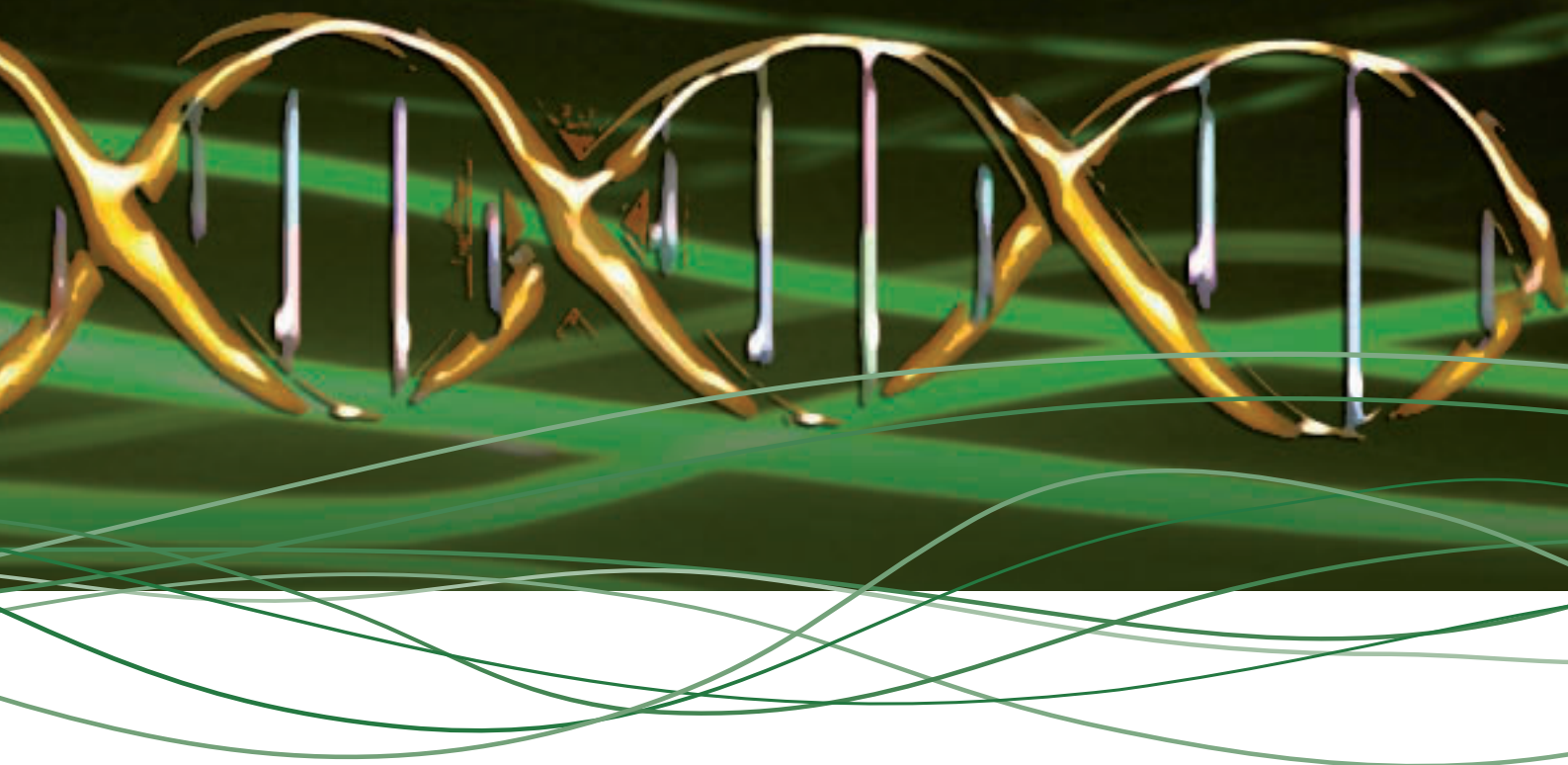


monografía
ciclo de
conferencias y debates en
ciencias

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES
NATURE PUBLISHING GROUP

**GENETIC TESTING:
THE AGE OF PERSONAL GENOMES**
PRUEBAS GENÉTICAS: LA ERA DE LOS GENOMAS PERSONALES

**Disponibilidad y uso de la información genómica:
desde las aplicaciones biomédicas y terapéuticas
a las implicaciones sociales y personales**



nature publishing group **npg**
iberoamérica

PARA MÁS INFORMACIÓN
nature publishing group iberoamérica s.l.
c/ Luchana 33, 1º 3. 28010 Madrid • Tel.: +34 91 447 46 43
www.npgiberoamerica.com

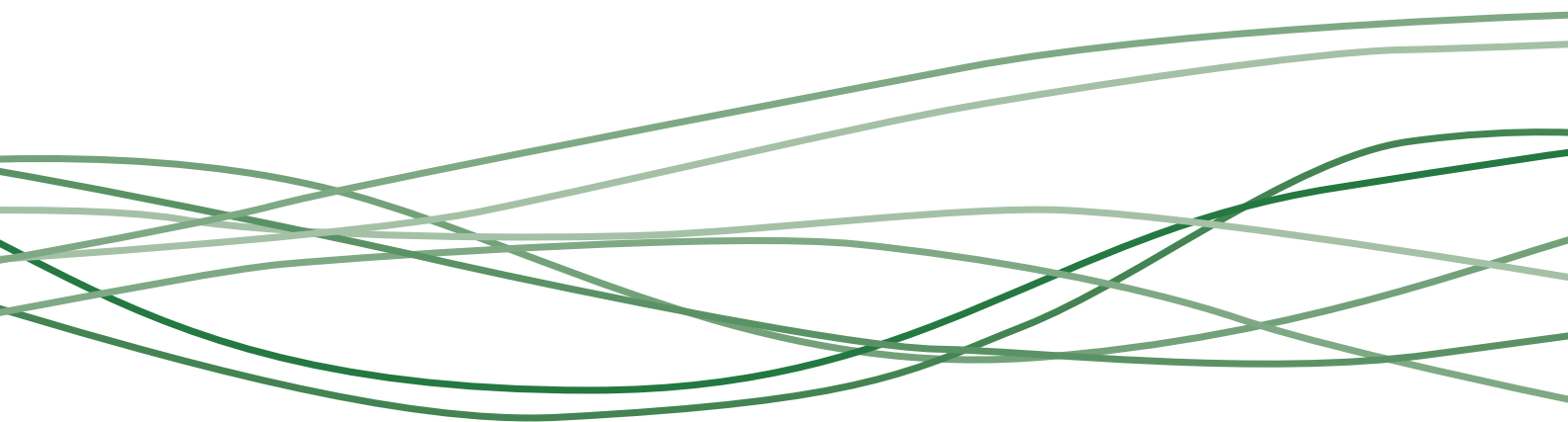
monografía
ciclo de
conferencias y debates en
ciencias

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES
NATURE PUBLISHING GROUP

GENETIC TESTING:
THE AGE OF PERSONAL GENOMES

PRUEBAS GENÉTICAS: LA ERA DE LOS GENOMAS PERSONALES

**Disponibilidad y uso de la información genómica:
desde las aplicaciones biomédicas y terapéuticas
a las implicaciones sociales y personales**



© 2009 Nature Publishing Group Iberoamérica, S.L.

Depósito Legal: M-20280-2009
Impreso en España

NPG Iberoamérica, Luchana 33, 28010 Madrid, España
Teléfono: + 34 91 447 46 43

Índice

PRUEBAS GENÉTICAS: LA ERA DE LOS GENOMAS PERSONALES

PRESENTACIÓN

Raimundo Pérez-Hernández y Torra	7
Federico Mayor Zaragoza	8
Lucía Ferreirós Sampedro	9

INTRODUCCIÓN

Myles Axton	11
-------------------	----

CONFERENCIAS

Del descubrimiento a las pruebas genéticas	17
---	-----------

Káry Stefánsson

Más allá del genoma: el epigenoma	21
--	-----------

Manel Esteller

El riesgo poligénico del cáncer de mama y la prevención personalizada	25
--	-----------

Paul Pharoah

Perspectivas de los pacientes y los consumidores ante las pruebas genéticas	29
--	-----------

Sharon Terry

DEBATE	33
---------------------	-----------

Presentación

PALABRAS DE PRESENTACIÓN DE:

Raimundo Pérez-Hernández y Torra	7
Director de la Fundación Ramón Areces	
Federico Mayor Zaragoza	8
Presidente del Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces	
Lucía Ferreirós Sampedro	9
Directora General de Nature Publishing Group Iberoamérica	

Deseo darles a todos la bienvenida en nombre del Patronato de la Fundación Ramón Areces. Agradezco la presencia del profesor Federico Mayor Zaragoza, presidente del Consejo Científico de la Fundación, quien, a continuación, también les dirigirá unas palabras, y, por supuesto, mi mayor agradecimiento a Nature Publishing Group Iberoamérica y a su directora general, Lucía Ferreirós, con quien hemos estado varias semanas, por no decir meses, preparando este acto, con cariño y con cuidado. Es el primer eslabón de la cadena, de la alianza me atrevo a decir, de la amistad entre *Nature* y la Fundación Ramón Areces y la vocación que ambas instituciones tienen de difundir lo mejor posible a la sociedad el saber científico y los resultados de la investigación.

Como ustedes saben, la Fundación tiene como seña de identidad fundamental y como vocación prioritaria el apoyo y el impulso del conocimiento científico, para lo cual dispone de varios instrumentos: la adjudicación de ayudas a proyectos de investigación, mediante la convocatoria de concursos nacionales; la formación de capital humano a través de la concesión de becas y, por último, la divulgación científica por medio de la celebración de conferencias, reuniones científicas, simposios, etc.

En este último ámbito de actuación se encuadra el acuerdo de colaboración alcanzado entre la Fundación Ramón Areces y Nature Publishing Group Iberoamérica. Un acuerdo en virtud del cual todos los años –éste es el primero– organizaremos conjuntamente un evento de estas características, una mesa redonda en la que se deberán cumplir varias condiciones. La primera, desarrollar un debate sobre un asunto científico relevante –el tema científico del año– que por sus propias características merezca ser tratado –a juicio de nuestro Consejo Científico y de NPG– en un escenario como el actual.

En segundo lugar, pretendemos abordar cuestiones de verdadera actualidad –la actualidad no está reñida con la seriedad–, para trasladar a la sociedad suficiente información sobre el tema de debate. En tercer lugar, queremos, y esto es condición sine qua non, que con nosotros estén sencillamente los mejores, y creo que hoy tenemos aquí al *dream team* del genoma, como ustedes podrán comprobar después.

Por mi parte sólo me resta expresarles la satisfacción de nuestra Fundación por el hecho de que esta jornada no sea únicamente un debate científico o médico, sino que también sea una reflexión colectiva sobre una materia en la que entran en juego valores éticos que afectan a toda la sociedad.

Les reitero la bienvenida a esta jornada, y confío que el debate estará a la altura que todos esperamos y deseamos.

Cedo ahora la palabra al profesor Federico Mayor Zaragoza, a Lucía Ferreirós y a nuestros invitados.

D. RAIMUNDO PÉREZ-HERNÁNDEZ Y TORRA

Director de la Fundación Ramón Areces

Señor director, señoras y señores: Deseo expresar mi extraordinaria satisfacción por estar hoy aquí en presencia de los organizadores de este importante ciclo de conferencias, y saludar en primer lugar a la directora de Nature Publishing Group Iberoamérica, así como al editor de *Nature Genetics*. También quisiera saludar, con especial afecto, al presidente de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular, que nos acompaña.

Seré muy breve y cederé en seguida la palabra a los excelentes especialistas que van a intervenir, pero antes me gustaría subrayar que el tema que vamos a abordar hoy es uno de los más apasionantes que existen en genética: «La era de los genomas, disponibilidad y uso de la información genómica, desde las aplicaciones biomédicas a las implicaciones sociales y personales».

En 1994, en el homenaje que la Real Academia Nacional de Medicina rendía al Dr. Juan Rof Carballo, don Pedro Laín Entralgo manifestaba que «el individuo humano viene al mundo con las potencialidades inscritas en su genoma, en las cuales se mezcla desde el nacimiento el ser ya hombre y el poder ser tal hombre». Resulta, por tanto, extraordinariamente importante que sepamos distinguir entre los datos de un diagnóstico, de unas pruebas, y cuáles son las proclividades fisiopatológicas que de estas tendencias pueden manifestarse después.

A este respecto, Craig Venter, uno de los personajes más fascinantes en el campo de la genómica –también por su manera de ser y de expresarse–, en un libro en el que refiere su propia experiencia, dice que «si yo tuviera todas las enfermedades o hubiera padecido en un determinado momento todas las inclinaciones patológicas que marcaba mi genoma, en estos momentos ya no estaría escribiendo esto».

En consecuencia, debemos tener en cuenta la importancia de estas pruebas para un tratamiento personalizado, para una prevención individualizada. Al igual que sucede en educación, la medicina alcanzará su mayor grado de perfección en el momento que sea personalizada. Tiene ventajas indudables desde un punto de vista clínico, pero las tendencias no pueden ni deben interpretarse bajo un enfoque social o laboral como restrictivas en grado alguno de la libertad de opciones y de igualdad ante la ley propia de todo sistema que reconoce de manera irrestricta la exacta equiparación de todos los ciudadanos.

Las cuestiones, de gran actualidad, por tanto, son: ¿Le gustaría conocer su secuencia genética si estuviera disponible a un precio asequible? ¿Cuál es la utilidad de estas pruebas genéticas en el diagnóstico y la predicción de enfermedades asociadas a variaciones genéticas? ¿Cómo podemos regular en un contexto democrático el uso y mal uso de estas pruebas?

En 1992 comencé a trabajar, como director general de la UNESCO y en estrecha colaboración con el profesor McKusick, a la sazón director de la Organización del Genoma Humano de Estados Unidos, en el proceso que llevó a la Declaración Universal de las Naciones Unidas sobre el Genoma Humano. Esta declaración fue aprobada unánimemente primero por la UNESCO y un año después por la Asamblea General de Naciones Unidas. Es importante des-

tacar que en su artículo 11 dice: «Queda prohibida la clonación humana cuando existen propósitos reproductivos, como fue el sueño de Hitler y Mengele de producir hombres a la medida, con unas características determinadas. Todos los otros usos, los otros propósitos deben estar abiertos a discusión con todo el rigor de los fundamentos científicos».

No hay duda de que este tema es muy importante por sus implicaciones y puede servir de inspiración en una de las cuestiones más atractivas de nuestros días, de enorme importancia para el futuro del ser humano por sus implicaciones fisiopatológicas y sociales.

Gracias a todos por su asistencia, a los ponentes y a los que han hecho posible la colaboración entre la Fundación Areces y Nature Publishing Group Iberoamérica.

PROFESOR FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Presidente del Consejo Científico
de la Fundación Ramón Areces

Una vez más, agradecer a los ponentes su visita y su participación en este acto, también a todos los que conforman la audiencia, esperando que esta jornada les resulte interesante, ya que eso es lo que se pretende, y esperando también que participen activamente en el debate. Especialmente gracias a la Fundación Ramón Areces, ya que con su colaboración se ha podido organizar este acto.

Desde Nature Publishing Group y, en particular, desde Nature Publishing Group Iberoamérica, estamos encantados de iniciar este ciclo de conferencias de debate en colaboración con la Fundación, a quien agradecemos su interés en la realización de estos actos que contribuyen a la divulgación científica, una colaboración, por tanto, ciertamente inestimable.

En Nature Publishing Group, desde el nacimiento de nuestra primera publicación, la revista *Nature*, en 1869, la vocación de nuestra actividad se ha mantenido siempre en su doble objetivo y ambición: por un lado, ofrecer a la comunidad científica y a los investigadores de las distintas áreas una plataforma de comunicación, un vehículo que les permita difundir sus conocimientos, intercambiar datos, ideas y proyectos, actividad imprescindible para el avance de la ciencia, y, por otro lado, divulgar y transmitir a la sociedad estos avances científicos, interpretándolos, traduciéndolos por así decir, desde la perspectiva de los beneficios, las ventajas y los avances que pueden suponer para el bienestar y la calidad de vida de la sociedad, como también de sus posibles riesgos o inconvenientes, y con ello destacar y hacer comprender a la sociedad la importancia de la investigación en su progreso.

Con la Fundación Ramón Areces nos une este mismo afán y objetivo de colaborar y prestar servicio a la comunidad científica y de divulgar la ciencia. Es por ello que también es un honor contar con su colaboración para la realización de este ciclo de conferencias, dado que compartimos el mismo interés en la difusión de la ciencia y también en la colaboración con sus principales actores que son los investigadores. Dejemos paso, pues, a los expertos, que son los que cuentan y por los que aquí estamos reunidos.

DRA. LUCÍA FERREIRÓS SAMPEDRO

Directora General de Nature Publishing
Group Iberoamérica

Introducción



MYLES AXTON

Editor de *Nature Genetics*

Myles Axton es editor de *Nature Genetics*. Ha sido profesor universitario de biología celular y molecular en la Universidad de Oxford y recibió una beca del Balliol College desde 1995 hasta 2003. Se licenció en Genética en Cambridge en 1985, y se doctoró en el Imperial College en 1990. Entre 1990 y 1995 llevó a cabo un estudio posdoctoral en Dundee y en el Whitehead Institute del MIT. La investigación de Myles utilizó la avanzada información genética de la *Drosophila* para analizar la estabilidad del genoma y examinar la función de los reguladores del ciclo celular en las transiciones del ciclo vital. Sus intereses se ampliaron hacia la genética humana, la genómica y la biología de sistemas. Ha impartido clases a bioquímicos, zoólogos y estudiantes de medicina, y ha publicado artículos de investigación. Su colaboración en el establecimiento del máster de investigación innovadora en Integrative Biosciences de la Universidad de Oxford le llevó a darse cuenta de la importancia de la visión general integradora de la investigación biomédica. Desde su cargo actual de editor profesional, se halla en posición de utilizar esta perspectiva para ayudar a coordinar la investigación en el campo de la genética.

La habilidad para leer el genoma humano es algo específico del siglo **XXI**, dado que es en él que hemos sido capaces de secuenciar genomas humanos. Aproximadamente ocho años después del inicio de la centuria, se han completado ocho, aunque la tasa de secuenciación va en aumento. Los genomas humanos que se han secuenciado incluyen los de James Watson, Craig Venter (investigador holandés), una mujer, un hombre chino, un coreano y una familia de africanos (padre, madre e hijo). Más recientemente se ha secuenciado el genoma de una mujer con leucemia linfocítica junto con el genoma del tumor en dos momentos: cuando se diagnosticó y cuando recurrió después del tratamiento. En este experimento se secuenciaron unos 98.000 millones de pares de bases, y finalmente se redujeron a ocho las variaciones que afectaban a las regiones de codificación de genes como posible causa de la leucemia.

Entre dos individuos europeos existen unos tres millones de variaciones genéticas que ocurren comúnmente. Estas variaciones pueden tener lugar como polimorfismos de un solo nucleótido, conocidos como SNP, la mayor parte de

los cuales están fuera de las regiones que codifican proteínas y/o no tienen impacto o afectan sólo a la regulación del gen. Unas 10.000 de las variaciones que ocurren comúnmente en los europeos alteran las regiones de codificación del ADN y ocurren entre 5 y 50 nuevas mutaciones en cada individuo. Se han encontrado también aproximadamente 2.000 deleciones e inserciones y muchos cientos de éstas afectan a la región de codificación de los genes. Finalmente hay variaciones en el número de copias, modificaciones estructurales y epigenéticas.

Esta abundancia de nuevos datos en genómica ha generado tanta expectación que pronto habrá importantes avances y aplicaciones médicas. Pero los genomas son inmensos, complejos y muy variables, lo que hace que éste sea un proyecto largo en el que debemos proceder no sólo con optimismo, sino también con extrema cautela. Establecer la relevancia médica de una secuencia del genoma es mucho más difícil que simplemente encontrar sus variantes. Por ejemplo, James Watson informó que su genoma contenía una mutación del gen *BRCA1* para el cáncer de mama y también que era homocigoto para la mutación del gen del síndrome de Cockayne. Sin embargo, es obvio que no tenía ninguna de estas enfermedades. Las mutaciones están ahí, pero su interpretación como patogénicas es sencillamente incorrecta.

Las variantes genéticas confieren diferentes riesgos relativos de enfermedad y pueden ser comunes o raras. Las mutaciones mendelianas de alta penetrancia y gran efecto son raras, ya que afectan a una persona entre cientos de miles o incluso menos. Estas mutaciones se estudian, por lo tanto, en familias. En los últimos dos años, una aproximación muy productiva basada en el etiquetado de haplotipos, posibilitada por el proyecto internacional HapMap, ha permitido, mediante los estudios de asociación genética en todo el genoma, investigar variantes comunes (las que tienen una prevalencia de más del 5% en la población). Esas variantes confieren un riesgo adicional de enfermedad pequeño, del orden del 25% (*odds ratio* de 1,25). Las plataformas para los estudios de asociación genética en todo el genoma usan un dispositivo que examina el ADN de una persona para millones de variaciones genéticas simultáneamente. La validez analítica de esta plataforma está fuera de duda, pero el efecto de esas variaciones en la población es pequeño y variable, lo que dificulta la aplicación de sus resultados a un único individuo. En la investigación de enfermedades comunes se ha alcanzado mayor éxito. Hace tan sólo dos años, la diabetes tipo 2, el cáncer de próstata y la enfermedad de Crohn eran enfermedades misteriosas. Ahora tenemos dianas farmacológicas y una buena comprensión de los mecanismos de estas patologías, así como hipótesis biológicas que impulsarán mucho más la investigación.

