

# Los genes islandeses se convierten en medicina

La empresa islandesa **deCode Genetics** ha dedicado ocho años a perseguir un objetivo ambicioso: recoger y analizar el ADN de todo el país y convertir esa información genética en medicamentos. Los esfuerzos de la empresa están ahora a punto de dar resultados porque las primeras medicinas van a llegar en breve al mercado.

CORIE LOK FOTOGRAFÍAS DE JOSHUA PAUL





Donante de ADN  
islandés:  
deCode Genetics  
analiza el ADN de  
Benedikt Arnason y de  
miles de sus compatriotas  
en toda la isla



Todo en familia: El estudio del ADN de familias islandesas como la de Benedikt Arnason (cuarto por la izquierda) es una piedra angular en el esfuerzo para el desarrollo de fármacos que es dirigido desde las modernas instalaciones de deCode en Reykjavik (página opuesta)

# R

**ECLINADO EN UNA SILLA** en una clínica a las afueras de Reykjavik, Islandia, Bendikt Arnason, cuenta la historia de como un día, hace 11 años, tuvo un ataque al corazón. En una voz profunda y rica, cultivada a lo largo de años como actor y director del teatro nacional de Islandia, describe el dolor

de pecho que le dejó agarrotado después de una actuación. Llegó al hospital justo a tiempo. "La última cosa que recuerdo es al doctor preguntándome por mi historial médico", nos dice Arnason. Cuando se despertó, se encontró con marcas de quemaduras en el pecho: los doctores le habían devuelto a la vida. Ahora Arnason vuelve cada dos semanas a esta clínica a las afueras de la ciudad para que los doctores puedan monitorizar su progreso como participante en la prueba de un nuevo medicamento experimental: uno que los médicos piensan que puede librarle de tener un segundo infarto, posiblemente mortal. Si funciona, Arnason debería dar las gracias a toda una nación, así como a la visión de una de las empresas de biotecnología más ambiciosas del mundo. Tres años después de que Arnason

tuviera su infarto, deCode Genetics, que tiene sus oficinas centrales en un moderno edificio a sólo 10 minutos de la clínica, se embarcó en una búsqueda a nivel nacional de los genes que están detrás de las enfermedades de corazón, la diabetes, el asma y otras enfermedades comunes. La compañía apostaba a que, si podía identificar esos genes buceando a través de la herencia genética de este pequeño país, conseguiría las claves para poder combatir las enfermedades que causan. Ocho años más tarde, las pruebas en Arnason y en otros islandeses que padecen problemas de corazón están permitiendo a la compañía dar los últimos pasos para probar que su apuesta era correcta. El éxito de las pruebas significará no sólo la aparición en el mercado de la primera medicina de deCode y de un medicamento mejor para el corazón, sino posiblemente la llegada de una nueva generación de tratamientos basados en el dominio de la genética. "Creo que hemos sido capaces de conseguir más resultados significativos de la genética de las enfermedades comunes que cualquier otro grupo en el mundo", asegura Kari Stefansson, fundador y presidente ejecutivo de deCode. Esto ha llevado a crear una serie de fármacos - incluyendo uno para las dolencias de las arterias periféricas - que están muy cerca del final del proceso de

desarrollo, justo por detrás de la medicación para el infarto, y que podrían estar en el mercado antes del final de la década. DeCode trabaja también con los gigantes farmacéuticos Roche y Merck para desarrollar fármacos al tiempo que incrementa sus capacidades internas de desarrollo. Desde luego no hay garantías de que los primeros fármacos de deCode pasen con éxito las pruebas en personas. Pero si lo hacen, las repercusiones se dejarán sentir mucho más allá de las costas de esta remota isla del Atlántico Norte. Si Stefansson y su equipo tienen éxito, ofrecerán no sólo esperanza a Arnason y al incontable número de personas que sufren enfermedades comunes, sino también evidencias en el mundo real, del poder de la genómica para transformar la medicina.

#### PODER DE LA POBLACIÓN

A primera vista, Islandia, una isla enclavada justo por debajo del Círculo Ártico y barrida por el viento, es un lugar impensable para una compañía líder en biotecnología. Pero los científicos islandeses han reconocido, mucho antes de la llegada de deCode, que su país es un lugar magnífico para la investigación médica basada en la población. Efectivamente, disponen de un buen registro médico y una población a la que los doctores pueden llegar fácilmente a través de un sistema universal de salud de gran calidad. DeCode fue capaz de encontrar a Arnason, por ejemplo, porque estaba dentro de una lista con otras más de 8.000 personas del registro nacional hospitalario de todos los islandeses que habían tenido infartos antes de los 75 años de edad entre 1981 y 2000.

