de las farmacéuticas tratar de comprender todos los aspectos genéticos y genómicos de la población de pacientes a la que se dirigen? ¿Es de los académicos? ¿De los sistemas de atención sanitaria? ¿De los gobiernos?», interroga Forrest. «No es una cuestión fácil, porque si eres una farmacéutica puedes estar cerrando tu mercado con el descubrimiento de más información genética».

Sin embargo, Forrest advierte a las farmacéuticas que reflexionen largo y tendido sobre el impacto de la genómica.



Principales conclusiones

- **La genómica nos ayuda a entender** cómo se propaga la COVID-19, por qué algunas personas se ven más afectadas que otras y cómo luchar contra ella
- **La genómica nos permite entender** la enfermedad con un nuevo nivel de detalle
- **Nos está llevando hacia una atención** médica más predictiva y personalizada
- **Este enorme potencial viene** acompañado de riesgos éticos y científicos
- **Los modelos operativos de las** farmacéuticas tendrán que adaptarse y evolucionar

Para obtener más información

Alex Forrest
Responsable Sciences de la Vie - Monde,
Chubb
afortrest@chubb.com

Vicki D'Silva
Responsable Sciences de la Vie, Royaume-
Uni et Irlande, Chubb
vdsilva@chubb.com

Karishma Paroha
Associée, Kennedys
karishma.paroha@kennedyslaw.com

- «Los fabricantes no pueden dar por sentado que no deben investigar los impactos genómicos específicos de sus productos». Le preocupa la posibilidad de que se produzca una oleada de acciones legales en torno al etiquetado inadecuado de los medicamentos y recomienda que se refuercen las instrucciones de uso si hay investigaciones de dominio público que vinculen los grupos genéticos de personas con reacciones adversas.

Cuanto más genomas humanos se secuencien y comparen con los registros médicos, más patrones surgirán que muestren reacciones adversas a los medicamentos existentes.

Forrest cree que es solo cuestión de tiempo que se ejerza presión reglamentaria sobre las farmacéuticas y que estas estén obligadas a comprender cómo repercute la genómica en las reacciones adversas a los medicamentos. «A continuación deberán encontrar una prueba que acompañe a la prescripción», sugiere Forrest. Esas pruebas comprobarían si hay marcadores genéticos que indiquen que puede producirse una reacción adversa. «Veremos a muchos más fabricantes que no solo querrán proceder de este modo, sino que estarán obligados a ello. Las farmacéuticas van a tener que desarrollar pruebas de acompañamiento y mostrarse activas en el área de la genómica en lugar de adoptar una postura pasiva».

Futuras pandemias

Cuesta sobrestimar el impacto que la genómica está teniendo en la atención sanitaria. Y la velocidad a la que avanza nuestra comprensión de este campo implica que, cuando nos enfrentemos a nuevas pandemias en el futuro, estaremos mucho más preparados para afrontarlas sin perder ni un minuto.

Forrest cree que, la próxima vez, la genómica se aprovechará de modo que las restricciones a la socialización estén hiperfocalizadas. «Creo que habrá una forma de entender nuestra inmunidad utilizando herramientas genómicas (inmunómica), lo que permitirá a la gente seguir con su vida y, en última instancia, conseguir que otros se protejan – dice-. Incluso en los próximos seis o doce meses no sabemos quién ha padecido la COVID, quién necesita la vacuna, quién no. Mientras que, en el futuro, se espera que dispongamos de las herramientas para averiguar estas cuestiones y poder alejarnos rápidamente de la carnicería económica de tener que confinar a todo el mundo y permitir cierto funcionamiento de la sociedad, al tiempo que protegemos a aquellos que no tienen los anticuerpos necesarios».

De hecho, podemos mirar atrás cuando llegue la siguiente pandemia y comprobar que ni siquiera contábamos con los términos para describir lo que estaba sucediendo durante la pandemia de COVID-19.

El próximo informe de esta serie profundizará en el efecto de la COVID-19 en las cadenas de suministro.

Chubb. Insured.SM