Puesto que las enfermedades comunes son complejas y están determinadas no sólo por variaciones genéticas, sino también por el ambiente que interactúa de manera compleja con los genes, hay un límite en el grado en el que las variaciones genéticas por sí solas pueden predecir riesgos futuros. Más aún, los estudios de asociación genética en

todo el genoma se llevan a cabo habitualmente de manera retrospectiva y utilizan datos epidemiológicos. No se han llevado a cabo todavía estudios prospectivos, en los cuales los sujetos sean genotipados al principio y luego monitorizados durante 20 años o más. Otras fuentes de incertidumbre son los diferentes entornos donde se llevan a cabo los estudios y las diversas metodologías empleadas.

Incluso aunque las variaciones comunes confieren pequeños riesgos de enfermedad, no debemos pensar que no sean importantes. El que una mutación mendeliana sea rara no significa que no hayamos identificado el mecanismo de la enfermedad, la función de un gen o una importante diana terapéutica. Estamos manejando variaciones naturales cuando estudiamos variaciones comunes, esto es lo que la naturaleza nos da. Las variaciones genéticas son compatibles con la vida y nosotros trabajamos con esos materiales. Por otro lado, hay muchas variantes de riesgo intermedio que sólo se encontrarán mediante la secuenciación de muchos, muchos genomas.

Muchas de las plataformas empleadas en investigación y sus derivados pueden servir como dispositivos diagnósticos, y nuestro propósito hoy aquí es preguntar: ¿Cuándo estaremos listos para usarlos en el ámbito médico para el diagnóstico, el pronóstico o el consejo médico?

¿Quién es competente para interpretar los resultados? En Estados Unidos hay sólo un centenar de médicos entrenados en genética de adultos. La mayor parte de los que llevan a cabo consejo genético se ocupan de las enfermedades mendelianas raras, y los consejeros genéticos que trabajan con enfermedades de adultos, como Alzheimer y cáncer, tienen una casuística importante.

David Valle, de la Universidad Johns Hopkins, y Aravinda Chakravarti, de la Sociedad Americana de Genética Humana, han afirmado que la genética tiene que ser lo que fundamente la educación médica en el futuro y tan importante en la comprensión de la fisiología y la medicina como lo es el metabolismo. ¿Cómo enseñaremos entonces medicina?

Personalmente pienso que la posibilidad de llevar a cabo la valoración de riesgo de enfermedad en todo el genoma –tanto si las pruebas genéticas están listas para su uso general o no– ha cambiado nuestro concepto de lo que supondrán los cuidados de salud. Ha aumentado también la importancia de la concienciación del paciente, y ha dado lugar a una nueva profesión de interpretador de riesgos, que trabaja al lado de médicos y pacientes en los cuidados de salud. Me gustaría proponer que las personas tengan como mínimo tanta información cuantitativa, actuarial y de riesgo sobre las exposiciones que afectan a su salud como sus aseguradoras o proveedores de cuidados sanitarios. Todo el mundo debería tener una hoja de cálculo que listara todas sus exposiciones ambientales. Esto no debería ser difícil de implementar, comenzando con una lista de las 100 enfermedades más comunes y su prevalencia en la población. Hacerlo abriría los ojos a la mayor parte de la gente, que lo analizaría con su médico e iría añadiendo sus exposiciones individuales tales como tabaco, obesidad, factores del estilo de vida y una historia detallada sobre los antecedentes familiares de enfermedad. Así se dispondría de una informa-

ción de base increíble para los pacientes y los médicos, y como las pruebas genéticas están desarrollándose y validándose, estos predictores de riesgo podrían sumarse al modelo, tras analizarlo con el médico u otro proveedor de salud, e incorporarse al plan de salud de cada persona. Vista así, la información genómica no da miedo ni es algo excepcional, sino más bien una fuente de información médica preventiva.

El último punto al que me gustaría referirme es el que concierne a la modificación de la conducta y la motivación. No sabemos mucho sobre motivación de la conducta ni sobre qué lleva a la gente a cambiar su comportamiento, y creo que es improbable que los resúmenes epidemiológicos, basados en cientos de miles de personas anónimas tratadas como sujetos de investigación, proporcionen modelos que los individuos sigan realmente. Sin embargo, la información genómica personalizada es probable que sí suponga una transformación porque conectará a las personas, que reunirán una gran cantidad de información, compartirán genotipos y discutirán sus implicaciones.

Conferencias

Del descubrimiento a las pruebas genéticas	17
Káry Stefánsson	
Más allá del genoma: el epigenoma	21
Manel Esteller	
El riesgo poligénico del cáncer de mama y la prevención personalizada.....	25
Paul Pharoah	
Perspectivas de los pacientes y los consumidores ante las pruebas genéticas	29
Sharon Terry	



DR. KÁRI STEFÁNSSON

Profesor de neurología y neuropatología
Presidente y cofundador de deCODE, Reikiavik

Kári Stefánsson se licenció y se doctoró en Medicina en la Universidad de Islandia y obtuvo el certificado de especialidad en neurología y neuropatología en Estados Unidos. Actualmente es presidente, director ejecutivo y director general de deCODE Genetics desde su fundación en agosto de 1996. Fue nombrado presidente del comité de directores de deCODE Genetics en diciembre de 1999. Desde 1993 hasta abril de 1997 trabajó como profesor de neurología, neuropatología y neurociencia en la Universidad de Harvard. Además, desde 1993 hasta diciembre de 1996 fue director de neuropatología en el Beth Israel Hospital de Boston, Massa-

chusetts. De 1983 a 1993, formó parte del profesorado de neurología, neuropatología y neurociencias en la Universidad de Chicago. Ha publicado numerosos artículos sobre la genética de diferentes enfermedades comunes y complejas.

Sobre deCODE Genetics

Con base en Reikiavik, Islandia, deCODE es una compañía biofarmacéutica que aplica sus descubrimientos en genética humana al desarrollo de fármacos y métodos diagnósticos para enfermedades comunes. La empresa deCODE es líder global en descubrimientos de genes: «Nuestros recursos y nuestro enfoque nos han permitido aislar genes relacionados con importantes aspectos de la salud pública, desde la enfermedad cardiovascular hasta el cáncer, genes que nos proporcionan dianas farmacológicas basadas en la biología básica de la enfermedad».

El objetivo principal de deCODE es el desarrollo de nuevos fármacos más eficaces, basados en el descubrimiento de los genes involucrados en más de medio centenar de enfermedades comunes. El enfoque poblacional y la competencia única en genética humana apuntalan la amplitud del trabajo de desarrollo farmacológico, desde el descubrimiento de una diana terapéutica hasta los ensayos clínicos.

Del descubrimiento a las pruebas genéticas

El Dr. Kári Stefánsson, director ejecutivo de deCode Genetics, fue el primer orador de la conferencia-debate después de las presentaciones iniciales de Myles Axton. Su disertación se centró en la evolución de los hallazgos del genoma, las pruebas disponibles para obtener información genética y la relevancia de esta información tanto para el individuo como para la población, no sólo en la prevención y el pronóstico de problemas de salud, sino también como información que podría proporcionar un conocimiento básico sobre el individuo y su naturaleza, que ahora está técnicamente disponible por lo menos de modo parcial.

Stefánsson inició su intervención con una declaración de la trascendencia de las pruebas de secuenciación genética en relación con las diferencias genómicas entre los seres vivos: «Hay profundas diferencias en la biosfera que están dictadas por diferencias en la secuencia del ADN y es importante reconocer que la unidad fundamental de toda la vida es la información escrita en el ADN», comentó. Y añadió: «Por tanto, cuando empiezas a observar la secuencia del ADN de las especies o de los individuos que comparten ciertas características, estás analizando algo con un profundo significado».

Aparte de considerar este profundo significado del análisis del ADN, Stefánsson también se refirió a aspectos más prácticos de esta información cuando se observan enfermedades o rasgos comunes en un gran porcentaje de personas, mencionando específicamente que en estos casos

el análisis debería incluir y medir también las interacciones entre los genes y el medio ambiente. Algunos comentarios puntualizaron aspectos del antiguo debate entre naturaleza y educación, que él opina que es básico tener en cuenta en la patogénesis de las enfermedades.

«La línea de distinción entre naturaleza y educación es muy compleja y a veces complicada de distinguir», explicó Stefánsson, quien, para mostrar esta dificultad, proporcionó a la audiencia un ejemplo del trabajo realizado por su grupo sobre dependencia de la nicotina. En referencia a este estudio, Stefánsson informó que descubrieron la presencia de una variante en la secuencia del genoma que influiría en el número de cigarrillos que fuma una persona. «Cuando descubrimos esta variante de la secuencia, continuamos investigando otras enfermedades relacionadas con el humo del tabaco y con fumar como factor de riesgo. Demostramos que la variante de la secuencia para la dependencia de la nicotina también se relaciona con el riesgo de padecer cáncer de pulmón». Parece ser que en Islandia, donde se llevó a cabo este estudio, nadie desarrolla cáncer de pulmón a menos que fume, por lo que este cáncer constituye el prototipo de enfermedad medioambiental en Islandia.

Para Stefánsson éste es un claro ejemplo de una variante de la secuencia causada o relacionada con elementos

“La línea de distinción entre naturaleza y educación es muy compleja y a veces complicada de distinguir.”

medioambientales que también conduce a la enfermedad. «Por tanto, ¿dónde está la línea entre naturaleza y educación?», preguntó. Continuando con esta línea, en opinión de Stefánsson, gran parte del componente medioambiental que afecta al riesgo de padecer enfermedades comunes es básicamente un componente al que estamos predispuestos genéticamente; por tanto, la genética contribuye a la patogénesis de las enfermedades comunes no sólo como un componente genético puro, lo que probablemente tiene un gran impacto, sino también, y de forma más significativa, como un componente medioambiental.

Por tanto, en las pruebas genéticas, puesto que necesitamos considerar la genética que causa directamente la enfermedad y las variantes que causan una predisposición a desarrollar determinados hábitos medioambientales que podrían causar la enfermedad, es muy difícil obtener la prueba genética correcta como herramienta de prevención y diagnóstico. En palabras de Stefánsson, «analizar las pruebas genéticas y las variantes en la secuencia que causan directa o indirectamente una enfermedad, para ayudar al médico con una herramienta eficiente de diagnóstico o pronóstico, se convierte en algo un poco complicado, puesto que hay que considerar aspectos tanto técnicos como epidemiológicos, aparte de otras cuestiones filosóficas que van surgiendo». Al mismo tiempo, otro asunto sería «cuánto necesitamos saber antes de conceder acceso individual a la información sobre riesgo genético. ¿Necesitamos saber todas las variantes de la secuencia del factor de riesgo de la enfermedad o simplemente las variantes que confieren, llamémoslo así, un riesgo significativo al individuo?».

La naturaleza de las variantes asociadas

A lo largo del proceso de estudio de las variantes genéticas, Stefánsson explicó que, básicamente, cuando se trata de descubrir variantes o mutaciones genéticas, primero se observan estas variantes en la secuencia del genotipo y después se comparan con una colección de variantes en el fenotipo del paciente, tales como el riesgo específico para una enfermedad, el color del pelo o cualquier otra expresión fenotípica, a la búsqueda de asociaciones no casuales entre estos dos datos. Stefánsson explicó en detalle la diferencia entre el genotipo mendeliano y las enfermedades comunes más complejas. «Realmente, hace años, cuando era estudiante en la Facultad de Medicina, las únicas enfermedades que se llamaban genéticas eran las mendelianas, enfermedades que tenían una correlación simple y directa entre las variaciones en el genotipo y el fenotipo resultante. Y en estos casos, si el gen tenía la mutación, la enfermedad aparecía, y sin mutación, no había enfermedad. Sin embargo, ahora vemos relaciones mucho más complejas entre genotipo y fenotipo», afirmó Stefánsson cuando explicó que esta complicación o dificultad se debía a la mezcla entre las variaciones medioambientales y genéticas que aumentaban el riesgo de enfermedad cuando actuaban simultáneamente.

Tal y como Stefánsson aludió, ya se ha descubierto un número suficiente de estas variantes en la secuencia para

comenzar a establecer un patrón. En este sentido, las variantes realmente comunes normalmente tienen un efecto relativamente menor en el riesgo de la enfermedad, mientras que las variantes menos frecuentes tienen un efecto bastante mayor.

Las cuestiones serían cómo de grande tiene que ser este efecto para convertirlo en un instrumento diagnóstico útil y qué características tienen que tener estas variantes de la secuencia para convertirlas en herramientas diagnósticas útiles. Tal y como Stefánsson mencionó, el riesgo que confieren al individuo tiene que ser lo suficientemente importante como para diferenciarlo claramente del resto de la población y que merezca la pena como herramienta diagnóstica. El riesgo relativo y el riesgo a lo largo de la vida también deben tenerse en cuenta para conseguir una herramienta diagnóstica válida. «Un ejemplo de la importancia de tener en cuenta el riesgo conferido en el contexto del riesgo a lo largo de la vida es el nivel de colesterol y el infarto. Si tienes el nivel más alto de colesterol, tu riesgo de infarto es un 50% más alto que el riesgo medio de la sociedad, pero el riesgo a lo largo de la vida de un hombre de 40 años de sufrir un infarto es del 49%. Por tanto, si estás en ese nivel más alto, tendrás un 75% de riesgo a lo largo de la vida de sufrir un infarto. Pero asumamos que el colesterol no afecta al riesgo de sufrir un infarto, aunque aumente el riesgo de esclerosis de la placa. La prevalencia de la esclerosis es 0,1% de la población general, por tanto, si tienes los niveles más elevados de colesterol, tu riesgo a lo largo de la vida de sufrir esclerosis es de 0,15%, lo que no es un aumento significativo». De esta manera, considerar el riesgo a lo largo de la vida es básico para no alertar falsamente a los pacientes.

Stefánsson explicó que en deCode ya han sido capaces de aislar bastantes variantes de la secuencia que afectan a un número considerable de enfermedades complejas o rasgos comunes (para 38 enfermedades y caracteres que van desde el infarto de miocardio y la diabetes hasta la reacción alérgica al alcohol y la calvicie masculina).

Como curiosidad, Stefánsson mencionó específicamente que habían aislado –y replicado– la variante de la secuencia genética responsable de la habilidad para resolver crucigramas. Se podría considerar un carácter banal, pero para Stefánsson es importante «porque es el primer ejemplo que conozco de una variante en la secuencia del genoma humano que afecta a un carácter comportamental muy complicado», puntualizó.

En este sentido, Stefánsson expuso que, nos guste o no, las pruebas genéticas podrían darnos un montón de información sobre quiénes somos. «Aquellos de nosotros a los que nos asuste un poco saber quiénes somos, y a la mayoría de nosotros nos asusta, hemos desarrollado toda clase

“El riesgo relativo y el riesgo a lo largo de la vida también deben tenerse en cuenta para conseguir una herramienta diagnóstica válida.”

de mecanismos psicológicos para tratar de evitar saberlo, pero también es increíblemente excitante. Nos da la oportunidad de empezar a observarnos en el contexto de nuestra propia historia personal, así como en la historia de la población de la que venimos», sugirió Stefánsson.

“Todas las enfermedades tienen componentes de riesgo tanto genéticos como medioambientales.”

Esto es importante cuando empiezas a pensar sobre las variantes de riesgo que tienen efecto en enfermedades comunes y te das cuenta de que algunas de ellas requieren componentes medioambientales para su penetrancia. En este sentido, las variantes geográficas para el riesgo de la enfermedad son otro dato a tener en cuenta para la interpretación de los resultados de las pruebas genéticas. A propósito de esto, Stefánsson propuso el siguiente ejemplo: «En Islandia, hemos encontrado que el 26% de los islandeses tiene una mutación de riesgo para el melanoma, pero los melanomas son casi inexistentes. En España, donde el riesgo de padecer un melanoma es casi tres veces más alto, esta mutación sólo se encontró en el 6% de los españoles. Ésta es una mutación que hace que seas pelirrojo, de piel blanca y sensible a la luz solar. La gente que es sensible a esta luz y quiere evitarla, lo puede hacer muy fácilmente en Islandia, mientras que en España es mucho más difícil de evitar en verano», comentó Stefánsson.

Como dijo Stefánsson, «antes de comenzar a vender pruebas genéticas por todo el mundo, debemos entender las diferencias regionales y las diferencias en frecuencia, y debemos saber cuál es el efecto de esas diferencias, puesto que todas esas enfermedades, las comunes, tienen componentes de riesgo tanto genéticos como medioambientales, y hay una posibilidad de que el medio ambiente tenga un cierto impacto sobre la frecuencia de la variación a través de la selección».

Para Stefánsson, todavía queda mucho por hacer para encontrar el material que conforma al ser humano. En referencia a deCode Genetics, mencionó que su empresa ha sido capaz de juntar varias pruebas genéticas basadas en su propia investigación y sus descubrimientos, pero también incorporarlas a los descubrimientos de otros. En concreto se refirió a las pruebas de riesgo de infarto y de cáncer de próstata. La primera está basada en el descubrimiento de una variante de la secuencia del cromosoma 9 que duplica el riesgo de padecer un infarto de manera precoz. «Entre hermanos homocigotos, la presencia de esta variante en uno de los gemelos duplica el riesgo de infarto temprano y en la población general lo aumenta en un 60%. Esto se ha replicado extremadamente bien en todas las poblaciones excepto en los afroamericanos. Esta variante no les afecta o no hemos podido demostrar que tenga un efecto en el riesgo de infarto», explicó Stefánsson.

Llegados a este punto, la cuestión sería si esto tiene un impacto suficiente en el riesgo a lo largo de la vida, o a 10 años, que implique un cambio en la manera de tratar y manejar la enfermedad actualmente. Es decir, ¿tiene esta prue-

ba o esta variante en la secuencia una utilidad clínica? Como respuesta a esta cuestión, Stefánsson se refirió al programa estadounidense y las guías de control de los niveles de colesterol relacionados con un riesgo mayor o menor del 20% para los próximos 10 años o la ausencia de factores de riesgo. «La idea es que puedes compensar el riesgo desconocido disminuyendo el riesgo asociado al colesterol. En la actualidad hay dos estudios, uno de Inglaterra, que muestra la reclasificación del 20% de los pacientes sobre la base de esta variante en la secuencia, y otro, a punto de salir, el ARIC Study, que es el mayor estudio llevado a cabo en América, mide el riesgo de eventos cardiovasculares y conduce a la reclasificación del 16-18% de los casos. Por tanto, si creemos estos estudios, la determinación genética de esta variante no sólo permite evaluar el riesgo de infarto, sino que también tiene utilidad clínica. Esta variante está claramente relacionada con el infarto de miocardio y ya se ha replicado en un gran número de estudios; sin embargo, se sabe que esta relación depende de los grupos étnicos, por lo que podemos llevar a cabo una clasificación del riesgo que lleve a decisiones sobre el tratamiento», aseguró Stefánsson.

“Estoy absolutamente convencido, sin ningún género de dudas, de que en unos pocos años los métodos para evaluar el riesgo basados en la secuenciación del genoma humano constituirán las bases de la medicina preventiva.”

Para la segunda prueba para el riesgo de cáncer de próstata, Stefánsson señaló que su empresa había tenido que replicar los marcadores para este cáncer en aproximadamente 15 poblaciones, pero que todavía no tenían resultados satisfactorios para los afroamericanos en la evaluación completa del riesgo. El cáncer de próstata es el cáncer más común en los hombres y la segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres de Estados Unidos, y, como Stefánsson afirmó, es una enfermedad para la que no hay un tratamiento médico satisfactorio y en la que la cuestión debería ser si los hombres diagnosticados de cáncer de próstata tienen que someterse a una prostatectomía radical en una fase temprana o esperar con una vigilancia activa. «La diferencia entre estas dos decisiones es muy significativa puesto que el riesgo de muerte es mucho mayor si se espera, al igual que las metástasis; por tanto, la tendencia en la comunidad clínica urológica se está desplazando hacia la prostatectomía radical. Si esto es así, es extraordinariamente importante identificar a los hombres con alto riesgo», aseguró Stefánsson, y añadió que ellos han construido una prueba basada en ocho SNIP de seis regiones, que convierte estos marcadores en *odds ratio* y de ahí en un riesgo relativo. «Éste es sólo un ejemplo de cómo, si se toma el riesgo de todos estos *loci* y se multiplica, se acaba con un riesgo doble de padecer cáncer de próstata. Aunque soy el primero en admitir que la evaluación de ambas opciones está muy sesgada, sin embargo, esto te permite identificar aquellos hombres que tienen un

riesgo significativo de padecer cáncer. Puedes argumentar que la evaluación del historial familiar también concluiría en la detección de esta población de riesgo, pero aunque esta historia familiar es muy importante, no es suficiente puesto que sólo detecta el 5% de la población con riesgo por debajo de 65 años, mientras que nuestros marcadores identifican el 15% de la población», aseguró Stefánsson.