La población islandesa además está muy abierta a la investigación médica. Unos 110.000 islandeses, más de la mitad de la población adulta de la isla, han dado su ADN a deCode, haciendo de la genética algo parecido a un proyecto científico nacional. Esta cooperación, junto a importantes inversiones en software de minería de datos, especializado en genética, y en tecnología de lectura de ADN, ha sido fundamental para conseguir que deCode se posicione como una potencia en la caza de genes. De hecho, según Stefanssons, ha facilitado a la compañía datos suficientes no sólo para perseguir las dolencias cardíacas sino otras 50 enfermedades distintas, que van desde el asma a la diabetes o el cáncer. "Éste es un negocio en el que la masa crítica es algo importante, según recuerda David Altshuler, un especialista en genética poblacional de la Harvard Medical School.

Para entender la potencia de la aproximación que sigue deCode conviene analizar el descubrimiento del gen que la empresa cree que ha contribuido al infarto de Arnason. En teoría, los investigadores hubieran podido localizar ese gen secuenciando el genoma completo de todos los pacientes con infartos y buscando variaciones recurrentes de los genes, pero con 30.000 genes y tres mil millones de letras en el ADN para analizar por paciente, el procedimiento sería muy lento y costoso. En lugar de ello, deCode empezó buscando una región del cromosoma que probablemente albergaba los genes culpables. La aproximación era bastante directa: deCode analizó un número limitado de marcadores clave, dispersados en los cromosomas de las víctimas de infartos, y los utilizó para identificar conjuntos de cromosomas que aparecían compartidos con mayor frecuencia que otros conjuntos. Como dice Augustine Kong, responsable principal de estadística genética en deCode: "puedes pensar que quizás es algo mágico, en el sentido de que



no necesitas conocer de entrada qué genes vas a buscar ni tampoco tener un identificador para marcarlos".

A deCode le ayudó en este proceso otra fuente islandesa única: la abundancia de registros públicos con datos genealógicos: registros parroquiales, censos desde el 1700, incluso las antiguas historias que describen el poblamiento de la isla por los vikingos en el siglo noveno. Cuando se lanza un estudio como el que se refiere a los infartos, según Kong "se ponen la lista (de los pacientes de la enfermedad) y la genealogía juntas para identificar pacientes que están relacionados". Como las personas que tienen alguna relación comparten secuencias de ADN más largas que los que no tienen ninguna, señala Kong, eligiendo conjuntos de parientes, deCode puede usar sólo unos 1.000 marcadores para encontrar una región sospechosa del cromosoma, lo que lleva a un procedimiento más efectivo en coste. Llevar a cabo una búsqueda similar empleando ADN de pacientes no relacionados requeriría un millón de marcadores, según las estimaciones de Kong.

Una vez que deCode ha utilizado esta aproximación para reducir el espacio de búsqueda a una sección del cromosoma 13, los investigadores comparan los pacientes de infartos con un grupo de personas que representa a la población general. Un análisis más detallado de las diferencias entre los dos grupos permitió a deCode centrarse más aún en un área suficientemente pequeña que contiene sólo uno o dos genes.

En ese momento, tentadoramente próximo a sus objetivos, los investigadores volvieron a la base de datos públicos de genes para localizar qué genes se habían trazado ya hasta ese punto. Cuando vieron que la secuencia de ADN albergaba un gen que codifica una proteína relacionada con la inflamación, un proceso implicado en la enfermedad cardíaca, supieron que estaban sobre algo importante. Los cardiólogos creen que cuando las "placas", depósitos de grasa en las paredes de las arterias, se inflaman, es más probable que se desprendan, formen coágulos de sangre, y causen infartos. DeCode encontró que algunos islandeses como Arnanson, que tienen una variante específica del gen de la inflamación del cromosoma 13, tienen un riesgo doble del normal de sufrir infartos quizás porque la variante es una versión hiperactiva del gen y causa una inflamación excesiva. Los investigadores de deCode deducen que bloqueando la proteína codificada por el gen, se puede evitar que las placas se inflamen y que así permanezcan adheridas de

forma segura a las paredes arteriales. En otras palabras, la proteína puede convertirse en un blanco excelente para el fármaco.

De todas formas este tipo de conclusión científica todavía está muy lejos del hecho de tener una medicina a mano. Los investigadores de deCode aún necesitaban encontrar un compuesto que pueda alcanzar el blanco de forma segura. Pero la suerte estaba de su lado. Durante los años 80 y 90, las empresas farmacéuticas habían desarrollado fármacos para inhibir precisamente la misma proteína, porque pensaban que estaba relacionada con el asma y otras enfermedades inflamatorias. DeCode decidió adquirir la licencia de un compuesto fabricado por la empresa alemana Bayer, según menciona Mark Gurney, responsable de exploración de fármacos en deCode. El fármaco se había mostrado seguro y había llegado a los últimos pasos de las pruebas en personas antes de que Bayer decidiera abandonarlo porque no era mucho más efectivo que las medicinas existentes para el asma. Como deCode no precisó crear un fármaco íntegramente nuevo desde el principio, en palabras de Gurney, pudo ahorrarse entre cinco y siete años de trabajo.

