



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Simposio

A 50 años de la Tecnología de Recombinación del ADN: Su impacto en la biología humana, la medicina el laboratorio y la farmacia

Siendo las 17:00 horas del día 25 de octubre de 2023 se da por iniciada la Sesión correspondiente en las instalaciones de la Academia Nacional de Medicina.

En el Presídium: Presidente Dr. Germán Fajardo Dolci; Vicepresidente Dr. Raúl Carrillo Esper; Tesorera Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola; Secretario Adjunto Dr. Enrique O. Graue Hernández.

El Dr. Fajardo Dolci da la bienvenida a los asistentes y la palabra al Dr. David Kershenobich Stalnikowitz quien Coordinará la Sesión

El Dr. Kershenobich presenta a los expositores. El Dr. Hugo A. Barrera inicia con el tema De la Bioquímica a la Biología Molecular y a la Genómica. El Premio Nobel en Fisiología y Medicina fué en 1978 para 3 científicos Smith, Nathans y Arber quienes explicaron como las bacterias inactivan DNAs invasores sin dañar el suyo. La inactivación es por enzimas de restricción y la protección por enzimas que metilan al DNA. Estas enzimas se convirtieron en poderosas herramientas para la recombinación del DNA. Las bacterias son capaces de cortar en fragmentos el DNA invasor y evitar dañarse así mismas. Estas herramientas han tenido un gran impacto en la Investigación Biomédica y en el avance de la Medicina. Los doctores Cohen, Boyer y Bolívar Zapata participaron en investigaciones históricas e inventaron métodos para intercambiar genes entre plásmidos. Posteriormente el Dr. Paul Berg uso estos métodos para combinar genes originados a partir de diferentes especies. Walter Gilbert y Frederick Sanger compartieron el Nobel por sus invenciones de métodos químicos y enzimáticos para secuenciar genes.

El siguiente avance fue cuando con estas herramientas se hizo análisis de la genética molecular humana. Fraccionar el genoma humano, insertarlos en vectores de donación convertirlos en bacterias y creando genotecas las cuales se fueron sofisticando y fueron las que permitieron no solo separar en fragmentos el genoma humano, sino llegar a secuenciar todos sus fragmentos desde la academia o desde la industria con métodos informáticos que permitieron armar estos fragmentos en el continuo del genoma humano y gracias a ello estamos celebrando 20 años de la conclusión del proyecto del genoma humano y entre las promesas que este proyecto trajo y que se están convirtiendo en realidad es la Medicina Personalizada, es decir, usar la información genética de cada individuo para ajustar no solo que tipo de tratamiento le va a funcionar mejor a esa persona sino inclusive ajustar la dosis.

A continuación, la Dra. Diana Reséndez Pérez con la plática denominada Del gen a la biología evolutiva del desarrollo quién nos platica que en su laboratorio están muy interesados en el fascinante mecanismo por el cuál todos los organismos nos desarrollamos a partir de un solo huevo fertilizado. Las primeras etapas de desarrollo son constantes en la mayoría de los individuos, pero posteriormente en el desarrollo tenemos una amplia variedad en el diseño corporal. En este sentido se estudió a la mosca de la fruta que presentaba mutaciones fueron denominadas homeóticas debido a que son transformaciones que sustituyen un segmento del cuerpo por otro (un par de antenas por un par de patas). El DNA recombinante permitió clonar los genes responsables de estas mutaciones. Se encontraron segmentos de DNA que estaban compartidos. Se descubre una región del DNA de 180 pares de bases que estaban en los genes homeóticos que codifican para un homeodominio funcional y permitió la postulación del llamado Código Fox que no es otra cosa que la caja de herramientas genéticas que agrupa todos los genes maestros del desarrollo que compartimos todos los organismos multicelulares. Esta universalidad permitió el inicio de una época dorada en la Biología del desarrollo. El homeobox fue utilizado como rastreador molecular en organismos distantes, desde levaduras hasta vertebrados superiores encontrando similitudes. Se han hecho varios estudios con moscas e invertebrados y se han llegado a similitudes en genes y genomas incluso con los seres humanos. Las diferencias están en el control de la expresión de la regulación genética y hay evidencia reciente que apoya que si el mismo gen se expresa en una etapa diferente del desarrollo se cambia la morfogénesis y esto permite la diversidad biológica. La expresión de todos estos genes permite un desarrollo normal y cuando tenemos una expresión alterada tenemos todas las malformaciones y mutaciones genéticas.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