Como conclusión a su presentación, Stefánsson declaró: «Estoy absolutamente convencido, sin ningún género de dudas, de que en unos pocos años los métodos para evaluar el riesgo basados en la secuenciación del genoma humano constituirán las bases de la medicina preventiva. La única cuestión será entonces cuándo implementar estas pruebas en el sistema sanitario, qué debemos saber antes de hacerlo y si debemos permitir a la gente comenzar a leer su destino antes de que la historia haya sido completamente escrita. Sin embargo, como hemos asegurado que no vamos a cambiar la secuencia del genoma, estas pruebas no nos van a conducir al determinismo genético. Lo que harán es proporcionarnos la motivación para cambiar nuestro comportamiento: dejar de fumar, comer bien y ser felices para siempre».



DR. MANEL ESTELLER

Director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC)
Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)

Manel Esteller (Barcelona, Cataluña, España) se licenció en Medicina con honores en la Universidad de Barcelona, donde también obtuvo su doctorado especializado en genética molecular del carcinoma endometrial. Fue investigador invitado en la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas de la Universidad de St. Andrews (Escocia, Reino Unido), y durante ese tiempo sus investigaciones se centraron en la genética molecular del cáncer de mama hereditario. Entre 1997 y 2001, el Dr. Esteller recibió una beca posdoctoral y trabajó como investigador asociado en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins (Baltimore, Estados Unidos), donde estudió la metilación del ADN en el cáncer en humanos. Su labor fue decisiva para determinar el promotor de la hipermetilación de los genes supresores tumorales como distintivo común de todos los tumores en humanos. Desde octubre de 2001 hasta septiembre de 2008, Manel Esteller trabajó como jefe del laboratorio de epigenética del cáncer del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España (CNIO), donde su principal área de investigación fue la de las alteraciones de la metilación del ADN, las modificacio-

nes de histonas y la cromatina en el cáncer en humanos. Desde octubre de 2008, el Dr. Esteller es director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC) del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), en Barcelona, y jefe del grupo de Epigenética del Cáncer. Su investigación actual se centra en la determinación de los mapas epigenómicos de las células normales y transformadas, el estudio de las interacciones entre las modificaciones epigenéticas y los ARN no codificantes, y el desarrollo de nuevos medicamentos epigenéticos para el tratamiento del cáncer.

Manel Esteller es autor de más de doscientos artículos originales acreditados en el ámbito de las ciencias biomédicas, y, además, es miembro de numerosas sociedades científicas internacionales, comités editoriales, así como revisor de muchas revistas y entidades patrocinadoras. También es editor asociado de las revistas *Cancer Research* y *The Lancet Oncology and Carcinogenesis*, redactor jefe de *Epigenetics*, asesor de *The Human Epigenome Project*, miembro asociado de la Epigenome Network of Excellence y presidente de la Sociedad de Epigenética. Entre sus numerosos galardones se incluyen: el Premio Carcinogénesis (2005), el Premio Beckman-Coulter (2006), el Premio a la Investigación Biomédica Francisco Cobos (2006), el Premio de la Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro (FPRC) (2006), el Premio Swiss Bridge (2006), el Premio a la Innovación del Commonwealth of Massachusetts (2007), el Premio del Programa Human Frontier Science (2007) y el Debiopharm Life Sciences Award École Polytechnique Fédérale Lausanne (2008).

El Dr. Manel Esteller es director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), profesor de genética en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona e investigador ICREA.

Más allá del genoma: el epigenoma

La participación del Dr. Manel Esteller, director del Programa de Epigenética y Biología del Cáncer en el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, suscitó gran interés entre los asistentes. Explicó qué es el epigenoma y la epigenética y su importante participación en la aparición de trastornos y enfermedades. Manel Esteller centró su charla en revisar la genética y la epigenética, los genotipos y los fenotipos, la relación entre la epigenética y el cáncer, la repercusión de la epigenética en la práctica clínica, y la epigenética y su evolución.

Esteller inició su intervención con la definición de epigenética, refiriéndose a ella como la «herencia de la actividad del genoma que no depende de su secuencia, es decir, que no depende de la secuencia de nucleótidos que forman el genoma, sino de otras marcas o variaciones, las marcas epigenéticas, como la metilación del ADN, la modificación de las histonas y las variaciones en el RNA no codificante».

Según Esteller, la epigenética pretende explicar por qué un genotipo puede dar lugar a diferentes fenotipos y tiene

un papel fundamental en la aparición de trastornos y enfermedades, en particular en el cáncer. «El cáncer, por ejemplo, además de ser una enfermedad genética es también una enfermedad epigenética», señaló Esteller. Asimismo, apuntó que la investigación en torno al epigenoma es de gran importancia para la práctica clínica, en la medida en que ya existen y están disponibles para el tratamiento fármacos desarrollados para actuar sobre las variantes epigenéticas.

Para explicar las diferencias entre genoma y epigenoma, y la relevancia de este último en la expresión fenotípica, entre otros, citó el ejemplo de los *Calico Cats*, gatos genéticamente idénticos, pero con variaciones en sus manchas en la piel, que surgen como consecuencia de una variante de metilación en el epigenoma. También comentó el caso

“La epigenética pretende explicar por qué un genotipo puede dar lugar a diferentes fenotipos.”

de los ratones *Agouti Mouse*, dos ratones idénticos genéticamente, en los cuales, sin cambiar su genoma, se puede modificar el color de la piel añadiendo en su dieta más o menos grupos metilo, y como consecuencia de esta dieta, el gen del pigmento de la piel se metila, deja de expresarse y ello conduce a un cambio de color en la piel del ratón. «Más aún, este cambio, consecuencia de un factor externo como es la alimentación, puede ser transmitido a la siguiente generación, lo que implicaría la posible herencia de caracteres adquiridos sin afectar a la línea germinal», resaltó Esteller.

Otro interesante ejemplo de la importancia del epigenoma citado fue el referido a los animales clonados, en los que si bien el genoma es idéntico al del animal original, sin embargo, no se ha logrado reproducir las marcas epigenéticas del animal de origen, lo que hace que copia y copiado no sean completamente idénticos y se diferencien en una serie de defectos y trastornos como la obesidad o la diabetes, alteraciones de la impronta genética o *imprinting*.

“El ambiente deja huella en nuestros genomas.”

A otro nivel, Esteller comentó que una situación similar se produce en la fertilización in vitro, proceso en el que se transfiere el DNA pero no se reproduce fielmente la epigenética. «En este sentido, distintos estudios epidemiológicos llevados a cabo en estos niños han mostrado que tienen un riesgo ligeramente más elevado de desarrollar enfermedades de impronta genética», indicó Esteller.

A continuación, el Dr. Esteller presentó diversos ejemplos muy ilustrativos, como el de los gemelos monocigotos, que comparten el mismo genoma pero pueden presentar distinto riesgo de padecer enfermedades o de padecerlas a edades diferentes. Según explicó Esteller, esto se debe a las modificaciones químicas epigenéticas que favorecen la aparición o no de una enfermedad y que lo haga antes o más tarde en el ciclo vital. En diversos estudios de gemelos llevados a cabo por su grupo, estas diferencias epigenéticas aumentaban a medida que los gemelos crecían y sus estilos de vida se diversificaban, al adquirir hábitos conductuales diferentes, como fumar, consumir alcohol, etc. «Esto nos hace ver que el ambiente deja huella en nuestros genomas», apuntó Esteller. Y continuó: «Son los llamados gemelos discordantes para la enfermedad, es decir, aquellos que, siendo genéticamente idénticos, uno de ellos padece una enfermedad y el otro no». Según indicó, estos casos se han visto en pacientes con diabetes y lupus eritematoso sistémico, casos en los que se pudo determinar que existían metilaciones distintas entre ambos gemelos que podrían explicar en parte el fenómeno. «Cuando los gemelos se tratan farmacológicamente y se corrige la metilación epigenómica de uno de ellos, vuelven a ser gemelos genética y epigenéticamente idénticos», señaló Esteller.

Según el Dr. Esteller, una de las diferencias fundamentales entre la genética y la epigenética es que la primera, no

siendo determinista, es mucho más estable, mientras que la segunda es más dinámica y los fármacos o el ambiente pueden hacer que cambie más fácilmente.

Epigenética y cáncer

A continuación, Esteller centró su intervención en explicar la implicación de la epigenética en enfermedades específicas, en especial, el cáncer. En este sentido señaló que, a partir de los modelos de cáncer que se estudian en el laboratorio, se sabe que el cáncer no es sólo una enfermedad genética, sino que también es epigenética, dado que en ella se encuentran alteraciones en el epigenoma que van desde la pérdida o la ganancia de metilación en genes supresores de tumores hasta modificaciones de las histonas, proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. En detalle, indicó que «un cáncer ya estudiado es, por ejemplo, el cáncer de piel, en el que hemos visto que a medida que el cáncer avanza se producen alteraciones epigenéticas que van avanzando igualmente, ya sean éstas pérdida de la metilación genómica o ganancia de metilación en genes supresores de tumores o metilaciones de las histonas», comentó.

En este sentido, indicó igualmente que existen dos tipos de genes: genes de expresión específica de tejido –un gen que se expresa en el cerebro pero que no lo hace en el corazón, por ejemplo– y genes de expresión ubicua, que se expresan en todos los tejidos. «Lo que descubrimos es que algunos de estos genes sufren una metilación que provoca la pérdida de expresión de genes que en condiciones normales deberían inhibir el crecimiento del tumor, los llamados genes supresores de tumores», explicó Esteller.

Esteller citó a continuación varios tipos tumorales que presentan metilación, silenciamiento e inactivación de muchos genes protectores del cáncer, como los genes de reparación del ADN. Para Esteller, de igual modo que se estudia el genoma, se debe estudiar la metilación de dicho genoma, el epigenoma, para determinar y clasificar adecuadamente los distintos tipos de cánceres, estudio especialmente útil para la determinación de tumores de origen desconocido.

Para el Dr. Esteller, la epigenética ha contribuido con importantes aportaciones al estudio de la génesis del cáncer, e igual que se hacen genotipos y se estudian los genomas, se pueden determinar y estudiar los epigenomas. «Esto es importante, ya que, por ejemplo, podemos ver los patrones

“El cáncer no es sólo una enfermedad genética, sino que también es epigenética, dado que en ella se encuentran alteraciones en el epigenoma que van desde la pérdida o la ganancia de metilación en genes supresores de tumores hasta modificaciones de las histonas.”

“En la aparición de un tumor no todo son genes; están también las secuencias de ARN no codificante, que pueden sufrir alteraciones genéticas y epigenéticas, alteraciones en la metilación del ARN.”

de metilación del ADN que son característicos de los tumores y reclasificarlos en la línea celular correcta y según su nivel de riesgo alto, medio o bajo, algo sin duda importante en la toma de decisiones terapéuticas», indicó.

Otra de las aportaciones de la epigenética, según comentó, es que puede ayudar a entender el fenómeno de las metástasis que a veces no puede ser explicado solamente por la genómica. Indicó que en ocasiones el tumor primario y la metástasis del tumor son iguales en cuanto a su genoma se refiere, pero distintos epigenéticamente. En este sentido el grupo de trabajo del Dr. Esteller ha demostrado recientemente que en metástasis de melanoma, tumor de colon y cáncer de cabeza y cuello, en el epigenoma a nivel del ARN no codificante (secuencias que se parecen a los genes, tienen inicio de transcripción, son originadas en nuestro genoma pero no originan proteínas, sufren también alteraciones genéticas y epigenéticas) hay grandes diferencias entre el tumor primario y la metástasis.

«En la aparición de un tumor no todo son genes», comentó Esteller, «están también las secuencias de ARN no codificante, que pueden sufrir alteraciones genéticas y epigenéticas, alteraciones en la metilación del ARN, como se ha visto ya en el cáncer de colon, por ejemplo». La epigenética, en cáncer, es pues muy importante para explicar y entender su génesis y puede responder a las preguntas vinculadas a las metástasis que no responde la genómica. Según indicó, éste sería el caso de cánceres como el de mama, en el que el genoma de las células del cáncer primario y el de la metástasis son muy similares, pero no así su epigenoma. Esto se ha observado igualmente en el melanoma, en el tumor de colon y en el de cabeza y cuello, todos ellos ejemplos en los que el epigenoma, a nivel del ARN no codificante, sufre importantes diferenciaciones entre el tumor primario y la metástasis.

Por último, en relación con el cáncer, destacó igualmente el papel de las histonas, componente que según señaló tiene una participación aún más compleja en la aparición de la enfermedad. «Las histonas son las proteínas a cuyo alrededor se enrolla el ADN, regulan la expresión de los genes y pueden sufrir modificaciones químicas», indicó Esteller. Estas modificaciones químicas hacen que el ADN se encuentre más compacto y, por lo tanto, se exprese menos, o esté más relajado y sus genes puedan expresarse mucho mejor. Pero sabiendo esto, comentó igualmente que la elaboración de un epigenoma a nivel de las histonas es mucho más complicado y difícil de conseguir debido al gran número de variaciones químicas que pueden darse. «Y sin embargo, estas variaciones o modificaciones en las histonas son también importantes para la práctica clínica», apuntó.

Según el Dr. Esteller, existen ya cuatro fármacos desarrollados para reparar la epigenética celular, como los inhibidores de DNA metiltransferasa, que consiguen modificar la epigenética de esas células. Son fármacos que ya se están utilizando en pacientes con leucemias y linfomas. Son los llamados fármacos con efectos epigenómicos.

Epigenomas y evolución

En opinión del Dr. Esteller, el genoma sería el libro de la vida, o más bien, la introducción al libro de la vida, mientras que el epigenoma sería el *password* o código de acceso a ese libro. «Una vez que se ha secuenciado el genoma humano, se podría decir que cambiando tres grupos metilo y acetilo en determinados sitios del genoma hemos cambiado su *password*», explicó Esteller. Y muy gráficamente, señaló que «el epigenoma serían las tildes, la ortografía del abecedario del genoma, una regulación fina de ese genoma».

El proyecto Alliance for the Human Epigenome and Disease (AHEAD)

El Dr. Esteller quiso destacar también la participación de su equipo en el proyecto internacional del epigenoma humano que se está llevando a cabo, Alliance for the Human Epigenome and Disease (AHEAD) (*Moving AHEAD with an international human epigenome project 2008, Nature, 454, 711-715*). Según refirió, este estudio es un trabajo complejo y costoso que se ha fijado como objetivo inicial analizar el epigenoma en células sanas. Se trata de un proyecto complicado y costoso porque «basta con pensar que tenemos un genoma, pero en teoría tenemos 150 epigenomas, uno por cada tipo celular; así que es necesario empezar por estudiar y determinar un par de tipos celulares», explicó Esteller.

“El epigenoma serían las tildes, la ortografía del abecedario del genoma, una regulación fina de ese genoma.”

Así, en el laboratorio de su centro, imitando el modelo que se hizo con el genoma humano que empezó con pequeñas bacterias, protozoos y procariotas, lo que se ha hecho es estudiar microorganismos secuenciando completamente el metiloma de una serie de virus de cadena doble de ADN asociados al cáncer, como los virus del papiloma humano (VPH) 16, 18, asociados al cáncer de cerviz y al cáncer de cabeza y cuello; el virus de la hepatitis B, asociado al cáncer de hígado, o el virus de Epstein Barr, asociado al linfoma, entre otros. Señaló Esteller que, además de la morbilidad directamente relacionada con las enfermedades infecciosas que producen, estos virus son responsables de un millón de muertes anuales vinculadas al cáncer.

En este campo, en los estudios epigenómicos de estos virus, se ha observado que a medida que la enfermedad

progresar, desde los pacientes asintomáticos, pasando por los pacientes con entidades premalignas, infecciosas, y hasta los pacientes con cáncer claramente establecido, se observa igualmente la aparición de un cambio del metiloma, con un claro incremento en metilación del ADN del virus.

Esta metilación tiene lugar sin que se produzca ningún cambio en el genoma. Esto se ha demostrado para el VPH 16 y 18, pero también se podía aplicar a la hepatitis B, y, más significativamente, al virus de Epstein Barr.

En detalle, el Dr. Esteller señaló que, en el caso del virus de Epstein Barr, éste se halla poco metilado, a nivel de metilación del ADN, en las fases iniciales de la infección y de aparición de la mononucleosis. Sin embargo, cuando el paciente infectado padece ya un tumor completamente establecido, se observa que el epigenoma del virus ha cambiado, y pasa a estar casi completamente metilado. «Casi, y sólo casi, porque hay genes de ese virus que han sido completamente respetados, son los genes vitales para la supervivencia del virus, un hecho muy interesante», indicó Esteller. «Este virus no tiene proteínas para cambiar su epigenoma, lo que hace es usar secuencias de proteínas nuestras que cambian la metilación del ADN del virus. Es decir, tenemos secuestrado nuestro genoma para servir al genoma de los virus.»

Por último, el Dr. Esteller presentó el programa más reciente de su laboratorio para crear una base de información de la metilación del ADN (base de datos nueva). Y como cierre de su intervención, comparó el genoma y el epigenoma con un iceberg: «El genoma es lo que más se ve y lo que mejor conocemos, pero nos queda por descubrir todo el epigenoma, la parte del iceberg oculta bajo el agua y que tiene igual o mayor importancia que el genoma en la aparición de enfermedades y trastornos».



PAUL PHAROAH

Investigador clínico sénior

Departamento de Oncología, Universidad de Cambridge

Experto en variación genética y riesgo de cáncer

Con una combinación poco frecuente de destrezas en medicina clínica, salud pública, genética molecular y epidemiología genética, desde que terminó su doctorado, Paul Pharoah ha sido investigador del Departamento de Oncología de la Universidad de Cambridge, vinculado al Departamento de Salud Pública y Atención Primaria. En este departamento también imparte clases, es profesor del registro de especialistas en Medicina y Salud Pública, y durante los dos últimos años ha sido director de Estudios Doctorales. Además, disfruta de una beca de investigación clínica del Cancer Research UK y es asesor honorífico en medicina y salud pública del Cambridgeshire Primary Care Trust.

El riesgo poligénico del cáncer de mama y la prevención personalizada

El siguiente conferenciante fue Paul Pharoah. Myles Axton le presentó como epidemiólogo y líder estadístico de 15 grupos internacionales de investigación que han desarrollado la epidemiología genómica de múltiples cánceres. Además, es investigador asociado del Departamento de Oncología de la Universidad de Cambridge y asesor honorífico en Medicina y Salud Pública del Cambridgeshire Primary Healthcare Trust.

Su conferencia trató sobre el riesgo poligénico del cáncer de mama y la prevención personalizada. Según sus propias palabras: «Voy a intentar centrarme en mostrar exactamente cómo las pruebas poligénicas pueden o no ser útiles en el cáncer de mama», aunque puntualizó que este cáncer no es el mejor ejemplo en el que puede ser útil la prevención poligénica, a pesar de que es el área en la que lleva años trabajando.

La penetrancia excepcionalmente alta de los alelos de las mutaciones nocivas *BLC1* y *BLCA2* del cáncer de mama se descubrió hace más de una década y su relevancia clínica está bien establecida. En este sentido, la cuestión pertinente aquí es si todas las variantes comunes que se están identificando en asociación con el riesgo tumoral son importantes en términos de utilidad clínica. Aunque en los últimos diez años el proyecto del genoma humano ha avanzado mucho, él cree que al final de esta década todavía no lo habremos obtenido.

Con más de cien trabajos sobre cáncer, sus investigaciones se han publicado en revistas como *American Journal of Human Genetics* (2002), *Nature Genetics* (2002-2009), *Nature* (2007) o *New England Journal of Medicine* (2008). Algunos de sus estudios han recibido una importante cobertura en la prensa nacional, como el primero sobre el cáncer con una amplia asociación genómica, en el que se identificaron cinco nuevas variantes genéticas asociadas con la susceptibilidad a padecer cáncer de mama.

Algunos de estos estudios no se hubieran podido realizar sin la colaboración de múltiples centros, dado que requieren tamaños muestrales muy grandes para conseguir una potencia estadística razonable. Ante esta situación, el Dr. Pharoah colaboró en 2005 en la fundación de dos consorcios internacionales de investigadores: el Breast Cancer Association Consortium (BCAC) y el Ovarian Cancer Association Consortium (OCAC). El trabajo de estos consorcios ha ofrecido posteriormente un modelo de colaboración de investigación internacional y ha supuesto una contribución fundamental a la investigación en las bases genéticas del cáncer de mama y de ovario.

Actualmente Pharoah es miembro del Cambridgeshire Cancer Board y está comprometido con la salud pública como miembro honorífico de la Foundation for Public Health Genetics (anteriormente Public Health Genetics Unit), cuyo objetivo es situar los conocimientos extraídos de los estudios científicos sobre genética en sus respectivos contextos ético, legal y social.