Hasta el momento los investigadores de la compañía han descubierto, como blanco de fármacos, 15 proteínas implicadas en enfermedades comunes como la osteoporosis y la esquizofrenia. Esto es "más que cualquier otro grupo individual de investigadores", según señala James Weber, director del Centro de Genética Médica en la Marshfield Clinic Research Foundation de Marshfield, Wiscconsin. "La mayoría de los otros laboratorios en universidades no tienen la escala para trabajar con los genes como deCode".

Según los investigadores de deCode, no sólo es inusual la cantidad de los blancos para fármacos que han identificado, sino también su calidad. Gurney afirma que los métodos tradicionales para descubrir blancos, estudiar animales de laboratorio o células en discos de petri, a menudo acaban ofreciendo fármacos candidatos que no son muy efectivos. Para Klaus Lindpaintner, responsable del Centro Roche de Genómica Médica, "DeCode

**Alta tecnología, baja tecnología:** DeCode ha llevado la caza de genes a gran escala a este tranquilo país que todavía depende de los recursos naturales como la pesca o la agricultura. Las oficinas centrales de deCode (panel central) están a unos pasos del pintoresco centro de Reykjavik (panel central izquierdo).

## EXPLOSIÓN DE LA POBLACIÓN

Una muestra de otros proyectos de análisis de grandes bancos de datos de ADN en otras poblaciones

| INSTITUCIÓN                                  | PROYECTO                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Proyecto estonio del genoma (Tartu, Estonia) | Analizar muestras de sangre de estonios para encontrar factores genéticos y medioambientales relacionados con enfermedades; el objetivo es llegar a las 100.000 muestras de sangre en 2007.                                                                                               |
| Galileo Genomics (San Lorenzo, Québec)       | Utilizar el ADN de 40.000 personas de Québec para buscar genes asociados al asma, la artritis, la esquizofrenia, la enfermedad de Crohn y otras dolencias                                                                                                                                 |
| Oxagen (Abingdon, Inglaterra)                | Analizar 40.000 muestras de sangre, fundamentalmente del norte de Europa para desarrollar fármacos para enfermedades inflamatorias como el asma y la artritis reumática; esperan empezar las primeras pruebas clínicas el próximo año                                                     |
| Universidad Rockefeller (Nueva York, NY)     | Estudiar el ADN de 3.200 habitantes de Korsae, una isla de la Micronesia, para descubrir la genética de la obesidad.                                                                                                                                                                      |
| U.K. Biobank (Manchester, Inglaterra)        | Recoger muestras de sangre, orina e información médica de unos 500.000 ciudadanos británicos; empezarán el próximo año y harán un seguimiento de la salud de las personas a lo largo de los próximos 10 años para estudiar los factores genéticos y medioambientales de las enfermedades. |



tiene activos únicos que te permiten hacer estudios genéticos más potentes y con mucho más éxito sobre enfermedades comunes complejas. Esto nos ayuda a sentirnos más seguros de que los blancos son más relevantes para las enfermedades y que las medicinas que se desarrollen contra ellas resultarán eficaces.

El resultado: mientras que las compañías farmacéuticas tradicionales deben perseguir en paralelo media docena o más de blancos diferentes para una enfermedad dada, deCode sólo apuesta por uno o dos. Esto significa menos trabajo, tiempo y dinero dedicado a investigación en blancos que acaban siendo irrelevantes, como indica Gurney.

## Lo que hace ocho años empezó como una **extravagante startup cazadora de genes**, empieza a parecerse mucho a una **empresa farmacéutica real**.

Esta eficiencia empieza a rendir resultados. Además de las pruebas clínicas con los fármacos para los infartos que se realizan actualmente, deCode prevé empezar pruebas de tres fármacos más en personas a lo largo del próximo año. Dos de estas pruebas incluirán fármacos que, como los fármacos para el corazón, se habían desarrollado inicialmente por otras compañías para otros usos. Pero al principio del próximo año, deCode comenzará pruebas en personas de su primer fármaco desarrollado desde cero: un tratamiento para las dolencias de arterias periféricas, el estrechamiento de las arterias de las extremidades. DeCode está trabajando también en otros seis proyectos de fármacos en colaboración con Roche y Merck. En conjunto, lo que hace ocho años empezó como una extravagante *startup* cazadora de genes fuera de los moldes habituales, empieza a parecerse mucho a una empresa farmacéutica real.