La siguiente ponencia Del gen a la Nosología por el Dr. David Kershenobich. La Nosología es la parte de la Medicina que tiene por objeto describir, diferenciar y clasificar las enfermedades. Los modelos nosológicos han permitido clasificar las distintas enfermedades fundamentalmente por fenotipo, pero muchas de las definiciones carecen de una base molecular o biológica por lo que es necesario incluir información como datos genómicos, proteómicos, transcriptómicos y metabólicos para una estructura más robusta y completa en la práctica clínica. Los nuevos genes ayudan a identificar nuevas dianas farmacológicas y justifican la reutilización de fármacos y clasifican a los pacientes con fines diagnósticos, pronósticos y decisiones de tratamiento. La disponibilidad de datos ha dado lugar a una gran área de investigación de la medicina en red debido a la naturaleza multifactorial de las enfermedades. Los enfoques ómicos integrativos encuentran mecanismos moleculares compartidos para enfermedades complejas y los textos publicados, los expedientes, las historias clínicas electrónicas mejoran nuestra comprensión de las similitudes de las enfermedades basadas en la ómica. Los métodos usados para la Nosología y clasificación de enfermedades aumentan nuestra comprensión de la etiología de la enfermedad. Por ejemplo, hay tres tipos de genes relacionados con el cáncer: los oncogenes, genes onco-supresores, genes de reparación del DNA y del ciclo celular.

Hay también otras cosas a considerar, las comorbilidades que pueden dar lugar a alteraciones en cualquiera de estos factores mencionados y por lo tanto la similitud molecular o fenotípica que pueda haber entre las distintas enfermedades. Hay 4 conceptos muy importantes: 1. Si realmente se ha publicado una afección distinta o un fenotipo distinto en la literatura, que sea confiable. 2. Si existen diferencias distintivas en el mecanismo molecular que subyace a las condiciones clínicas afirmadas 3. Son las características fenotípicas observadas dentro de las familias y entre ellas de herencia entre las entidades sugestivas de condiciones distintas 4. Si el diagnóstico es importante para el diagnóstico y terapéutica. Como ejemplo tenemos que en la epilepsia se han estudiado y descrito 3191 genes, la esquizofrenia tiene 1272 y las alteraciones cognitivas 1045. Estamos pasando de una etapa en la que se clasificaba nosológicamente a una época donde hay que incorporar todo. La ciencia es una herramienta para el desarrollo equitativo y sostenible, al servicio de toda la humanidad.

La Dra. Rocío Ortiz López nos habla del tema. Del gen al diagnóstico molecular. En 1949 el Dr. Linus Pauling dio la primera explicación molecular de una enfermedad y fué Premio Nobel en 1949 con el trabajo "Abnormal human hemoglobin molecules in relation to disease". A partir de ahí muchas otras investigaciones y herramientas moleculares dan origen al Proyecto del Genoma Humano en 1987. Otra área que se vio muy favorecida con estas herramientas fue el diagnóstico de enfermedades infecciosas. Asimismo, esto ha tenido impacto en la clínica ya que un gen implica una terapia. También se ha avanzado en cuanto al Microbioma. Actualmente se ha podido clasificar mejor algunas patologías complejas como el caso de la diabetes y la hipertensión. Actualmente se está trabajando en un Proyecto de Medicina Genómica en el Tecnológico de Monterrey. Un repositorio dinámico de datos biomédicos que se convierta en un recurso para hacer investigación y promover la innovación. Contendrá información genómica y clínico epidemiológica de 100000 mexicanos