De acuerdo con Pharoah, «la significación individual y clínica de una prueba que predice algún evento futuro depende del riesgo absoluto de la enfermedad y de su utilidad clínica»; por tanto, si la prueba no es capaz de predecir una enfermedad futura, es bastante inútil y no se puede hacer nada con ella, aparte de recomendar a la gente que se haga un seguro de vida cuanto antes. De esta manera, la efectividad de la intervención para modificar ese riesgo es muy importante. En este sentido, cuando pensamos sobre la utilidad de estas pruebas, «es tanto lo que puedes hacer sobre el riesgo como sobre la propia prueba». Para apoyar esta idea, se refirió al ejemplo propuesto por Káry Stefánsson sobre el cáncer de próstata y el cribado por PSA, puesto que hay numerosas cuestiones sobre su utilidad y la función que puede tener una prueba genética aquí.

Pharoah continuó planteando que también era relevante saber el grado en el que un alelo determinado es común en la población, puesto que la calidad de una prueba predictiva depende precisamente de su bondad en la predicción de una futura enfermedad en un individuo. Específicamente para el cáncer de mama, su equipo ha estado trabajando varios años intentando encontrar alelos con baja penetración y poco comunes en este cáncer que pudieran realmente ser buenos candidatos para estudios genéticos. Para este tipo de cáncer, así como para muchas otras enfermedades complejas, se han identificado actualmente alelos de

riesgo múltiple y efectivamente cada pocos meses hay un nuevo artículo con otro alelo, «así que cada vez que preparo esta charla, tengo que modificar mis diapositivas».

A continuación, presentó una lista con los más comunes, con una varianza en la frecuencia de por lo menos el 5% de la población. De acuerdo con esta lista, «los riesgos relativos que confieren son modestos en el mejor de los casos y bastante pequeños siendo realistas». En los datos presentados se habían redondeado los números a un único decimal: «Aunque se ven publicados con más significación, no estoy seguro de que podamos establecer los riesgos con tanta precisión». Además, si bien algunos de estos genes se podrían seleccionar como candidatos, como el gen de una ruta de señalización de la cinasa MAT3, que su grupo identificó, la mayoría de los otros o no están en los genes o están en genes con una función muy poco conocida.

Pensando en una prueba predictiva, Pharoah puso un ejemplo basado en el alelo con mayor efecto que ha sido identificado hasta ahora: FGFR2. Explicó que hay tres posibles genotipos porque hay un SNIP bialélico; por tanto, una persona puede tener dos copias del alelo común, una copia del común y otra del poco frecuente o dos copias de este último. Puesto que el alelo poco frecuente confiere un riesgo incrementado, se usa como grupo basal para estudios epidemiológicos. De esta manera, las proporciones de la población que tiene estos tres genotipos son: justo por debajo del 40% los homocigotos del alelo común, un poco por debajo del 50% los heterocigotos del alelo poco frecuente, y aproximadamente el 15% los homocigotos del alelo poco frecuente. Los riesgos relativos comparados con este grupo son de 1,25 y 1,56, de manera que este alelo parece actuar como factor multiplicativo a gran escala. Pharoah explicó que «cuando comparas estos riesgos en la población media, lo que ves, sin muchas sorpresas, es que la gente del medio está muy próxima al riesgo medio, mientras que las personas con dos alelos de bajo riesgo tienen un riesgo ligeramente por debajo de la media, y las personas con dos alelos de alto riesgo tienen un riesgo más alto que la media».

Éstos son los riesgos absolutos de padecer un cáncer de mama a los 80 años de acuerdo con el genotipo basado en la incidencia del Reino Unido. Se puede observar que el riesgo del cáncer de mama es moderadamente alto, pero, analizando estos datos, comentó que «uno esperaría que más casos tuvieran un genotipo de alto riesgo y menos casos el genotipo de bajo riesgo».

Así, puntualizó, si el FGFR2 se utilizara en una prueba predictiva, primero debería probarse en una persona, y entonces decidir su utilidad para predecir si esa persona desarrollará o no la enfermedad en el futuro. En este sentido, imaginemos que consideramos a aquellas personas muy por encima del riesgo poblacional, es decir, sólo los homocigotos para el alelo poco frecuente (15% de la población) y que los comparamos con el resto. De esos 154, en un futuro 19 podrían desarrollar la enfermedad y 135 no. Por otro lado, esas 854 personas podrían ser homocigotas para el alelo común o heterocigotas, es decir, darían negativo en la prueba.

Finalmente, concluyó que, en general, este tipo de prueba para un futuro cáncer de mama tiene una sensibilidad de sólo el 19% y su especificidad no es mayor del 90%. «Ésta es la razón por la que los alelos de bajo riesgo no son útiles clínicamente, ya que tienen un valor predictivo muy bajo y no pueden usarse en un cribado clínico». Entonces, obviamente, la siguiente cuestión es la combinación de varios de ellos, puesto que hay una evidencia razonable de que la combinación de estos alelos en general actúa multiplicativamente, tal y como Káry Stefánsson explicó previamente. En otro ejemplo, Pharoah declaró que si tomamos ocho alelos de riesgo común que se conocen actualmente, puesto que en cada locus hay tres posibles genotipos, el número de posibles combinaciones de genotipos es mayor de 6.000. Por tanto, si tomáramos a una persona con el riesgo más bajo (mujeres que poseen dos copias de los alelos de bajo riesgo en cada locus), tendría 16 alelos de bajo riesgo, es decir, una frecuencia de 20 por millón y, por tanto, su riesgo relativo en comparación con el riesgo relativo de una población sería de 0,40 (40%), por lo que tendría un 60% de reducción de riesgo.

Por otro lado, Pharoah también explicó que los individuos en el grupo de mayor riesgo que poseen los 16 alelos de mayor riesgo tienen una frecuencia de uno entre un millón. Por tanto, tal y como mostró en otra diapositiva, la distribución de estos alelos en la población tiene una forma de tipo gaussiano y su logaritmo está distribuido de forma logarítmica. De esta manera, dependiendo de qué proporción de población se escoja, el área bajo la curva se puede utilizar como una especie de guía general para indicar la utilidad de una prueba predictiva, puesto que informa sobre cuántos casos va a predecir; por ejemplo, si tomamos el 10% de la población con el riesgo más alto, lo que representa algo menos del 15% de todos los casos. Esto significa que aunque haya un enriquecimiento, la sensibilidad y la especificidad de una prueba poligénica no son muy buenas; en este caso, como Pharoah indicó, el área bajo la curva es de un 58%. «Por tanto, utilizar estos alelos para una predicción futura no es mucho mejor que lanzar una moneda al aire, pero es algo mejor.»

Teniendo en cuenta que realmente no parece ser una prueba muy útil, es cuando surge la cuestión de la utilidad de los programas de prevención. Por ejemplo, en el programa de cribado del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, las mamografías se ofrecen a las mujeres mayores de 50 años puesto que tienen una probabilidad de 2,3% de desarrollar cáncer de mama antes de los 60 años. Sin embargo, debido a los riesgos genéticos y otros, a partir de los 50 años algunas mujeres tienen más riesgo que otras. Por tanto, podría ser importante analizar la relación coste-eficacia del programa de cribado para determinar la edad a la que debería comenzar este cribado. Para aclarar estos conceptos, propuso los siguientes datos. Para mujeres con

“La significación individual y clínica de una prueba que predice algún evento futuro depende del riesgo absoluto de la enfermedad y de su utilidad clínica.”

un riesgo relativo de 0,67 a la edad de 50 años, su riesgo a los 10 años es de 1,3%, lo que está por debajo de ese umbral mágico de 2,3 y, en realidad, ellas no llegarán a ese umbral hasta los 75 años. Por otro lado, una mujer con un riesgo relativo de 1,5 a los 50 años tendrá un riesgo de 2,9% a los 10 años, que está bastante por encima del umbral del 2,3, que habrá alcanzado a la edad de 40 años. Por tanto, una mujer como ésta podría beneficiarse de una mamografía a los 40 años más que a los 50 años.

“Hacemos lo correcto, identificar nuevos alelos susceptibles para el cáncer de mama. El concepto de prevención personalizada es una realidad nueva que estamos listos para probar.”

Antes de que una prueba poligénica útil llegue a usarse ampliamente, hay que aclarar numerosas cuestiones y realizar mucha más investigación, principalmente sobre la interacción entre la prueba y la intervención. De aquí surgen muchas preguntas, tales como su aceptación por parte del público en general y los profesionales, por lo que es necesario educar a éstos para que entiendan los riesgos antes de que el público pueda entenderlo y no tergiversarlo. Además, Pharoah puntualizó que si se va a usar en un programa nacional de cribado, entonces el diseño es mucho más complejo, «quizá más de lo que se pueda imaginar».

En los últimos minutos, Pharoah agradeció al Cancer Research UK su financiación durante todos estos años, y concluyó que «hacemos lo correcto, identificar nuevos alelos susceptibles para el cáncer de mama. El concepto de prevención personalizada es una realidad nueva que estamos listos para probar».



SHARON TERRY

Presidenta y directora general de Genetic Alliance

Sharon Terry es presidenta y directora general de Genetic Alliance, una organización dirigida a transformar el sistema de salud mediante la promoción de un entorno de apertura, centrado en la salud de los individuos, las familias y las poblaciones. Así mismo, es la directora ejecutiva fundadora de PXE International, una organización creada en defensa de la investigación de la enfermedad genética pseudoxantoma elástico (PXE). Cuando diagnosticaron esta enfermedad a sus dos hijos en 1994, Sharon y su marido, Patrick, fundaron y crearon una organización dinámica que promueve la investigación y la política éticas y que ofrece apoyo e información a sus miembros y al público en general.

La Sra. Terry está al frente de la lucha por la participación de la población en la investigación, servicios y políticas sobre genética y colabora como miembro de muchos de los principales comités asesores gubernamentales sobre investigación médica, incluido el enlace con el Secretary's Advisory Committee sobre trastornos hereditarios y enfermedades genéticas en recién nacidos y niños, y el National Advisory Council para investigación en el genoma humano, NHGRI, NIH. Forma parte de los comités de Biotechnology Institute, DNA Direct, National Coalition of Health Profes-

sional Education in Genetics y Coalition for 21st Century Medicine. También participa en los comités de dirección de Genetic Association Information Network del NHGRI, el programa CETT, el EGAPP Stakeholders Group y el Google Health Advisory Board. Es presidenta de la Coalition for Genetic Fairness, que colaboró en la creación de la ley Genetic Information Non-discrimination Act. Es miembro del grupo de trabajo del IOM sobre el traslado de la investigación genómica al campo de la salud. Es presidenta del Social Issues Committee of the American Society of Human Genetics. En el año 2005 recibió un doctorado honorífico del Iona College por su trabajo sobre el compromiso social y el mapa de haplotipos, y en 2007 recibió el primer premio por el servicio al paciente del UNC Institute for Pharmacogenomics and Individualized Therapy.

La Sra. Terry es una de las fundadoras del Genetic Alliance Biobank. Se trata de un registro centralizado biológico e informativo [consentimiento/clínico/ambiental], que cataliza la investigación genómica que puede utilizarse en enfermedades genéticas raras. El BioBank trabaja junto a colaboradores académicos e industriales para desarrollar nuevos recursos diagnósticos y terapéuticos que permitan comprender y tratar mejor estas enfermedades. Tiene la patente del descubrimiento, junto a otros registradores, del gen asociado a la PXE (ABCC6). Es codirectora de un consorcio de treinta y tres laboratorios de investigación y dirige cincuenta y dos oficinas de PXE International distribuidas por todo el mundo.

Sharon Terry se dedica especialmente a reunir a diferentes organizaciones con la finalidad de crear nuevas asociaciones de defensa. También lucha por integrar las perspectivas individuales, familiares y poblacionales para mejorar los sistemas sanitarios, y su principal interés se centra en modificar el acceso a la información que permita utilizar la investigación en los servicios y en la toma de decisiones individuales.

Perspectivas de los pacientes y los consumidores ante las pruebas genéticas

Sharon Terry, presidenta y directora ejecutiva de Genetic Alliance, fue la última oradora. Presentó las implicaciones de las pruebas genéticas desde la perspectiva de los consumidores y los pacientes. Como miembro del Committee of the American Society of Human Genetics, uno de sus éxitos políticos ha sido conseguir que en 2008 en Estados Unidos se aprobara la Genetic Non-discrimination Act, firmada por el anterior presidente G. W. Bush.

Terry comenzó planteando que la perspectiva de su presentación iba a ser diferente de la del resto de las exposiciones, dado que se iba a centrar en el punto de vista del paciente y el consumidor ante las pruebas genéticas globales y la revolución diagnóstica que suponen.

«En cierto sentido, tengo la suerte de tener dos hijos guapísimos; ambos tienen una enfermedad denominada

pseudoxanthoma elasticum (PXE), una mutación del gen *ABCC6*, y junto con mi marido creamos una fundación llamada PXE International y un banco biológico, patentamos el gen y establecimos una prueba genética», explicó Terry en una introducción clara y directa. Terry añadió que es la presidenta y la directora ejecutiva de Genetic Alliance, una red de más de diez mil organizaciones, entre ellas mil de pacientes, familiares y grupos de apoyo. «Estamos transformando la salud mediante la genética disruptiva y también trabajando a través del banco biológico, que no sólo descubrió nuestra propia enfermedad, sino que continúa investigando para establecer otras enfermedades», puntualizó Terry.

En su opinión, los pacientes, los familiares y la gente en general tienen una perspectiva o una visión que abarca desde el día en que aparece un síntoma hasta el día que este síntoma tiene una clara implicación en la salud, pero ocurren muchas, muchas cosas por el camino, como los factores de los que han hablado los conferenciantes anteriores. Sin embargo, mientras que Terry los considera im-

portantes, no están en el punto de mira del paciente, el familiar o el consumidor medio.

«A menudo se dice que lo importante es llegar del laboratorio al paciente, pero yo diría que no, que lo verdaderamente importante es pasar de este punto a la práctica», explicó Terry. Añadió que esto se traduce en el caso de Estados Unidos y otros países, en cómo se paga por ello. «Desde nuestra perspectiva, nosotros realmente consideramos todas las piezas», continuó, y pasó a explicar que la diferencia y el interés en la genética, las pruebas genéticas y los estudios de asociación amplia del genoma deberían hacerse a los pacientes diagnosticados y a los que todavía no lo están. En sus palabras, «sabemos que para aquellos de nosotros que han cruzado esa línea, muchas familias afectadas, en este sentido, es una terrible encrucijada».

Terry se refirió al creciente interés de los grupos de individuos que están a ambos lados de esa línea, mientras que el número de personas no interesadas descende. «En realidad, estamos observando un creciente interés en la exploración del genoma y la secuenciación de las personas que tienen enfermedades, pero también de las que no las tienen, lo que hace que esta época sea tan interesante», señaló Terry. En su opinión, estamos entrando en una era nueva y diferente. Cuando los investigadores comenzaron a trabajar en genética hace diez, veinte, treinta o cincuenta años (en el caso del descubrimiento de la estructura del ADN), ellos veían las cosas en una era industrial, en la que el control y la escasez de los materiales eran muy importantes. Sin embargo, ahora estamos inmersos en la era de la información, con gran abundancia de datos alrededor de una gran red, donde existe una forma no lineal y más orgánica de actuar.

“Sharon Terry señaló que las personas están preocupadas por ciertas cosas, como la privacidad, la confidencialidad, la manera de utilizar la información, la discriminación y los estigmas, aunque no sólo por ellas.”

«Creo que la información que nos llega, incluso en medicina, es más de esa forma y, por tanto, en vez de que el doctor nos diga una u otra cosa y que lo sigamos a pies juntillas, ahora las personas buscan la información ellas mismas, intentando encontrar un sentido a esa información tal y como hacen en otras áreas como la informática y las nuevas tecnologías», comentó gráficamente. Añadió que la interacción social y las crecientes redes están permitiendo a la gente compartir información rápidamente y que esas redes aparentemente pequeñas pueden potenciarse con la genómica de una forma que no podemos ni imaginar. «Creo que cuando comencemos a juntar esa información, la cosas que Kári Stefánsson está haciendo, la clase de información que se ha presentado hoy, y la pongamos toda junta incluso a través de un formato electrónico, empezaremos a compartirla y a encontrar un sentido a

“Deberíamos evolucionar hacia un paradigma de prevención en vez de estar esperando a que aparezca la enfermedad antes de trabajar sobre el tratamiento.”

lo que no lo tenía, a lo que hacíamos solos o a lo que hacíamos de una forma lineal», explicó.

Sharon Terry señaló que las personas están preocupadas por ciertas cosas, como la privacidad, la confidencialidad, la manera de utilizar la información, la discriminación y los estigmas, aunque no sólo por ellas. En este sentido, durante los pasados 13 años, Terry ha estado implicada en conseguir que la Genetic Information Non-discrimination Act fuera firmada y convertida en ley. Ésta será efectiva este año. En cualquier caso, como ella mencionó, aunque ha sido un paso significativo, sólo va en una dirección, y mientras las empresas capaces de proporcionar esta información están apareciendo, los pacientes y los consumidores deben ser conscientes de la necesidad de proteger esta información de manera que no se haga un mal uso de ella, mientras que al mismo tiempo esté disponible para utilizarla. Por tanto, el equilibrio entre privacidad y acceso es crítico.

«Hemos visto durante el año pasado que incluso en un muestrario de perfiles parciales de ADN era posible identificar quién era la persona», puntualizó Terry. Además añadió que esta situación causó tal alarma que el National Institutes of Health de Estados Unidos aseguró y restringió el acceso a esta información. Terry afirmó que es necesario encontrar un punto medio, una manera que permita a la gente usar la información genética y compartirla, y a la vez evitar el abuso y mal uso de ésta.

«Esto nos devuelve a la cuestión de si queremos que la gente beba libremente del grifo de la genómica, aunque algunos hayan dicho que es como beber de una manguera o una boca de incendios, mientras que la cuestión real es si esto nos va a permitir vivir mejor y transformar nuestro estilo de vida para vivir más saludablemente», explicó Terry. Igualmente importante para Terry es el hecho de que dejar la información genética disponible podría acelerar el paso de la investigación a la práctica translacional. Textualmente: «Si todos estuviéramos colaborando con bancos biológicos, por ejemplo, y compartiendo nuestra información genética, la innovación tendría éxito más rápidamente, la medicina se transformaría y evolucionaríamos eventualmente hacia un paradigma de prevención en vez de estar esperando a que aparezca la enfermedad antes de trabajar sobre el tratamiento».

Por otro lado, volviendo a la imagen de beber libremente, mencionó que hay individuos que creen que el acceso a la información genética debe moderarse más, como el agua de la fuente o un pequeño chorro. «Sin embargo, cuando actuamos como guardianes, ¿qué implica si lo hacemos sobre la calidad de la información o sobre la gran relevancia de la información?», preguntó Terry. «Cómo hemos de fortalecer el papel de los proveedores en ese escenario y cómo es de practicable?» son las palabras que a algunas personas les gusta usar.

Para Terry, el acceso a la información es básico, sobre todo para reducir el tiempo en la determinación del tratamiento en la práctica clínica. «Todos hemos visto el tipo de proceso que se lleva a cabo en el descubrimiento y el desarrollo de fármacos, y aquí se ha hablado mucho sobre los estudios de asociación del genoma, los SNP y la información original, pero ¿va esto a marcar alguna diferencia reduciendo la enorme cantidad de tiempo que empleamos ahora y llevándonos a un lugar donde el diagnóstico molecular y la reclasificación de enfermedades nos permita redefinir un sistema complejo para procesar la información más rápidamente?», preguntó Terry.

Terry explicó que existen muchos tipos de pruebas genéticas, lo que puede conducir a los consumidores y al público en general a confundir ideas y a llegar a conclusiones erróneas. «Ellos no entienden que algunas pruebas son predictivas, algunas diagnósticas y otras pronósticas, ni tampoco entienden que algunas de estas pruebas se pueden hacer en diferentes momentos de la vida», explicó. En este sentido, insistió en que la educación sobre estos temas hará más fácil integrar la información genética en la medicina. Además, con respecto a las restricciones para acceder a la información genética y sus usos, cree que «necesitamos vigilar algunas limitaciones de acceso, comercialización, propiedad intelectual, tecnologías, leyes de salud pública, así como es importante en términos de cómo entendemos nuestro acceso a esta información tanto en las naciones en vías de desarrollo como en el mundo desarrollado».

“Existen muchos tipos de pruebas genéticas, lo que puede conducir a los consumidores y al público en general a confundir ideas y a llegar a conclusiones erróneas.”

En un área específica, Sharon Terry se refirió también a la especial relevancia de la información genética en el diagnóstico, el tratamiento y los costes de las enfermedades extrañas. Además, con respecto a los costes y el reembolso, preguntó: «¿Quién debe pagar estas pruebas y esta tecnología? Ya que, en realidad, estas pruebas iniciales podrían ayudar a reducir más tarde los grandes costes de los tratamientos médicos». Y a continuación, razonó: «Es necesario tener en cuenta estos aspectos económicos a medida que vayamos avanzando».