### FUERA DE ISLANDIA

En la esquina de su espaciosa oficina en el último piso del edificio de deCode, dominando al mismo tiempo el aeropuerto regional y una de las mayores iglesias de Reykjavik, Kari Stefansson parece algo cansado. Acaba de volver en un vuelo nocturno desde Nueva Jersey donde ha hablado con una empresa farmacéutica. Estos días, cada vez más, se ve obligado a pensar en los desafíos a los que las compañías se enfrentan en el mundo real para poner fármacos en el mercado y asegurarse de su éxito.

Por ejemplo, antes de prescribir las medicinas de deCode para el corazón, los médicos como mínimo deben identificar personas con versiones de alto riesgo del gen significativo. DeCode se encuentra en las primeras fases de desarrollo de una herramienta de diagnóstico basada en el ADN, pero esa aproximación está lejos de ser ideal, según Hakon Hakonarson, responsable de programas clínicos en deCode. Esto se debe a que múltiples variantes del mismo gen, e incluso factores no

genéticos, pueden causar un aumento del riesgo de infartos. Más aún, las pruebas genéticas son más caras y más laboriosas que las pruebas que miden biomarcadores como las proteínas en sangre. Por tanto, uno de los fines de las pruebas de los fármacos para el corazón es encontrar un biomarcador que se pueda medir fácilmente y que identifique con precisión todas las personas en las que la inflamación arterial ha aumentado, lo que las pone en riesgo de sufrir infartos.

Realmente, Stefansson prevé que tratar a las personas con factores genéticos específicos de riesgo es sólo una de las formas en que los médicos usarán los fármacos de deCode. "No es blanco ni negro. Esto no va a disminuir la complejidad de la medicina, va a aumentarla", nos dice. En dolencias como el infarto, numerosos factores como el estilo de vida y el entorno intervienen de forma muy próxima a los factores genéticos. Por ejemplo, un paciente con una variante de riesgo medio del gen, puede tomar el medicamento contra el infarto para compensar la dieta o su historial médico anterior, afirma Stefansson, de la misma forma que algunos pacientes con niveles normales de colesterol toman actualmente medicinas para disminuir el colesterol a fin de compensar otros riesgos. Comprobar la utilidad de este planteamiento requerirá aún más pruebas en personas.

Sin embargo, uno de los mayores desafíos a los que se enfrenta deCode está más allá de las costas de Islandia. Muchos especialistas en genética se preguntan si los descubrimientos de las investigaciones de deCode en islandeses, y los fármacos desarrollados basados en esos descubrimientos, serán relevantes en otras poblaciones. Los especialistas en genética humana tienen una larga historia a la hora de encontrar un gen ligado a una determinada enfermedad común en una población y después ser incapaces de encontrar relaciones entre ese gen y la enfermedad en otra población. Nadie sabe con seguridad por qué ocurre, pero "es un tema crítico" - como dice Leena Peltonen una profesora de genética médica en la universidad de Helsinki, Finlandia y en la Universidad de California, Los Angeles - "si crees que has encontrado un gen, tienes que repetir los resultados y probar que es aplicable a otras poblaciones".

Es un planteamiento que irrita al límite a Stefansson. Lo que es importante, argumenta, es la habilidad de identificar la proteína o la ruta que se ha torcido en una enfermedad en particular, y eso es lo que hace la búsqueda de genes de deCode. "Usted se pasea por aquí y ve que la mayoría de las personas tiene dos piernas, dos brazos y una cabeza", nos dice. "Es indignante creer que los caminos biológicos implicados en las enfermedades comunes en Islandia son diferentes de los implicados en las enfermedades comunes en otros lugares". De todas formas deCode está trabajando para demostrar que el gen del infarto esta correlacionado con la enfermedad en una población americana, y ya lo ha hecho con una población británica.

Al final, deCode es una compañía biotecnológica más que trabaja en un programa más de fármacos para dolencias cardíacas. Pero es también una entre un puñado de empresas que están probando una aproximación fundamentalmente nueva para el desarrollo de fármacos. Si se consiguen resultados, y pueden empezar a verse en sólo unos años, con la disponibilidad de los primeros fármacos de deCode, millones de pacientes en todo el mundo se podrían beneficiar de la herencia genética de Benedikt Arnason y de miles de otros voluntarios islandeses.



Escalando posiciones:  
Kari Stefansson, fundador  
y presidente ejecutivo de deCode,  
encuentra críticas en su aventura  
de descubrir nuevos fármacos.