A continuación, la presentación de la Dra. Laura Palomares Aguilera con el tema Del gen al biofármaco. Antes de la Biotecnología farmacéutica había una serie de sustancias farmacéuticas que se aislaban originalmente de fuentes animales, la primera proteína que rompió con esto fue la insulina que se extraía del páncreas de cerdos en contraste con lo que podemos hacer el día de hoy a través de la ingeniería genética, una bacteria *E. Coli* puede producir en biorreactores en laboratorios insulina humana. Estas tecnologías nos permiten tener tratamientos con características únicas. Los anticuerpos monoclonales han sido utilizados para el cáncer y un sinnúmero de enfermedades que pueden ser tratadas con esta tecnología. Pasamos de los anticuerpos conjugados a drogas, anticuerpos biespecíficos y fragmentos de anticuerpos creando moléculas que no existen en la naturaleza. Para llevarlas al paciente tenemos que pasar por el análisis pre-clínico y por el acompañamiento regulatorio. En México se realizan una serie de medicamentos biocomparables aprobados por COFEPRIS. Todos estos medicamentos son de alto valor agregado y generan riqueza importante. Se está trabajando para promover la producción, pero falta una política pública para el desarrollo de nuevos medicamentos, producción e investigación en el país. En el Instituto de Biotecnología se han enfocado a un nuevo proyecto que consiste en el desarrollo y construcción de una planta que estará con la capacidad de fabricar material clínico para fases



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Tesorera

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Secretario Adjunto

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

1 y 2. Finalmente concluir que la Biotecnología ha salvado millones de vidas, mejorado la calidad de vida, desarrollado tratamientos para enfermedades incurables, permitido el tratamiento personalizado, el desarrollo de vacunas seguras y eficaces en tiempo record, permitido el diagnóstico oportuno y la prevención de enfermedades.

El siguiente tema del Gen a la Terapia Celular está a cargo de la Dra. Mayra Pérez Tapia. Existen varios enfoques para clasificar las terapias celulares. Una clasificación común se basa en el tipo de células utilizadas, otra clasificación se centra en el propósito terapéutico y ambas permiten una mejor comprensión y organización de las terapias celulares. Esta plática se centra en el estudio de las Células CAR- T. La Terapia con Células CAR-T consiste en modificar genéticamente las Células T para que expresen un receptor de antígeno quimérico llamado CAR que reconoce específicamente a las células tumorales y las elimina. Durante la manufactura del CAR-T se deben utilizar procesos estandarizados y sistemas de control de calidad rigurosos para asegurar la calidad, estabilidad y reproducibilidad de los productos que se utilizarán en los pacientes. Las etapas de construcción del CAR-T son: selección del antígeno, ingeniería y validación para especificidad y afinidad, producción de Lentivirus CAR y validación inicial, preparación y transducción de Célula T, validación funcional de célula CAR-T y expansión y optimización de célula CAR T. Hoy en día tenemos 6 productos autorizados a nivel mundial, todos de segunda generación con diferentes motivos de activación. El futuro es un CAR-T personalizado. La regulación internacional sobre el tema es dinámica, necesaria, se debe de implementar prácticamente a la par del desarrollo de CAR-T. Hoy día la COFEPRIS tiene un grupo de trabajo donde se está llevando a cabo la generación de las nuevas normas mexicanas y un proyecto para educar en el tema a las comunidades, a los médicos y al público en general

La última ponencia está a cargo del Dr. Xavier Soberón Mainero. Manipulación Genética. El hecho de poder hacer secuenciación del DNA en un dispositivo compacto y portátil nos muestra el avance vertiginoso de las tecnologías. En la actualidad la síntesis del ADN ha progresado también en forma dramática y ha sido clave para la revolución genómica. Dos ejemplos notables son: su uso en microarreglos y su papel central en la secuenciación del ADN. Esta técnica hoy en día ha revolucionado la modificación de los seres superiores y las aplicaciones médicas empiezan a hacer su aparición en ensayos clínicos. Esta capacidad aumentada de caracterización y modificación de las moléculas informacionales en los seres vivos nos lleva a esta nueva promesa de la Genómica y la edición genética y es un verdadero renacimiento en la terapia génica como la posibilidad de hacer Xeno-trasplantes. Algunas tendencias para los siguientes lustros: Secuenciación de DNA en campo y consultorio. Microbiología médica molecular de rutina; Cada persona con genotipo/genoma desde el nacimiento; Modificación genética de todo tipo de animales y plantas. Rápida proliferación de terapias génicas.

Además, la cantidad de datos que se están generando favorece la capacidad de entender y operar sobre esta información. La información nos llevará a mantener la salud y no solamente a tratar la enfermedad.

Al término de las exposiciones se procedió a la Sesión de Preguntas y Comentarios