Desde la perspectiva de Terry, la gestión de las empresas que ofrecen las pruebas genéticas también es un tema muy

“¿Quién debe pagar estas pruebas y esta tecnología? Ya que, en realidad, estas pruebas iniciales podrían ayudar a reducir más tarde los grandes costes de los tratamientos médicos.”

importante. «¿Quién asegura que se mantenga la calidad en todo el proceso?», cuestionó. «Por lo menos en Estados Unidos existe un cierto número de entidades y de personas que vigilan la calidad, pero se está observando que, tanto en este país como seguramente también en la Unión Europea, hay algunas lagunas en el control de la calidad, principalmente en la validez clínica y la utilidad, lo que crea bastante confusión». Terry expuso que, aunque se necesita tiempo para que evolucionen la ciencia y la técnica, el acceso de los pacientes y los consumidores a la tecnología no se debería paralizar hasta que su utilidad terapéutica fuese absolutamente clara. «Hay un público que quiere saber, sin importarle mucho la utilidad clínica de las pruebas; en realidad, están más interesados en la posibilidad de estas pruebas y la información ofrecida para, por ejemplo, la planificación familiar e, incluso, para saber cómo vivir el resto de su vida; ellos no están necesariamente interesados en un paradigma y creo que eso es muy importante», aseguró Terry.

Finalmente, como cierre de su participación, Terry afirmó que en este momento los consumidores pueden obtener su información genética directamente adquiriendo los kits de pruebas disponibles en el mercado o realizándose una prueba de laboratorio. Los temas más importantes son el control de la calidad, la validez analítica y clínica, el coste y la capacidad de cada prueba para proporcionar la información específica que el consumidor esté buscando. «Puedes comprar la tarta o los ingredientes para hacerla en casa, lo importante es que en ambos casos hay que vigilar la calidad, los costes y el balance final considerando lo que realmente necesitas», explicó Terry. Además, mientras se mantiene el control, hay que ser capaz de asegurar que esto no retrasará la innovación o el acceso de los consumidores a estas pruebas o a la información.

Terry concluyó: «Nuestro reto ahora es cómo asegurar que mientras hay un control de la calidad, la innovación continúa, ya que el progreso de la técnica es crítico para nuestra salud. Queremos asegurarnos de que todo esto es de calidad, que es seguro y que el consumidor tendrá libre acceso. Creo que los valores del consumidor pueden dirigir este proceso y hacer las valoraciones del tipo de riesgo que vamos a necesitar a medida que vayamos avanzando».

Debate

Debate abierto

Nota: Las preguntas de la audiencia se han organizado por temática.

KS: Kári Stefánsson

ME: Manel Esteller

PP: Paul Pharoah

ST: Sharon Terry

MA: Myles Axton

Preguntas sobre el acceso a la información genética y sobre compartir esta información; implicaciones personales, sociales, laborales y legales

P: Pregunta para Sharon Terry. ¿Cuándo compartirías información con familiares? ¿Es correcto tener en cuenta a los familiares antes incluso de hacerse una prueba genética?

ST: Excelente pregunta. Yo personalmente creo en compartir la información con mis familiares. En realidad, ya la he compartido con mis familiares y algunos de ellos quieren oírlo y otros no. Yo respeto mucho cuánta información quiere saber cada uno. La dificultad aquí es que, aunque cada uno debería hacerse cualquier prueba que quiera para asegurar su salud personal, la cuestión que surge es cómo compartir esa información con la familia, especialmente con un miembro de la familia que no quiere conocerla. Una gran parte de la genética es que todos estamos interrelacionados en un sentido. Las comunidades están relacionadas y la información en las comunidades es un tema delicado. Por eso, de nuevo pienso que el contexto es muy importante y que no hay una respuesta sencilla en estas situaciones.

PP: Bueno, en relación con los familiares y las pruebas genéticas, en muchos sentidos no hay nada especial sobre las pruebas genéticas, son simplemente predictores de riesgo, al igual que hay muchos otros predictores de riesgo. Por ejemplo, si compruebas tu nivel de colesterol y lo tienes alto, esto tiene implicaciones para tu familia. En este sentido no hay nada especial sobre pruebas genéticas y la gente necesita recordarlo.

ST: Yo estoy de acuerdo con eso y también compartiría los resultados, por ejemplo, de una colonoscopia con mi hermana, ya que nuestro padre murió de cáncer de colon. Por eso creo que sería importante hacerlo.

KS: Me gustaría responder a la pregunta de Paul. Yo difiero de su modo de analizar la evaluación del riesgo sin recursos, es decir, cuando analizas el riesgo y no hay nada que hacer. La medicina se ha desarrollado de tal manera que nuestra habilidad para diagnosticar siempre ha precedido a nuestra habilidad para tratar, porque sin diagnóstico no ha-

bía nada que tratar. La evaluación del riesgo utilizando factores de riesgo clásicos ha conducido al desarrollo del tratamiento; por ejemplo, nuestra capacidad para medir el colesterol en suero y demostrar que se correlaciona con el riesgo de sufrir un infarto no ha conducido sólo a la capacidad para contener el riesgo de la elevación del colesterol, sino que también nos ha permitido contener el riesgo en otras áreas afectadas por el colesterol. Por tanto, estoy absolutamente convencido de que la posibilidad de estratificar el riesgo mediante las pruebas genéticas va a tener un profundo impacto en la manera en que se va a desarrollar la sanidad. Conducirá al desarrollo de nuevos métodos para manejar el riesgo.

PP: Creo que en general estoy de acuerdo contigo. Me refería a que, en general, un individuo, cuando hablas sobre enfermedades y predicción de enfermedades futuras (y acepto que puede haber contextos en los que saber los riesgos futuros, incluso cuando no se puede hacer nada al respecto, es útil), si no se puede hacer nada, no estará interesado en ello.

KS: Éste es el segundo punto sobre el que no estoy de acuerdo, porque creo que siempre es valioso para las personas aprender más sobre ellas mismas y sobre su salud, e incluso cuando no puede hacerse nada, saber que tienes un cierto riesgo te debe importar como persona. Quiero enfatizar que sólo son estos dos puntos en los que no estoy de acuerdo con Paul.

P: ¿Qué herramientas de apoyo se deben proporcionar antes y después de la prueba y quién debe proporcionarlas?

KS: No estoy totalmente convencido de que necesitemos apoyo. ¿Necesitamos dar esta información en la presencia o con la ayuda de un profesional? Mi respuesta es no. Hay personas que quieren recibir esta clase de información cuando están solas; por ejemplo, cuando recibí mis resultados, cerré la puerta de mi oficina porque no quería que nadie lo viera. Hay personas que quieren recibir la información con su mujer o su hija, y hay otras que les gustaría recibirla con un consejero en genética. Debería ser una opción individual. No podemos ser condescendientes diciendo a la gente que no pueden recibir esta información sin alguien que les dé la mano.

ST: Estoy de acuerdo. Sin embargo, en mi trabajo, lo que hago es crear herramientas que ayuden a la gente a evaluar si ha recibido o no información de calidad. Así que aunque estoy de acuerdo en que deberías poder recibir esta información solo, hay herramientas que se pueden usar junto con esta información, como algoritmos que ayuden a entender si es buena o mala información, y vamos a observar un crecimiento continuo en esta área.

P: Hablando en términos prácticos, ¿cómo se reconcilian privacidad y accesibilidad, particularmente en los casos en los que quieres tener una información real y completa de una muestra?

ST: Soy un gran defensor de no identificar las muestras y, al mismo tiempo, dar a las personas el derecho a decidir dónde irán las muestras o cuánta información quieren proporcionar. Algunas personas quieren mantener esta información en privado y otras quieren incluso colgarla en Internet para comunicársela a todo el mundo. Así que, en realidad, estamos trabajando en una solución tecnológica que permitirá a las personas hacer lo que ahora hacen con Amazon, iTunes o Facebook, que es establecer sus preferencias con respecto a estos archivos médicos. Así que creo que no hemos empleado nuestra imaginación lo suficiente. Ya hemos establecido una conexión de redes en otras áreas, pero no lo hemos hecho en medicina. Sin embargo, creo que pronto veremos cómo se organizan estas soluciones.

P: Respecto a la posibilidad de acceder a nuestra propia información genómica, este acceso debería ser un derecho y deberíamos tener la posibilidad de elegir, por lo que la legislación y las regulaciones parecen necesarias para evitar el abuso de esta información. Por ejemplo, si tuviera riesgo genético de desarrollar un melanoma, ¿podría negarme en mi empresa a mudarme a un país donde haya una gran exposición al sol? ¿Podría explicar un poco más en profundidad las implicaciones sociales para los individuos con respecto a sus derechos?

ST: Es una pregunta muy interesante que ha sido ampliamente debatida en Estados Unidos cuando queríamos aprobar la Ley de No Discriminación. No queremos que los empleadores nos discriminen sobre la base de la información genética. Por ejemplo, estaba el caso de una empresa ferroviaria que hacía a todos sus empleados la prueba del túnel carpiano y quería despedir a las personas que tenían predisposición para ello. Esto ahora es ilegal. Pero, en realidad, si la situación laboral es prejudicial, cualquier persona quiere ser capaz de decidir, y de saber que tiene el derecho de usar esa información para tomar una decisión, sin que el empleador pueda usarla en su contra.

P: ¿Cree que es positivo para un niño saber si tendrá una enfermedad genética y cómo afectará esta enfermedad a su futuro?

KS: Una de las cosas que sabemos, y es interesante ponerlas en contexto, es que todos vamos a morir. Todos lo sabemos y todos sabemos que vamos a tener algunas enfermedades. Personalmente, creo que es mejor saber que no saber. El hecho de no saberlo no va a eliminar el riesgo.

ST: Estoy de acuerdo y añadiría que todos sabemos mucho sobre comer bien, hacer ejercicio, no fumar..., la clase de cosas que nos permitirían vivir más y mejor. Así que saber que se tiene un riesgo genético no constituye una excepción. Hay algunos grupos (yo diría la mayoría de las personas) a los que les gustaría saber y otros a los que no. Cualquiera de las dos opciones es correcta. Encontrar lo que encaja contigo y cuánto quieres saber o no depende de ti.

KS: Me gustaría añadir, como respuesta a la pregunta, que había un antiguo poeta inglés [W. H. Auden] que escribió un poema en 1968 titulado «Después de leer una guía para niños sobre física moderna», una de cuyas estrofas decía así:

*Esa pasión de los nuestros
Por el proceso de descubrir
Es un hecho del cual nadie puede dudar,
Pero disfrutaría más de él
Si supiera con más claridad para qué
Queremos esa sabiduría,
Si la libertad de la mente de saber o no
Fuera una certeza para mí.*

La clave aquí es que se debería permitir a la gente acceder a esta información, pero no obligarla a tomarla. Por tanto, si hay una opción, creo que siempre es bueno saber más sobre uno mismo.

Preguntas sobre la validez de las pruebas y la accesibilidad a ellas

P: Una pregunta para Manel Esteller. Respecto a las pruebas para mutaciones, recolocación del genoma y la clase de silenciamiento génico adquirido que nos ha explicado que está involucrado en el cáncer, ¿serán estas pruebas útiles sin un genoma de referencia del individuo que se esté haciendo la prueba?

ME: Sí, porque el tumor tiene su propia conformación genética, que conocemos. Por tanto, no necesitamos tener la secuencia completa del genoma, sólo necesitamos el gen para saber la conformación genética del tumor.

P: Con 30.000 genes, las interacciones entre ellos deben ser de cientos de millones. Teniendo en cuenta los patrones de mutación de estos genes, este número se eleva al cuadrado. ¿Tienen el personal, los métodos y la estadística para hacerse cargo de ello?

PP: Estoy seguro de que no tenemos suficiente información para desentrañarlo todo. Creo que es tan complejo que ahora mismo no tenemos todos los datos, pero estoy seguro de que iremos más allá. Hasta ahora, no podemos entenderlo todo, pero entendemos mucho y seremos capaces de entender más.

KS: Estamos comenzando a ver un poco de la imagen emergente. Lo que creo que es interesante es que las variantes en la secuencia que afectan a enfermedades comunes y rasgos complejos en general están saliendo a la superficie. La otra característica interesante es que en las enfermedades multigénicas, como el cáncer de mama o de próstata, las variantes no interaccionan entre sí, así que la complejidad puede no ser tan alta como implicaba la pregunta.

P: Muchas gracias por su presentación y debate. Hacía tiempo que no disfrutaba tanto. Me gustaría saber cuán fácil es hacerse estas pruebas. ¿Por qué no podemos hacerlas como un test de embarazo, yendo a la farmacia, comprándolo y viendo los resultados?

Nota del editor: Esta pregunta no fue directamente contestada por los oradores, que estaban ocupados con otras respuestas. Para más información, las pruebas genéticas no están disponibles en las farmacias, pero hay tres empresas que las proporcionan: deCODEme, 23andme y Navigenics.

P: Considerando la crisis social y económica que estamos atravesando, en un mundo donde los niños todavía mueren de hambre y millones de personas no tienen acceso a un sistema sanitario, ¿podemos hablar realmente del derecho a conocer el perfil genético?

MA: Mi intento de contestar a esta pregunta es que la genómica humana, la secuenciación del genoma humano, es un proyecto que requerirá poblaciones de todo el mundo, poblaciones con consanguinidad, con distinto medio ambiente..., porque necesita encontrar mutaciones poco frecuentes que son comunes localmente, por lo que el esfuerzo común de este proyecto requiere la participación de todas las regiones del mundo. Ésta es una agenda que encaja bien con el proyecto de educación de las mujeres y con proporcionar cuidados pediátricos primarios bajo los auspicios de contribuir al esfuerzo genómico mundial. Por tanto, creo que la genómica humana es un esfuerzo beneficioso que puede extenderse y dirigirse hacia los problemas de igualdad económica y acceso a un sistema sanitario básico.

ST: Yo iría más allá y diría que podemos pensar en genómica y genética como información, y la información se puede compartir mucho más fácilmente que terapias, fármacos, medicinas y esa clase de cosas. Creo que como estamos aprendiendo a hacerlo, con las leyes de Moore y Metcalfe, el precio de estas pruebas bajará y la entrega será mucho más sencilla porque irá a través de un sistema de información. También creo que se ha hecho cierto esfuerzo en evitar crear grandes disparidades como ha ocurrido en otras áreas de la medicina. La gente está pensando en asegurar que las personas de los países en vías de desarrollo reciba el mismo trato genético que las personas en los países desarrollados.

Preguntas sobre enfermedades específicas y tratamientos genéticos

P: Una pregunta para Kári Stefánsson. Se ha referido a la relación entre tabaco y cáncer, diciendo que aunque el cáncer de pulmón está causado por un factor ambiental, podría tener cierta influencia genética. ¿Podría profundizar un poco en ello?

KS: Probablemente una de las últimas fronteras en biología es el cerebro. El riesgo de contraer una enfermedad tiene dos componentes principales: genética y medio ambiente. El cerebro no tiene influencia sobre el componente genético. Sin embargo, hay que tener en cuenta la adicción, que está relacionada con la función del cerebro y en cómo maneja las exposiciones medioambientales. Esta función cerebral también puede estar influenciada genéticamente. Por tanto, el cáncer de pulmón es una enfermedad directamente relacionada con una causa ambiental: fumar es el mayor factor de riesgo para el cáncer de pulmón sin duda. Sin embargo, el condicionamiento genético del cerebro también tiene influencia.

ME: La cuestión también podría ser por qué hay grandes fumadores que no han desarrollado cáncer de pulmón. Los estudios genómicos proporcionarán una explicación para esto y también permitirán explicar por qué personas que fuman poco llegan a desarrollar un cáncer de pulmón. Las variantes en el genoma aclararán estos temas.

KS: Creo que deberíamos ser más cuidadosos antes de prometer a la gente que la explicación de esto está en el genoma. Creo que una explicación parcial podría estar allí, pero también hay otros factores importantes.

P: Como hematólogo y en referencia a una enfermedad específica, la hemofilia, me gustaría plantear una pregunta práctica. En los ochenta, fue un gran avance el descubrimiento de los genes causantes de la hemofilia, puesto que nos permitió desarrollar la medicina preventiva. ¿Prevén en un futuro cercano la posibilidad de un tratamiento para la hemofilia mediante modificación genética?

ME: Desafortunadamente, no. Por el momento, la terapia genética para la hemofilia no está proporcionando buenos resultados. Y no preveo grandes avances en un futuro cercano. Es una enfermedad que llevará más tiempo porque se ha demostrado la dificultad de reemplazar el gen que funciona mal. Es más fácil inhibir la actividad de un gen activado, mediante fármacos, que reemplazar un gen mutado o deficiente. Es muy difícil reemplazar una actividad perdida.

Preguntas sobre epigenoma y cambios epigenéticos

P: La epigenética parece tener un futuro prometedor, pero la presentación de hoy sólo ha hecho referencia a los aspectos negativos de la arquitectura biológica, es decir, a las causas genéticas de la enfermedad. ¿Hay alguna posibilidad de evolución positiva para mejorar la arquitectura biológica?

ME: Sí, es correcto, sólo he hablado de los defectos epigenéticos. La marca epigenética más conocida es el ADN. La mutación del ADN es crítica, por ejemplo, en mujeres, para silenciar el cromosoma X. Como sabe, las mujeres tienen dos cromosomas X, y los hombres, uno X y otro Y. Para tener la misma dotación cromosómica, uno de estos cromosomas tiene que ser silenciado completamente y esto es muy importante. Así, es un proceso normal para compensar el cromosoma extra, aunque no sabemos cómo funciona. La epigenética también es muy importante para el silenciamiento de ADN que no está en los genes pero que puede interferir con su función. La desmetilación también es importante para la expresión específica de tejidos; un gen tiene que expresarse en el pulmón pero no en el cerebro, o en el cerebro pero no en el pulmón. Esta expresión específica de tejido se relaciona en parte con la desmetilación. Finalmente, la desmetilación es también muy importante en las células normales para lo que denominamos *impronta*, que se relaciona con los genes que se expresan de la madre pero no del padre, y viceversa. Ésta es la metilación normal del ADN.

P: Una pregunta para Manel Esteller. Ha insistido en la importancia del epigenoma como modificaciones adquiridas del genoma. En este sentido, ¿puede un virus interferir o modificar el genoma?

ME: En realidad, mucho de lo que somos ahora como seres humanos, mucho de nuestro genoma, es ADN vírico. Es la llamada porción repetitiva del genoma y es la consecuencia de millones de años de evolución e interacciones con virus. Esto representa el 80-90% de nuestro genoma. Hay una interacción y comunicación continua en las moléculas entre un virus y el genoma del huésped infectado.

Comentarios finales y conclusiones

PP: Nada más que no sea decir que éste es un período apasionante para la genética de las enfermedades complejas. Sin embargo, como ocurre a menudo con la ciencia, cuantas más cuestiones creemos responder, más preguntas van surgiendo.

ST: Mis palabras finales son que éste es exactamente el tipo de foro que me gusta, porque creo que la gente necesita involucrarse en esta clase de conversaciones para acelerar el ritmo de la ciencia. Y también muchas gracias por hacer esta conversación en inglés, porque, aunque sé que no es fácil, todos se han adaptado a nosotros. Gracias.

KS: Ha sido interesante. He hablado hoy sobre la forma en la que la ciencia puede conducir a pruebas protogenéticas que se pueden aplicar a las personas. La única manera que la ciencia tiene de avanzar es que la gente que utiliza estas pruebas participe en estudios que conduzcan a descubrimientos. Una de las razones de que los que estamos en esa pequeña roca del Atlántico Norte (Islandia) hayamos sido capaces de realizar una contribución significativa al maremágnum de variantes genéticas en el genoma humano que se han descubierto en los dos o tres años pasados es que la gente está dispuesta a compartir información, a dar sangre para el aislamiento de ADN y a permitir que los científicos usen esa información sobre su genealogía. Por tanto, todo está relacionado: si quieres que la genética tenga un impacto en la medicina, tienes que contribuir. Tienes que proporcionar información sobre ti mismo, tienes que participar en estudios. Todo es cuestión de dar y recibir.

ME: Me gustaría incidir en unas palabras que se han mencionado previamente: decisión, elección, voluntad. No uses el genoma para discriminar, sino para mejorar tu salud. Esto es lo que me gustaría dejar como mensaje final.

MA: Mi comentario final es que si cuesta 50.000 euros obtener 30 genomas personales útiles para propósitos médicos, imagina que tuvieras que gastar 50.000 euros para confeccionar un historial familiar, investigar exposiciones medioambientales o hablar con el paciente. Tengo la sensación de que esto no hubiera sucedido nunca sin la genómica personal.

Contents

GENETIC TESTING: THE AGE OF PERSONAL GENOMES

PRESENTATION

Raimundo Pérez-Hernández y Torra	43
Federico Mayor Zaragoza	44
Lucía Ferreirós Sampedro	45

INTRODUCTION

Myles Axton	47
-------------------	----

LECTURES

From Discovery to Genetic Tests	51
Káry Stefánsson	

Beyond the Genome: The Epigenome	55
Manel Esteller	

Polygenic Risk of Breast Cancer and Personalised Prevention	59
Paul Pharoah	

Patients' and Consumers' Perspectives on Genetic Testing	63
Sharon Terry	

DISCUSSION	67
-------------------------	-----------

Presentation

PRESENTATION TEXTS

Raimundo Pérez-Hernández y Torra	43
Director of the Fundación Ramón Areces	
Federico Mayor Zaragoza	44
Chairman of the Scientific Council of the Fundación Ramón Areces	
Lucía Ferreirós Sampedro	45
Managing Director of Nature Publishing Group Iberoamerica	

I would like to welcome all of you on behalf of the Board of Trustees of the Fundación Ramón Areces. I would like to acknowledge the presence of Professor Federico Mayor Zaragoza, Chairman of the Scientific Board of the Foundation, who will also be addressing you shortly. Of course, I extend my heartfelt thanks to Nature Publishing Group Iberoamerica and its Director General, Lucía Ferreirós, with whom we have been preparing this event for several weeks, or rather, months. This is the beginning of a great collaboration—I may even say friendship—between *Nature* and the Fundación Ramón Areces, working together to disseminate scientific knowledge and research as far as possible, and to as many as possible.

As you know, the Foundation's primary goal is to support and promote scientific knowledge through a variety of means. We award aid to numerous research projects, call for applications for projects in our country, contribute to the training of human resources via grants, and, finally, promote dissemination of information through conferences, scientific meetings, symposiums, and so on.

Our second area of activity includes the collaboration agreement between the Fundación Ramón Areces and Nature Publishing Group Iberoamerica. By virtue of this agreement, we shall work together to organise an annual event, this year being the first, promoting our mutual goals, and fulfilling several purposes. We will develop a debate on a relevant scientific topic that both our Scientific Council and the NPG determine is deserving of discussion in a setting like this.

We also wish to address newsworthy matters, whereby newsworthiness is not at odds with seriousness. Such conversation will convey sufficient information on this chosen topic to the larger society. Finally, and this is a *sine qua non* condition, we wish to have only the best with us. I think that here, today, we have the *dream team* of the genome with us. Fortunately, you will see this for yourselves later.

It remains only for me to express the Foundation's satisfaction at the fact that this conference is not just a scientific debate, not just a medical debate, but rather a collective reflection on a topic in which ethical values also come into play and affect society as a whole.

So I welcome you once again to this Conference, and I trust that the ensuing debate will reach the level we all expect.

I shall now give the floor to Professor Federico Mayor Zaragoza, Lucía Ferreirós and our guests.

MR. RAIMUNDO PÉREZ-HERNÁNDEZ Y TORRA

Director of the Fundación Ramón Areces

Dear Director, Ladies and Gentlemen: I would like to express my extraordinary gratitude to the organisers of this important cycle of conferences for allowing me to be here today. I would also like to greet the director of Nature Publishing Group Iberoamerica, as well as the editor of *Nature Genetics*. Finally, I would like to greet, with particular affection, the chairman of the Spanish Society of Biochemistry and Molecular Biology, who is also here with us.

I shall be very brief, and will thereafter immediately give the floor to the excellent specialists participating in this wonderful conference. But first, allow me to emphasise that today's topic is one of the most thrilling in genetics: «The era of genomes: The availability and use of genomic information, from biomedical applications to the social and personal implications».

In 1994, in the testimonial that the National Royal Academy of Medicine gave to Dr. Juan Rof Carballo, Mr. Pedro Laín Entralgo stated: «the human individual is born into the world with the potential that is written into their genome, in which being a man and being able to be such a man are already mixed from birth». It is therefore of great importance that we know how to distinguish between the data of a diagnosis or tests, and the physiopathological proclivities that may subsequently arise from these tendencies.

In this regard, Craig Venter, one of the most fascinating characters in the field of genomics—in terms of both personality and manner of expression—wrote of himself: «If I had all the diseases or had suffered, at a given time, all the pathological inclinations established by my genome, then I would not be writing this now».

Consequently, the importance of genomic tests for personalised treatment and for personalised prevention must be taken into account. As is the case in Education, Medicine will attain its greatest degree of perfection once it is personalised. Genomics has patent advantages from the clinical standpoint, but tendencies cannot, and must not, be interpreted from a social or occupational point of view as restricting the treatment options available to patients. Medicine works within a system that unconditionally acknowledges that all citizens are equal, regardless of race, gender, or genome.

Therefore, the relevant questions are: Would you like to know your genetic sequence if the information were available at an affordable price? What is the utility of these tests in the diagnosis and prediction of diseases associated with genetic variations? How can we regulate the use, and prevent the misuse, of these tests in a democratic environment?

In 1992, as Director General of UNESCO, I began to work in close collaboration with Professor McKusick, the Director of the Human Genome Organisation of the United States at that time, to develop the United Nations' Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. This declaration was unanimously approved, first by UNESCO and one year later by the General Assembly of the United Nations. It is important to emphasize that its eleventh article states: «Practices which are contrary to human dignity, such

as reproductive cloning of human beings, shall not be permitted»; an example was the dream of Hitler and Mengele of producing made-to-measure-men with certain characteristics. All other uses or purposes should be open to discussion with all the rigour of scientific principles.

There can be no doubt that this topic is of great importance. The implications of genomics, its physiopathological and social consequences, will significantly affect the future of mankind.

I would like to thank all of you for coming, especially the speakers and those who have made the collaboration between the Fundación Ramón Areces and the Nature Publishing Group Iberoamerica possible.

PROFESSOR FEDERICO MAYOR ZARAGOZA

Chairman of the Scientific Council
of the Fundación Ramón Areces

I would like to begin by thanking the Fundación Ramón Areces, since its dedication to collaboration and the dissemination of scientific knowledge has made this conference possible. I would also like to thank the speakers, Drs. Kári Stefánsson, Manel Esteller, Paul Pharoa and Sharon Terry, for kindly agreeing to travel to Madrid to participate in this debate. Finally, I thank those here in attendance. I hope that you will find the event interesting, and that it will provide you with new knowledge and kindle further curiosity. That is, after all, why we organise these Debating Conferences.

The Nature Publishing Group, and particularly the Nature Publishing Group Iberoamerica, have enthusiastically embarked on this cycle of debating conferences in collaboration with the Fundación Ramón Areces. Both of these organizations are characterised by our interest in promoting science, and how science contributes to the progress and well-being of society.

Ever since Nature Publishing Group's first publication, the journal *Nature*, debuted in 1869, its activity has always been driven by two objectives. One is to offer investigators from different areas of the scientific community a communication platform, a vehicle that enables them to spread their knowledge, and exchange data, ideas and projects. Such a forum is vital to the progress of science. The second objective is to disseminate and inform society of these scientific advances, translating them, so to speak, into benefits and progress for the welfare and quality of life of society, while also acknowledging the possible risks or drawbacks. By doing this, Nature Publishing Group emphasizes and helps society understand the importance of scientific investigation.

I began by saying that we and the Fundación Ramón Areces are united by this mutual desire and goal of collaborating with the scientific community to promote the dissemination of science. Thus, the beginning of this Cycle of Debating Conferences in Sciences provides an excellent opportunity. By working together, we will further our common goals and better provide scientific information to society.

The topic selected for this first conference is an update on the state of the art in human genome sequencing tests. We will discuss where we currently stand, the real clinical applications—preventive and therapeutic—of these tests, and how to protect our genetic configuration, which is so sensitive and so prone to misuse and abuse. We will also consider whether the laws are really keeping up with the rapid evolution of science.

This is a topic we thought would be of great interest by virtue of its numerous implications on a variety of levels: clinical, personal, social, legislative, and even ethical.

We trust that you will also find this topic interesting. So, let us make way for the experts—the people who really matter, and who are the reason that we are here today.

DR. LUCÍA FERREIRÓS SAMPEDRO

Managing Director of Nature Publishing
Group Iberoamerica

Introduction



MYLES AXTON

Editor *Nature Genetics*

Myles Axton is the Editor of *Nature Genetics*. He was a university lecturer in molecular and cellular biology at the University of Oxford and a Fellow of Balliol College from 1995 to 2003. He obtained his degree in genetics at Cambridge in 1985, and his doctorate at Imperial College in 1990, and between 1990 and 1995 did postdoctoral research at Dundee and at MIT's Whitehead Institute. Myles's research made use of the advanced genetics of *Drosophila* to study genome stability by examining the roles of cell cycle regulators in life cycle transitions. His interests broadened into human genetics, genomics and systems biology through lecturing and from tutoring biochemists, zoologists and medical students from primary research papers. Helping to establish Oxford's innovative research MSc. in Integrative Biosciences led Myles to realize the importance of the integrative overview of biomedical research. As a full time professional editor he is now in a position to use this perspective to help coordinate research in genetics.

The ability to read human genomes is something specific to the 21st century. It is only in this century that we have been able to sequence human genomes, and eight years into the century approximately eight human genomes have been completed. However, the rate of sequencing is increasing. The human genomes that have been sequenced so far include those of James Watson, Craig Venter, a Dutch researcher, a woman, a Chinese man, a Korean man, and a family of Africans (father, mother and son). More recently, the genome of a woman with acute lymphocytic leukaemia was sequenced, along with the genome of her tumour at two time points: when it was first diagnosed and again when it recurred after therapy. Among some 98,000 million base pairs that were sequenced in this experiment, eight variations affecting the coding regions of genes were finally winnowed out as possible causes of her leukaemia.

Between two average Europeans there are about 3 million commonly occurring genetic variations. These are single base pair variations known as SNPs, most of which are outside the coding regions of genes and thus either have no impact or affect only gene regulation. About 10,000 of the commonly occurring genetic variations affecting Europeans alter the coding regions of genes, and between five and fifty

new mutations occur in each individual. Approximately 2,000 deletions and insertions have also been found, and many hundreds of these will affect the coding regions of genes. Finally, there are variations in copy number, structural variations and epigenetics.

This wealth of new genomic data has generated high expectations that research breakthroughs and medical applications will soon be forthcoming. But genomes are huge, complex, and highly variable, so this will be a very long project and we must proceed not only with optimism but with extreme caution as well. Establishing the medical relevance of a sequenced genome is far more difficult than simply finding a genome's variants. For example, James Watson reported that his genome contained a mutation in the breast cancer gene *BRCA1* and also was homozygous for a loss of function mutation in the Cockayne syndrome gene. However, it is obvious from his phenotype and his achievements that he has neither of those diseases. The mutations are there, but the interpretation of them as pathogenic is simply incorrect.

Gene variants confer different relative risks of disease, and they can be common or they can be rare. Mendelian mutations of high penetrance and large effect are very rare, affecting one person in a hundred thousand or fewer. These mutations are therefore studied in families. In the past two years, a very productive approach based on haplotype tagging and enabled by the international HapMap Project has allowed researchers using genome-wide association studies to search for common variants (those with more than five percent prevalence in the population). These variants typically confer smaller additional disease risk, on the order of 25% (or an odds ratio of 1.25). The genome-wide-association genotyping platform uses a chip to test a person's DNA for millions of genetic variants simultaneously. The analytical validity of this platform is not in doubt, but the effects of these variants are both small and variable across populations, making interpretation of the results as they apply to any single individual very difficult. Successes have been achieved in research on common diseases. As recently as two years ago, type 2 diabetes, prostate cancer, and Crohn's disease were mysterious diseases. Now we have drug targets and a very good mechanistic understanding of these diseases, as well as many biological hypotheses that will fuel further research.

Since common diseases are complex, and are determined not only by gene variants but also by environmental factors that interact in complex ways with gene variants, there is a limit on the degree to which genetic variation data alone can predict future risk. Furthermore, genome-wide association studies are usually conducted retrospectively using epidemiological data. Forward experiments, in which subjects are genotyped in advance and then monitored for 20 years or so, have not yet been conducted. Other sources of uncertainty are the different environments in which the experiments are conducted and the different methodologies employed.

Even though common variants confer small disease risks, we should not think they are unimportant. Just because a Mendelian mutation is rare does not mean that we have not identified the mechanism of a disease, the role of a gene or an important drug target. We are dealing with natural varia-

tion when we study common variants; this is what nature gives us. Genetic variants are compatible with life and we work with these materials. Therefore, there are many variants of intermediate risk that will only be found by the systematic sequencing of many, many genomes.

Many of the platforms used in research, and their derivatives, can be productively repurposed as diagnostic devices, and our purpose here today is to ask: when will we be ready to use them in the medical setting for diagnosis, for prognosis or for advice?

Who is competent to interpret the results? In the USA there are only about 100 physicians trained in adult genetics. Most genetic counsellors understand rare paediatric Mendelian diseases, and genetic counsellors who work with adult diseases such as Alzheimer's disease and cancer have very large caseloads.

David Valle of Johns Hopkins and Aravinda Chakravarti of the American Society of Human Genetics have made the case that genetics needs to be the foundation of future medical education and is as central to the understanding of physiology and medicine as is metabolism. How do we teach medical education?

I think that the arrival of genome-wide disease risk assessments, whether or not the genetic tests are ready for widespread use, has changed our concept of what medical delivery will involve. It has also increased the importance of patient awareness and resulted in a new profession of risk interpreter to work alongside physicians and patients during medical delivery. I would like to propose that individuals should have at least as much quantitative, actuarial, and risk information about their health exposures as do their insurers and healthcare providers. They should have a spreadsheet listing all their environmental exposures. This would be easy to assemble, starting with a list of the 100 most common diseases and their prevalence in the population. This would be an eye-opener to most people if they went through it with their doctor and added their individual exposures, such as smoking, obesity, lifestyle factors and detailed family history of disease. This would provide an amazing baseline for both patient and doctor, and as genetic tests are developed and validated, these risk predictors could be added to the model, discussed with the physician or other health care provider, and incorporated into that individual's plan. Seen this way, genomic information is neither scary nor exceptional but a source of preventive medical information.

The last point I would like to make concerns behaviour modification and motivation. We do not know very much about behavioural motivation or what motivates people to change their behaviours, but it seems to me that epidemiological summaries based on tens of thousands of anonymous people treated as research subjects are unlikely to provide role models that individuals will actually follow. Therefore, personal genomic information is likely to be transformative, because it will connect people with a vast pool of information and enable them to find people of shared genotype and shared experience with whom to discuss the implications.

So I would like to leave it there and introduce the experts who will present the main part of this talk.

Lectures

From Discovery to Genetic Tests	51
Káry Stefánsson	
Beyond the Genome: The Epigenome	55
Manel Esteller	
Polygenic Risk of Breast Cancer and Personalised Prevention.....	59
Paul Pharoah	
Patients' and Consumers' Perspectives on Genetic Testing	63
Sharon Terry	



KÁRI STEFÁNSSON, M.D.

Prof. of Neurology and Neuropathology
President and cofounder of deCODE, Reykjavik

Kári Stefánsson, M.D., Dr. Med. has served as President, Chief Executive Officer and a Director since he co-founded deCODE genetics in August 1996. Dr. Stefánsson was appointed the Chairman of the Board of Directors of deCODE genetics in December 1999. From 1993 until April 1997, Dr. Stefánsson was a professor of Neurology, Neuropathology and Neuroscience at Harvard University. In addition, from 1993 through December 1996 he was Director of Neuropathology at Beth Israel Hospital in Boston, Massachusetts. From 1983 to 1993, he held faculty positions in Neurology,

Neuropathology and Neurosciences at the University of Chicago. Dr. Stefánsson received his M.D. and Dr. Med. from the University of Iceland and is board-certified in neurology and neuropathology in the United States. He has published numerous articles on the genetics of common/complex diseases.

About deCODE genetics

Headquartered in Reykjavik, Iceland, deCODE is a biopharmaceutical company applying its discoveries in human genetics to the development of drugs and diagnostics for common diseases. deCODE is a global leader in gene discovery—our population approach and resources have enabled us to isolate key genes contributing to major public health challenges from cardiovascular disease to cancer, genes that are providing us with drug targets rooted in the basic biology of disease. The primary focus of deCODE's business is the development of new, more effective drugs based upon our gene discovery work in some 50 common diseases. Our population approach and unique competence in human genetics underpin the breadth of our drug development work, from target discovery through clinical trials.

From Discovery to Genetic Tests

Dr. Kári Stefánsson, CEO of deCODE Genetics, was the first speaker at the conference. Stefánsson's presentation focused on the evolution of genome research and genetic testing, and on the relevance of this new information to both individuals and communities, not only for the prevention and prognosis of health problems, but also as a source of knowledge about the individual and his nature. This type of information is now available, at least in part.

Stefánsson began with a statement of the transcendence of genetic sequence testing in reference to genomic differences between living beings: «There are profound differences in the biosphere that are dictated by differences in sequences of DNA, and it is also important to recognise that the fundamental unit of all life is a bit of information that is written in DNA», he commented, and added, «So, when you begin to look into the sequence of DNA of species or individuals who share certain characteristics you are beginning to look at something that has profound meaning».

In addition to considering the profound significance of DNA analysis, Stefánsson also referred to more practical aspects of this information, specifically mentioning that when looking at common diseases, or at common traits in a large percentage of people, the analysis should include and actually measure the interactions between genes and the environment. Further remarks referred to the old debate regarding nature versus nurture, which he thinks is basic to the understanding of disease pathogenesis.

«The line of distinction between nature and nurture is a very complicated one and sometimes difficult to see,» explained Stefánsson. In order to demonstrate this difficulty, he provided the audience with an example based on work done by his group on nicotine dependence (1). In this study, they discovered a genetic variant that had an impact on the number of cigarettes that an individual would smoke. «When we discovered this sequence variant, we of course went ahead and we looked at diseases related to tobacco smoke and smoking as a risk factor. We demonstrated that the sequence variant for nicotine dependence relates also to the risk of lung cancer». It seems that in Iceland, where this study was conducted, virtually no one develops lung cancer unless they smoke, so lung cancer is the ultimate environmental disease in Iceland.

For Stefánsson, this is a clear example of a disease caused by an interaction between a sequence variant and an environmental factor. «So where does the line between nature and nurture lie?» he asked. Continuing with this thought, he noted that much of the environmental component of common disease risks consists of environmental elements to which we are genetically predisposed to expose ourselves. Therefore, genetics contributes to the pathogenesis of common diseases not only directly but

“The line of distinction between nature and nurture is a very complicated one and sometimes difficult to see.”

also indirectly, through genetic interactions with environmental factors.

Since genetic variants causing predisposition to environmental habits need to be considered in addition to genetic variants that contribute more directly to a disease, it will be difficult to develop genetic tests that are effective at preventing and diagnosing disease. In Stefánsson's words, «when it comes to putting together genetic tests and analyzing the variants in the sequence directly or indirectly causing disease, and being able to help the physician with an efficient diagnostic or prognosis tool, it becomes a little bit complicated, as there are both technical and epidemiological issues to consider, apart from all other kinds of philosophical issues that will come up». He then asked, «How much do we need to know before we give the individual access to information on genetic risk? Do we need to know all of their sequence variants of the risk factor for the disease or do we simply need to know the variants that confer, let's call it "meaningful risk," on the individual?»

The nature of associated variants

Concerning the process of studying genetic variants, Stefánsson explained that, when trying to discover variants of gene mutations, they would first look for variants in the genotype sequence, and then they would compare these with a collection of patient phenotypes, such as risk of a specific disease, hair colour, or any other expressed phenotype. Finally, they would search for non-causal associations between these two types of data. Stefánsson described in detail the difference between Mendelian-type genetic diseases and the more common genetically complex diseases. «Actually, in the old days when I was a student at the medical school, the only diseases which were called genetic were the Mendelian ones, diseases that have a very simple and direct correlation between variance in the genotype and the resulting phenotype. And in these cases, if the gene had the mutation, then the disease would appear, and without mutation there wouldn't be a disease. But now we are looking at much more complicated relationships between genotype and phenotype.» He went on to explain that this complication was due to the mix of environmental factors and genetic variants that interact to simultaneously increase the risk of disease.

Stefánsson pointed out that enough of these sequence variants have been discovered to begin to reveal a pattern. In this sense, the commonly occurring variants usually have a relatively small effect on the risk of a disease, while the more rare variants have fairly large effects on the disease.

The question then arises as to how large this effect needs to be to yield a useful diagnostic instrument. And what other qualities should sequence variants have to make them useful diagnostic tools? According to Stefánsson, for a sequence variant to make a worthwhile diagnostic tool, the risk it confers on an individual must be sufficiently large to set that individual well apart from the rest of the population. Relative risk and risk in the context of a lifetime should also

be considered to achieve a valid diagnostic tool. «An example of how important it is to look at the risk conferred in the context of a lifetime risk is cholesterol levels and heart attack», Stefánsson said. «If you are in the top quintile of cholesterol, your risk of heart attack is 50% greater than the average risk in society, but the lifetime risk of a 40-year-old male of developing a heart attack is 49%. So if you are in the top quintile, you have a 75% lifetime risk of developing a heart attack. But let's assume that cholesterol does not affect the risk of heart attack, yet it does increase the risk of plaque sclerosis. The prevalence of sclerosis is 0.1% in the general population, so if you are in the top quintile of cholesterol, your lifetime risk of suffering of sclerosis is 0.15%, which is not a meaningful increase». Therefore, considering the lifetime risk is important so as not to raise false alarms with patients.

Stefánsson explained that deCODE has already isolated a number of sequence variants that affect thirty-eight common complex diseases and common traits (including heart attack, diabetes, alcohol flush reaction and male pattern baldness).

As a curiosity, Stefánsson mentioned that they had isolated and confirmed a sequence variant of a gene that contributes to the ability to solve crossword puzzles. It could be considered a mundane finding, but for Stefánsson it is important «because it is the first example that I know of of a variant in the sequence of the human genome that affects a very complicated behavioural trait».

In this sense, he pointed out, genetic testing may give us a great deal of information about who we are, even though this information may not always be welcome. «Those of us who are a little bit afraid of finding out who we are, and most of us are a little bit afraid of it, we have developed all kinds of psychological mechanisms to try to avoid finding out, but it's also incredibly exciting. This gives us the opportunity to begin to look at ourselves in the context of our own personal history as well as the history of the population we come from.»

It is important when considering risk variants for common diseases to realize that some of these sequence variants require environmental components for full penetrance. For example, geographical variables for disease risk should also be considered when interpreting genetic test results. Stefánsson provided the following example: «In Iceland, we have found that 26% of Icelanders have a mutation for melanoma risk, but melanomas are almost nonexistent. In Spain, where the risk of having a melanoma is almost 3 times higher, this mutation was found in only 6% of the people. Well, this is a mutation that makes your hair red and your skin white and it makes you sensitive to sunlight, and people who are sensitive to sunlight and want to avoid it can easily escape sunlight in Iceland—something probably much more difficult to achieve in Spain during the summer time».

“Relative risk and risk in the context of a lifetime should also be considered to achieve a valid diagnostic tool.”

Stefánsson continued, «Before you begin to market genetic tests all over the world, you must understand the differences in regions and the differences in frequencies, and you must know what is the effect of these regional differences, as all of these diseases, the common diseases, have both genetic and environmental components of risk, and there is the possibility that the environment has an impact on the frequency of this variance through selection».

“All of these diseases have both genetic and environmental components of risk.”

For Stefánsson, there is still much to be done to find out what the material is that man is made of. Then, in reference to deCODE Genetics, he mentioned that the company has put together several genetic tests based on their own research and discoveries, but is also blending its discoveries together with the discoveries of other companies. Specifically, he referred to the tests for risk of heart attack and of prostate cancer.

The test for heart attack risk is based on the discovery of a sequence variant on chromosome 9 that doubles the risk of early heart attack. «Between homozygotic brothers, the presence of this variant in one of the twins doubles the risk of early heart attack, whereas in the population in general it increases the risk by 60%. This has been replicated extremely well in all populations except in African Americans. This variant does not have an effect—or we haven’t been able to demonstrate one—in African Americans», explained Stefánsson.

The question then arises as to whether this variant has sufficient impact on lifetime or ten-year risk to alter the way an individual is clinically treated and managed in the present. In other words, does this test or this sequence variant have clinical utility? As an answer to this question, Stefánsson referred to the US programme and guidelines for cholesterol levels, which are targeted according to whether the ten-year assessed risk is higher than 20%, lower than 20%, or non-existent. «The idea here», he said, «is that you can compensate for unknown risk by decreasing the risk that is known to be associated with cholesterol. Actually there are two studies—one coming out of England showing that you reclassify 20% of patients on the basis of this sequence variant, and another one coming out of the so-called ARIC Study, which basically is the biggest study done in America assessing the risk of cardiovascular events and that has led to reclassification of 16 to 18% of cases. So if you believe those studies, the genetic determination of this variant not only allows you to assess risk of heart attack, it also has some clinical utility. This variant is clearly associated with MI, it has been replicated in a very large number of studies, we know how this association breaks down according to ethnic groups and we can proceed from risk classification to treatment decisions.»

As for the second test, that for prostate cancer risk, Stefánsson pointed out that his company has been able to replicate the results with these markers in about 15 populations. However, the test still yields unsatisfactory results

when evaluating risk in African Americans. Prostate cancer is the most common cancer in men, and the second most common cause of death from cancer in men in the United States. As Stefánsson said, it is a disease with no satisfactory medical treatment. As such, a question for men who are diagnosed with prostate cancer is whether to have radical prostatectomy done at an early phase or to opt for a period of watchful waiting. He noted that «the difference between these two decisions is significant, as the risk of death is much higher with watchful waiting, and actually metastases are much more common in watchful waiting; therefore the tendency in the urology clinical community is moving towards doing the radical prostatectomy. So if that is the case, it is extraordinarily important to identify men who are at high risk». Stefánsson added that at deCODE they had designed the test using eight SNPs from six regions; the SNP results are converted into an odds ratio, and the odds ratio indicates relative risk. «This is just one example of when you take risk at all of these loci and you multiply them together, and you end up with a doubling of the risk of prostate cancer. Though I am the first to admit that the evaluation at both ends is tremendously distorted, this allows you to identify those men who are at a very significant risk of cancer. You can argue that evaluation of family history would also lead to detection of this risk population, but though family history is very important, it’s not sufficient, as it only detects 5% of the population who are at risk at 65 years or younger, while our markers pick up about 15% of the population».

“I’m absolutely convinced, there is not a shadow of a doubt in my mind, that within a few years, methods to assess risk based on reading the sequence of the human genome are going to be the foundation of preventative health care.”

As a conclusion to his presentation, Stefánsson said, «I’m absolutely convinced, there is not a shadow of a doubt in my mind, that within a few years, methods to assess risk based on reading the sequence of the human genome are going to be the foundation of preventative health care. The only questions would then be: when should tests be implemented in the health system, what should we know altogether before we do that, and should we allow people to begin to read their own fate before the story has been completely written? Having said that, we are not going to change the sequence of a genome; however, these tests are not going to lead to genetic determinism. What they are going to do is provide us with the motivation to change our behaviour, stop smoking, eat well and be happy forever».



MANEL ESTELLER, M.D., PH.D.

Director, Cancer Epigenetics and Biology Program (PEBC),
Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona
ICREA Research Professor

Manel Esteller (Barcelona, Catalonia, Spain) graduated in Medicine with Honours from the Universitat de Barcelona, where he also obtained his Ph.D. degree specialising in molecular genetics of endometrial carcinoma. He was an Invited Researcher at the School of Biological and Medical Sciences at the University of St. Andrews, (Scotland, UK) during which time his research interests focused on the molecular genetics of inherited breast cancer. From 1997 to 2001, Esteller was a Postdoctoral Fellow and a Research Associate at the Johns Hopkins University and School of Medicine, (Baltimore, USA) where he studied DNA methylation and human cancer. His work was decisive in establishing promoter hypermethylation of tumour suppressor genes as a common hallmark of all human tumours. From October 2001 to September 2008 Manel Esteller was the Leader of the Spanish National Cancer Centre (CNIO) Cancer Epigenetics Laboratory, where his principal area of research were the alterations

in DNA methylation, histone modifications and chromatin in human cancer. Since October 2008, Dr Esteller is the Director of the Cancer Epigenetics and Biology Program (PEBC) of the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) in Barcelona and leader of the Cancer Epigenetics Group. His current research is devoted to the establishment of the epigenome maps of normal and transformed cells, the study of the interactions between epigenetic modifications and non-coding RNAs, and the development of new epigenetic drugs for cancer therapy.

Author of more than two hundred original peer-reviewed manuscripts in biomedical sciences, he is also a Member of numerous international scientific societies, Editorial Boards and reviewer for many journals and funding agencies. Dr Esteller is also Associate Editor for Cancer Research, The Lancet Oncology and Carcinogenesis, Editor-in-Chief of Epigenetics and Advisor of the Human Epigenome Project, Associate Member of the Epigenome Network of Excellence and President of the Epigenetics Society. His numerous awards include Carcinogenesis Award (2005), Beckman-Coulter Award (2006), Francisco Cobos Biomedical Research Award (2006), Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro (FPRC) Award (2006), Swiss Bridge Award (2006), Innovation Award from the Commonwealth of Massachusetts (2007), Human Frontier Science Program Award (2007) and Debiopharm Life Sciences Award École Polytechnique Fédérale Lausanne (2008).

Dr Manel Esteller is the Director of the Cancer Epigenetics and Biology Program of the Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Professor of Genetics in the School of Medicine of the University of Barcelona and an ICREA Research Professor.

Beyond the Genome: The Epigenome

In his speech «Beyond the Genome: The Epigenome», Dr. Manel Esteller, Director of the Cancer Epigenetics and Biology Program at the Bellvitge Biomedical Research Institute, aroused great interest among those present by explaining the epigenome and epigenetics and their important roles in the onset of diseases and disorders. Dr. Esteller focused his talk on genetics and epigenetics, genotypes and phenotypes, epigenetics and cancer, the significance of epigenetics for clinical practice and epigenetics and evolution.

Esteller began his talk by defining epigenetics as «the inheritance of genome activity which does not depend on its sequence; in other words, it does not depend on the sequence of nucleotides that make up the genome, but rather on other marks or variations, epigenetic marks, such as DNA methylation, histone modification and variations in non-coding RNA».

According to Esteller, epigenetics aims to explain why a genotype can give rise to different phenotypes and has a fundamental role in the onset of diseases and disorders, particularly cancer: «Cancer, for example, as well as being a

genetic disease, is also an epigenetic disease». He also noted that research on the epigenome is extremely important for clinical practice, given that drugs developed to act on epigenetic variants already exist and are available for treatment.

In order to explain the differences between «genome» and «epigenome» and the significance of the latter in phenotypic expression, Esteller cited the example of *calico cats*, which are genetically identical but exhibit variations in their spots, as a result of a methylation variant in the epigenome. Another example is provided by Agouti mice, in which the skin colour of two genetically identical mice can be modified, without changing their genome, by adding or removing methyl groups from their diet. As a consequence of this diet, the gene for skin pigment is methylated and stops being expressed, leading to a change in the skin colour of the mouse.

“Epigenetics aims to explain why a genotype can give rise to different phenotypes.”

«Furthermore,» Esteller explained, «this change, the result of an external factor like food, can be transmitted to the next generation, which would imply the possible inheritance of acquired characters without affecting the germ line».

He cited another interesting example of the importance of the epigenome concerning cloned animals—although their genome is identical to that of the original animal, it has not been possible to reproduce the epigenetic marks of the animal of origin, so the «copy» and the «copied» are not completely identical. For example, the cloned animals may have defects and disorders such as obesity and diabetes as a result of alterations in genetic *imprinting*.

On another level, Esteller remarked that a similar situation occurs in *in vitro* fertilisation, a process in which the DNA is transferred but the epigenetic marks are not reproduced faithfully. «In this respect, various epidemiological studies conducted on these children have shown that they have a slightly higher risk of having genetic imprinting diseases», he said.

“The environment leaves a fingerprint on our genomes.”

Esteller then presented various very useful examples, such as that of monozygotic twins, who share the same genome but may have a different risk of developing diseases or developing them at different ages. As Esteller explained, this is due to epigenetic chemical modifications that favour the onset (or not) of a disease and that do so earlier or later in the life cycle. In various twin studies conducted by his group, these epigenetic differences increased as the twins grew and their lifestyles diversified, acquiring different behavioural habits, such as smoking and drinking alcohol. «This makes us see that the environment leaves a fingerprint on our genomes», Esteller said. «They are known as “disease-discordant twins”; in other words, even though they are genetically identical, one of them suffers from a disease and the other does not». He indicated that this has been seen in patients with diabetes and systemic lupus erythematosus, that is, cases in which it could be determined that there were different methylations in the twins that may partly explain this phenomenon. He added, «When the twins are treated pharmacologically, and the epigenomic methylation is corrected in one of them, they again become genetically and epigenetically identical twins».

According to Esteller, one of the fundamental differences between genetics and epigenetics is that the former, because it is not deterministic, is much more stable, whereas the second is more dynamic; drugs or the environment can easily make it change.

Epigenetics and cancer

Esteller then explained the implication of epigenetics in specific diseases, particularly cancer. He indicated that, from cancer models studied in the laboratory, it is known that

cancer is not only a genetic disease, but also an epigenetic one, in which alterations are found in the epigenome that range from the loss or gain of methylation in tumour suppressor genes to modifications in histones (proteins around which DNA coils). He elaborated by noting, «One cancer which has already been studied, for example, is skin cancer, in which we have seen that as the cancer advances, epigenetic alterations occur which continue advancing likewise, whether these are loss of genomic methylation or gain of methylation in tumour suppressor genes or histone methylations.»

He also explained that there are two types of genes: tissue-specific expression genes (a gene that is expressed in the brain but not in the heart, for example) and other genes with ubiquitous expression, which are expressed in all tissues: «What we are discovering is that some of these genes, the so-called tumour suppressor genes, undergo methylation, and it is this methylation that causes the loss of gene expression, which under normal conditions would inhibit tumour growth».

Esteller then gave examples of various types of tumours that have methylation that silences and inactivates many cancer-protecting genes (such as DNA repair genes). In his view, just as the genome is studied, methylation of that genome—the epigenome—should also be studied, to make it possible to properly determine and classify the different types of cancers. Such study would be particularly useful for the determination of tumours of unknown origin.

He believes that the study of epigenetics has made significant contributions to the study of the genesis of cancer and, just as genotyping is performed and genomes are studied, the epigenomes can likewise be determined and studied. «This is important because, for example, we can see the DNA methylation patterns, which are characteristic of the tumours, and reclassify them in the correct cell line and according to their high, medium or low level of risk,» which is, he added, «undoubtedly important in taking therapeutic decisions».

Esteller noted that another contribution of epigenetics is that it may help understand the phenomenon of metastases, which sometimes cannot be explained by genomics alone. He pointed out that occasionally the primary tumour and tumour metastasis are genetically the same but epigenetically different. In this respect, his working group has recently shown that, in metastasis of melanoma, colon cancer and head and neck cancer, there is a large difference between the primary tumour and metastasis in the epigenome at the level of non-coding RNA (sequences that are similar to genes, have transcription

“Cancer is not only a genetic disease, but also an epigenetic one, in which alterations are found in the epigenome that range from the loss or gain of methylation in tumour suppressor genes to modifications in histones.”

initiation, and originate in our genome but do not give rise to proteins and also undergo genetic and epigenetic alterations).

“Not everything is genes in the onset of a tumour. There are also non-coding RNA sequences, which may also undergo genetic and epigenetic alterations, alterations in the methylation of the RNA.”

«Not everything is genes in the onset of a tumour», said Esteller. «There are also non-coding RNA sequences, which may also undergo genetic and epigenetic alterations, alterations in the methylation of the RNA, as has already been seen in colon cancer, for example.» Epigenetics is thus very important for explaining cancer's genesis and may answer questions regarding metastases that genomics does not answer. As he indicated, this would be the case in cancers such as breast cancer, in which the genome of the primary cancer cells and that of the metastasis are very similar, but the epigenomes are not. This has also been observed in melanoma, colon cancer and head and neck cancer, all examples in which the epigenome, at the non-coding RNA level, undergoes significant changes between the primary tumour and the metastasis.

Finally, in relation to cancer, he also highlighted the role of histones, a component that, as he showed, has an even more complex role in the onset of cancer. «Histones are proteins around which the DNA coils, which also regulate gene expression and which may also undergo chemical modifications», says Esteller. These chemical modifications cause the DNA to be more compact and therefore expressed less, or they cause it to be more relaxed so its genes can be expressed more. However, he also said that the development of an epigenome at the histone level is much more complicated and difficult to achieve due to the large number of chemical variations that may arise, although «these variations or modifications in the histones are also important for clinical practice».

In Esteller's words, «Four drugs have already been developed to repair cellular epigenetics, such as DNA methyltransferase inhibitors, which are able to modify the epigenetics of those cells. They are drugs which are already being used in patients with leukaemias and lymphomas, so-called epigenomic drugs».

Epigenomes and evolution

In Esteller's opinion, the genome could be considered the book of life or, rather, the introduction to the book of life, whereas the epigenome could be considered the «password» or access code to that book. «Once the human genome has been sequenced, it would be possible to say

that “by changing three methyl and acetyl groups in certain sites on the genome we have changed its password», he explained. In addition, he showed, very graphically, that «the epigenome would be the stressed syllables, the spelling, the ABC of the genome, a fine regulation of that genome.»

The AHEAD (Alliance for the Human Epigenome and Disease) project

Esteller also highlighted the participation of his team in the international human epigenome project, *Alliance for the Human Epigenome and Disease* (AHEAD), which is currently under way (*Moving AHEAD with an international human epigenome project 2008, Nature 454, 711-715*). As he related, this study is a complex and costly study in which the initial objective is to analyse the epigenome in healthy cells. It is a complicated and costly project because «you only have to think that we have one genome but in theory we have 150 epigenomes, one for each cell type, so we have to begin by studying and determining a couple of cell types».

Thus, with his laboratory at the centre, in imitation of the model used with the human genome (which began with small bacteria, protozoa and prokaryotes), they have studied microorganisms, completely sequencing the methylome of a series of double-stranded DNA viruses associated with cancer. Among the viruses they studied were Human Papilloma Virus (HPV) 16 and 18 (associated with cervical cancer and head and neck cancer), the Hepatitis B Virus (associated with liver cancer), and the Epstein-Barr Virus (associated with lymphoma). Esteller indicated that, in addition to the morbidity directly related to the infectious diseases that they cause, these viruses are also responsible for a million cancer-linked deaths annually.

In epigenomic studies of these viruses, it has been observed that, as the disease progresses from asymptomatic patients to patients with pre-malignant and infectious entities and then on to patients with clearly established cancer, a change in the methylome can also be observed, with a clear increase in methylation of the virus DNA.

The methylation that occurs happens without any change in the genome. «This has been demonstrated for HPV 16 and 18, but it could also be applied to Hepatitis B and, more significantly, to the Epstein-Barr virus.»

In detail, Dr. Esteller showed that the level of methylation of the Epstein Barr virus was low in the initial stages of infection and mononucleosis. However, when the infected patient already has a full-blown tumour, the epigenome of the virus has changed to become almost completely methylat-

“The epigenome would be the stressed syllables, the spelling, the ABC of the genome, a fine regulation of that genome.”

ed. «Almost, and only almost because there are genes in that virus which have been completely spared; these are the genes which are vital for the survival of the virus, a very interesting fact», indicates Esteller. «This virus does not have proteins to change its epigenome; what it does is to use our proteins for sequencing which change the DNA virus methylation. In other words, our genome is hijacked to serve the virus' genome».

Finally, he finished by presenting his laboratory's recent effort to create a new DNA methylation information database.

Esteller concluded by comparing the genome and epigenome with an iceberg: «the genome is what is mostly seen and which we know best, but the whole epigenome remains to be discovered, the part of the iceberg hidden beneath the water and which has the same or greater importance than the genome in the onset of diseases and disorders.»



PAUL PHAROAH

Senior Clinical Research Fellow
Department of Oncology University of Cambridge
Expert in genetic variation and cancer risk

With an unusual blend of skills in clinical medicine, public health, molecular genetics and genetic epidemiology, Paul Pharoah have been a research fellow in the Department of Oncology of Cambridge University, which is linked with the Department of Public Health and Primary Care. In this department he also teaches, is one of the academic trainers for specialist registrars in Public Health Medicine and for the last two years has been the Director of Doctoral Studies. Moreover, he holds a Cancer Research UK Senior Clinical Research Fellowship and also he is an Honorary Consultant in Public Health Medicine with the Cambridgeshire Primary Care Trust.

Polygenic Risk of Breast Cancer and Personalised Prevention

Paul Pharoah was the next speaker. He was introduced by Myles Axton as an epidemiologist and the lead statistician in 15 international research groups that have carried out genomic epidemiological studies of multiple cancers. Moreover, he is a clinical research fellow in the Department of Oncology at the University of Cambridge, and an Honorary Consultant in Public Health Medicine in the Cambridgeshire Primary Healthcare Trust.

His talk was on the polygenic risk of breast cancer and personalized prevention. In his own words: «I am going to try and show exactly how polygenic testing may or may not be useful in breast cancer.» He also pointed out that breast cancer is not the best example of where polygenic prevention could be used, but it is nonetheless the area he has worked in over the years.

The rare, high-penetrance breast cancer alleles that are deleterious mutations in BRCA1 and BRCA2 were discovered over a decade ago, and their clinical relevance is well established. In this case, the relevant question is whether all the common variants that have been identified as associated with cancer risk are important in terms of clinical utility. Although the human genome project has advanced substantially in the past ten years, Pharoah thinks the idea that

With more than one hundred articles about cancer, his investigations have been published in journals as the American Journal of Human Genetics (2002), Nature Genetics (2002-2009), Nature (2007), or New England Journal of Medicine (2008) and some of them have received widespread coverage in the national media, such as the first genome-wide association study in cancer, a study that identified five novel, common genetic variants associated with susceptibility to breast cancer.

Since some of his studies would not have been possible without a multi-centre collaboration, because very large sample sizes are required to achieve a reasonable statistical power, he helped to found two international research consortia—the Breast Cancer Association Consortium (BCAC) and the Ovarian Cancer Association Consortium (OCAC)—in 2005. The work of these consortia has subsequently provided a model for international research collaboration and has made a fundamental contribution to research into genetic basis of breast and ovarian cancer.

Pharoah is currently a member of the Cambridgeshire Cancer Board and also has a commitment in public health as an honorary staff member of the Foundation for Public Health Genetics (previously Public Health Genetics Unit). The aims of the foundation are to place knowledge from scientific studies on genetics in its ethical, legal and social context.

personalized disease-prevention treatment would be available by the end of this decade is unrealistic.

According to Pharoah, «The individual and clinical significance of a test that predicts some future event depends on the absolute risk of disease and on the test's clinical utility.» Therefore, if the test is not able to predict a future disease, the test is pretty useless, and there is nothing one can do with it, apart from informing people that they should sort out their life insurance early. So, the effectiveness of the intervention to alter that risk is very important. In that sense, when thinking about the usefulness of these tests, «it is as much about what you can do about risk as it is about the test itself.» In order to support this idea, Pharoah referred to the example put forward by Kari Stefansson regarding prostate cancer and PSA testing, as there are many questions surrounding the usefulness of that test.

Pharoah went on to state that it was also relevant how common the allele, or whatever else was being detected, was in the population, as the quality of a predictive test is related to how well that test can predict a future disease in an individual. With specific regard to breast cancer, his team has been trying for many years to find common low-penetrance alleles for breast cancer that could be genuine candidates for gene studies. For this type of cancer, as well as with many other complex disorders, multiple risk alleles have now been identified, and every few months there is a

new paper with another allele, «so each time I prepare this talk I have to change the slides a little bit.»

Pharoah then gave a list of the most common alleles, each with a frequency of at least 5% in the population. According to this list, «the relative risks they confer are modest at best, and realistically rather small.» In the slide, it was possible to note that he had rounded the figures to one decimal place: «Although you will see them published at higher significance, I am not really sure that we can ascertain risks that accurately.» Moreover, although some of those genes might have been picked out as candidates, such as a gene in the MAP3 kinase signalling pathway that his team identified, most of the others either are not in genes at all or are in genes with very little known about their function.

With regard to predictive tests, Pharoah gave an example based on the allele with the biggest effect that anyone has identified so far; namely FGFR2. He explained that it has three possible genotypes because it is a biallelic snip; therefore, a person can have two copies of the common allele, one copy of the common allele and one copy of the rare allele, or two copies of the rare allele. Because the rare allele confers an increased risk, it is used as the baseline group for epidemiological studies. These three genotypes are distributed such that just under 40% of the population are common allele homozygotes, a little under 50% are rare allele heterozygotes, and about 15% are rare allele homozygotes. The relative risks incurred in the two rare allele groups are 1.25 and about 1.56, respectively, and the allele seems to act multiplicatively or additively on the larger scale. Pharoah explained that «when you compare these risks to the population average, what you see, not surprisingly, is that people in the middle are very close to the average risk, whereas the people with two lower-risk alleles have a slightly lower risk than average, and people with the two higher-risk alleles have a slightly higher risk than average.»

These are the absolute risks of developing breast cancer by the age of 80, according to genotype, based on UK incidence rates. It is possible to observe that the risk of breast cancer is moderately high, but, analysing this data, Pharoah commented that «you would expect more of the cases to have the higher-risk genotype, and fewer of the cases to have the lower-risk genotype.»

Pharoah then pointed out that if FGFR2 was used as a predictive test, we would need to test someone for FGFR2, and then decide how useful the result was when predicting whether they would develop the disease. For the sake of argument, we pick those people who are well above the average population risk, that is, only the rare-allele homozygotes, and compare them (15% of the population) with the rest. Of those 154, in the future 19 will get the disease and 135 will not. However, 854 people would test negative, being either common-allele homozygotes or heterozygotes.

Finally, Pharoah concluded that this sort of test for breast cancer risk has a sensitivity of only 19%, and that its specificity is not greater than 90%. «That is why common low-risk alleles are useless clinically because they have very poor

predictive value, and so they cannot be used in a clinical setting.» The next question, of course, is the utility of combining several of such tests, as there is reasonable evidence that these alleles usually work multiplicatively, as Kári Stefánsson had previously explained. In another example, Pharoah explained that if you take the eight common risk alleles that are currently known, because there are three possible genotypes at each locus, the total number of combined genotypes is over 6,000. Therefore, if you take the people who are at lowest risk (women who carry two copies of the low-risk alleles at every locus), they have 16 low-risk alleles. This would occur at a frequency of just 20 per million, such that their relative risk compared to the population relative risk is therefore 0.40 (40%); in other words they have a 60% reduced risk.

However, individuals in the highest risk group (who carry 16 high-risk alleles) occur at just one per million of the population. Therefore, as Pharoah showed in one slide, the distribution of these alleles in the population has a Gaussian-like shape and its logarithm is normally distributed. Therefore, depending on what proportion of the population you consider, the area under this curve can be used as a sort of general guide to indicate how useful a predictive test is, as it will tell you how many cases you are going to predict. For example, if you take the 10% of the population that is at highest risk, you will find that these individuals account for just under 15% of all cases. This means that, although there is an enrichment, the sensitivity and specificity of polygenic testing are not very good. Pharoah indicated that in this case, the area under the curve is about 58%, and thus «using these alleles for predicting future disease is not much better than tossing a coin, but it is a bit better.»

Taking into account that, on face value, this may not seem to be a useful test, it may become useful when used in prevention programmes. For example, in the NHS breast-screening programme in the UK, mammography is offered to women aged 50 and above, because these women have a 2.3% chance of developing breast cancer before the age of 60. However, due to both genetic and other risk factors, some 50-year-old women are at lower risk and some are at higher risk. Therefore, it will be important to analyse the cost-effectiveness of the screening programme to determine the age at which it should start. To clarify these concepts, Pharoah presented the following data. For women with a relative risk of 0.67 at age 50, their 10-year risk is 1.3%, which is well below that magic 2.3% threshold. In fact, these women do not reach this threshold of 2.3% until they reach the age of 75. However, if you consider women with a relative risk of 1.5, they already have a 10-year risk of 2.9% by the age of 50, well over the 2.3% threshold, which they actually reached at the age

“The individual and clinical significance of a test that predicts some future event depends on the absolute risk of disease and on the test’s clinical utility.”

of 40. Therefore, women in this risk group might benefit from mammography starting from the age of 40 rather than the age of 50.

Before polygenic testing becomes widely used, there are many issues that need to be addressed, and a lot of research still to be done, particularly on the interaction between testing and intervention. Many questions arise, such as how acceptable it is to both the public and the healthcare profession. In particular, healthcare practitioners need to be educated about the risks to ensure that the public does not misinterpret them. Moreover, as Pharoah pointed out, if polygenic tests are going to be used in a national screening programme, then their design will have to be much more complex, «perhaps more than you might imagine.»

“We are doing well at identifying novel susceptibility alleles for breast cancer. The concept of personalized prevention, I think, is a reality and we are at least ready to test it out as a concept.”

In the final minutes, Pharoah acknowledged his long-term funding by Cancer Research UK, and concluded that, «we are doing well at identifying novel susceptibility alleles for breast cancer. The concept of personalized prevention, I think, is a reality and we are at least ready to test it out as a concept.»



SHARON TERRY

President and CEO, Genetic Alliance

Sharon Terry is President and CEO of the Genetic Alliance, a network transforming health by promoting an environment of openness centered on the health of individuals, families and communities. She is the founding Executive Director of PXE International, a research advocacy organization for the genetic condition pseudoxanthoma elasticum (PXE). Following the diagnosis of their two children with pseudoxanthoma elasticum (PXE) in 1994, she and her husband, Patrick, founded and built a dynamic organization that fosters ethical research and policies and provides support and information to members and the public.

She is at the forefront of consumer participation in genetics research, services and policy and serves as a member of many of the major governmental advisory committees on medical research, including liaison to the Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders and Genetic Diseases in Newborns and Children and the National Advisory Council for Human Genome Research, NHGRI, NIH. She serves on the boards of the Biotechnology Insti-

tute, DNA Direct, National Coalition of Health Professional Education in Genetics, and the Coalition for 21st Century Medicine. She is on the steering committees of Genetic Association Information Network of NHGRI, the CETT program, the EGAPP Stakeholders Group and the Google Health Advisory Board. She is the chair of the Coalition for Genetic Fairness that was instrumental in the passage of the Genetic Information Non-discrimination Act. She is a member of the IOM Roundtable on Translating Genomic-Based Research for Health. She is chair of the Social Issues Committee of American Society of Human Genetics. In 2005, she received an honorary doctorate from Iona College for her work in community engagement and haplotype mapping, and in 2007 received the first Patient Service Award from the UNC Institute for Pharmacogenomics and Individualized Therapy.

Ms. Terry is a co-founder of the Genetic Alliance Biobank. It is a centralized biological and data [consent/clinical/environmental] repository catalyzing translational genomic research on rare genetic diseases. The BioBank works in partnership with academic and industrial collaborators to develop novel diagnostics and therapeutics to better understand and treat these diseases. Along with the other co-inventors of the gene associated with PXE (ABCC6), she holds the patent for the invention. She co-directs a 33-lab research consortium and manages 52 offices worldwide for PXE International.

Terry is committed to bringing together diverse stakeholders that create novel partnerships in advocacy; integrating individual, family, and community perspectives to improve health systems; and revolutionizing access to information to enable translation of research into services and individualized decision making.

Patients' and Consumers' Perspectives on Genetic Testing

Sharon Terry, President and CEO of the Genetic Alliance, was the last speaker. She presented the implications of genetic testing from the perspective of consumers and patients. As a member of the Committee of the American Society of Human Genetics, one of her policy successes was to get the Genetic Non-discrimination Act signed and converted into law in 2008 by former President W. Bush.

Terry began by stating that she would be presenting from a different perspective, specifically the patient and consumer perspective on genetic testing overall and on the diagnostic revolution that is upon us.

«In a sense, I have the good fortune of having two children who are walking knockouts, they both have a disease called Pseudo Xanthoma Elasticum, a mutation on the ABCC6 gene, and together with my husband I founded a foundation called PXE International, we founded a biobank, we patented the gene and then we went on to put together a test», explained Terry, in a very clear and straight forward introduction. Terry added that she is the President and CEO

of Genetic Alliance, a network of about 10,000 organisations, a thousand of which are patient, parent and support groups. «We are transforming health through disruptive genetics and we are also working through the biobank that we not only discovered for our own disease but went on to establish for diseases in general», pointed out Terry.

In Terry's opinion, patients, parents and people in general have a perspective or vision that spans from the day there is an onset of a symptom to the day there is a health outcome, and many, many things exist in between, such as the factors discussed by previous speakers. However, whereas Terry considered them important, they are not what the average patient, parent or consumer looks at.

«Often, it is said that what matters is going from bench to bedside, yet we would say no, it is in fact really much more important that we go from bench to bedside to practice», explained Terry. She added that this translates, in the case of the US and even in other countries, to how it is paid for. «From our perspective, we really take into consideration all the pieces», she continued, and went on to explain that the difference and interest in genetics, in genetic testing and in genome-wide association studies would be on the not-yet-

diagnosed and the diagnosed patients and, in her words, «we know that for those of us who have crossed those lines, many families that have been affected in this way, we know that it is an enormous crossover».

Terry referred to the growing interest of groups of individuals who are on both sides of that line, whereas the number of non-interested people decrease in number. «In fact, we are seeing a growing interest in genome screening and scanning and sequencing for people who have disease but also on the ones who do not have disease, which makes it a very interesting time indeed» pointed out Terry. In her opinion, we are entering a new and different age. When researchers began to do genetics ten, twenty, thirty, or fifty years ago (in the case of the discovery of the structure of DNA), they were really looking at things in an industrial age, when control of materials and scarce materials were important. She believes that we are now well into an information age, with an abundance of information, around networked information, around a kind of non-linear and much more organic way of doing things.

“Sharon Terry notes that individuals are worried about a number of things, including (but not limited to) privacy, confidentiality, how information will be used, discrimination and stigma.”

«I think that the information that is being delivered to us, even in medicine, is very much that way and, therefore, instead of the doctor telling us one thing or another and we would be just following where he or she comes from, I think individuals are now looking for information themselves, trying to make sense out of that information just as they have done so in other areas such as computers and other technologies», Terry commented graphically. She added that social interaction and growing networks are allowing people to share information quickly and that these apparently small-world networks can be powered by genomics in a way that we have not yet even imagined. «I believe that as we begin to aggregate this information, the kind of things that Kari Stefansson is doing, the kinds of information we have seen today presented and after putting all of that together even through an informatics kind of format, we are going to begin to share it and have meaning that we would not have had, had we done it alone or we had done it in a linear manner», she explained.

Sharon Terry notes that individuals are worried about a number of things, including (but not limited to) privacy, confidentiality, how information will be used, discrimination and stigma. In this regard, Terry was involved over the past 13 years in getting the Genetic Information Non-discrimination Act signed and passed into law. The law will become effective this year. Yet, as she mentioned, although that was a significant step, it only goes in a certain direction, and whereas many companies able to provide this information are emerging, patients and consumers must still remain

“We would eventually go to a paradigm of prevention rather than always waiting until there is disease and then working on treatment.”

cognisant of the need to protect that information so that it is not misused, while at the same time being available to be used. Thus, the balance between privacy and access will be very critical.

«We saw, late last year, that even in pools DNA samples in snip profiles we could discover who an individual was», pointed out Terry. She then added that this situation caused an alarm that led the USA National Institutes of Health to secure and restrict access to information. Terry notes that it is necessary to find a middle ground, a way that would allow people to use the genetic information and share it, but that would also prevent abuse and misuse from occurring.

«So this brings us back to the question of do we want individuals to drink freely from the genomic pipeline, though some individuals have said that this is like drinking from a firehose or a fire-hydrant, being the real question is this will allow us to live better and if it will enable us to do the kinds of lifestyle transformations that perhaps would allow us to be more healthy», explained Terry. Equally important for Terry is the fact that having genetic information available to others could accelerate the research-to-practice translational pipeline. Quoting her: «if we all were involved for example in national biobanks and in sharing our genetic information, would innovation succeed more quickly, would medicine be transformed and we would eventually go to a paradigm of prevention rather than always waiting until there is disease and then working on treatment.»

On the other hand, coming back to the image of drinking freely, she mentioned that there are individuals who believe that access to genetic information should be moderate, more like a water fountain or a little stream. «But, when acting as gatekeepers, is it on the quality of the information or is it on the greater relevance of the information, what does it mean?», asked Terry.

«How do we strengthen the role of the providers in that scenario, and then is it more actionable?» are the words some people like to use.

For Terry, access to information is basic, primarily for its ability to speed the treatment in clinical practice. «We have all seen the kind of drug discovery and development pipeline there is, and we have been talking a lot here about genome wide association studies and SNPs and kind of raw information but is that really going to make a difference in reducing this enormous timeline that we have right now and bring us to a place where molecular diagnostics and disease reclassification will allow us to redefine the complex system and move things along more quickly?» Terry asked.

Terry explained that there are many types of testing, and that this could lead consumers and the general public to mix up ideas and reach wrong conclusions. «They don't understand that some tests are predictive, some diagnostic on other prognostic or carrier status, and they also don't un-

derstand that some of these tests can be done at different points along the life path or the life span», she explained. In this sense, she insisted that educating the public on these topics will make it easier for us to integrate genetic information into medicine. In addition, with regard to restrictions on access to genetic information and its uses, she believes that «we need to look at some of the access limitations, commercialisation, intellectual property, technologies, public health law, as all are important in terms of how we understand our access to this information, both across developing nations as well as through the developed world».

In a specific area, Sharon Terry referred also to the special relevance of genetic information in diagnosis, treatment and costs of rare diseases. In addition, with regard to costs and reimbursement, she asked «who should pay for these tests and technologies as, in fact, these initial cost could help reduce later and greater costs in medical treatments?». «There is a need to look at these economics as we go forward», argued Terry.

“There are many types of testing, and that this could lead consumers and the general public to mix up ideas and reach wrong conclusions.”

From Terry's perspective, the oversight of companies offering tests of genetic information is also a very important issue. «Who is taking care of making sure we have quality all along the way», questioned Terry, who continued by explaining that, «at least in the United States, there are a number of entities or individuals doing so, but we are seeing, both in the United States and certainly also in the European Union, that there are some gaps in quality control, particularly around clinical validity and utility, creating a lot of misunderstanding». Terry argued that though time is needed for the science and techniques to evolve, patients' and consumers' access to technology should not be put on hold until therapeutically utility is absolutely clear. «There is a public that wants to know, not minding so much about the clinical utility of the tests, in fact, they are more interest in the possibility these tests and information offer, for example, for family planning, perhaps in general education planning, and even in how they want to live the rest of my life; they are not necessarily interested in a medical paradigm and I think that is also a very important piece», argued Terry.

Finally, as an end to her participation, Terry said that consumers can get their genetic information at this time either by directly accessing test kits available in the market or getting a laboratory test, with the most important issues being quality control, analytical and clinical validity, cost, and the ability of each test to provide the specific information the consumer may be looking for. «You can buy the cake or the ingredients to make the cake at home, what is important is that in both cases we have to oversight quality, costs and balance considering what we really need», explained Terry. In addition, while maintaining control, to still be able to as-

“Who should pay for these tests and technologies as, in fact, these initial cost could help reduce later and greater costs in medical treatments?”

sure that this will not delay innovation or consumer access to these tests and information.

Terry ended by saying «Our challenge right now is how do we ensure that while there is a control on quality, innovation continues, that techniques progress, critical for all our health. We want to make sure that things are of high quality, that they are safe, that the consumer will have free access. I believe that consumer values can really drive the process and do the kind of risk assessments that we are going to need as we go forward».

Discussion

Open debate

Note: Open questions to the table from the audience have been organized by subject.

KS: Kári Stefánsson

ME: Manel Esteller

PP: Paul Pharoah

ST: Sharon Terry

MA: Myles Axton

Questions on access to genetic information and sharing this information; personal, social, labour and legal implications

Q: A question to Sharon Terry. When do you share genetic information with relatives? And is it right to consider the relatives even before having a genetic test?

ST: Excellent question. Personally, I believe in sharing information with my relatives. I have, in fact, shared some information with my relatives, and some want to hear it and others don't want to hear it at all. I very much want to respect how much information a family member wants. The difficulty here is that, although we should take whatever test is needed to ensure our personal health, the question arises how we share that information with the family, most especially with a family member that doesn't want to know. And a big part of genetics is that we are all inter-related in that sense. Communities are related and information in communities is a sensitive issue. So, I think the context is very important, and there is no simple answer in these situations.

PP: Well, in reference to family members and genetic tests, in many ways there is nothing special about genetic tests, they are simply predictors of risk alongside other predictors of risk. For example, if you have your cholesterol checked and find out you have high cholesterol, this has implications for your family. There is nothing special about a genetic test in this regard. People need to remember that.

ST: And I would agree with that, and I would also share the results, for example, of my colonoscopy with my sister, since our father died of colon cancer. So, I think it's important to do so as well.

KS: I would like to reply to the answer made by Paul. The way I differ with him is in the way he looks at risk assessment, when you are assessing risk and there is nothing you can do about it. The ability to diagnose always precedes the ability to treat. Without a diagnosis, you have nothing to treat. Risk assessment, using classical risk factors, has driven the development of treatment. For example, our ability to measure serum cholesterol and demonstrate that it correlates with an increase in the risk of heart attack has driven

not only the ability to contain the direct risk of high cholesterol, but also the ability to contain risk in other areas that are affected by cholesterol. So, I'm absolutely convinced that our ability to stratify risk using genetic tests is going to have a profound impact on the way healthcare is going to develop. It will lead to the development of new methods to deal with risk.

PP: Broadly speaking I agree with you. I was making the point that, in an individual, when you are talking about disease and future disease prediction (and I accept that there might be contexts where knowing future risks, even when there is nothing you can do about it, is useful), but broadly speaking, if there is nothing you can do about it, it's not of particular interest to the individual. This is not to say that it's not useful scientifically to understand those risks and those predictions. The whole of my research is based on knowing these things long before we have an intervention that might be useful.

KS: This is the second point in which we disagree, because I think that it is always valuable for individuals to learn more about themselves and their health, and even in the case where nothing can be done, knowing that you are at risk can have meaning to you as an individual. I want to emphasize these are the only two things about which I'm in disagreement with Paul.

Q: What support tools should be provided before and after the test, and who should provide them?

KS: I'm not necessarily sure that we need to have support. Should we give this information in the presence of or with the help of a professional? My answer to that is no. There are those who want to get this sort of information when they are alone, in privacy—for example, when I got my results, I closed the door to my office because I didn't want anyone to see it. There are those that want to find out along with their spouse or daughter, and then there are others who would like to get this information with a genetic counsellor. That should be left to the individuals. We should not patronize people by saying that they cannot get this information without somebody holding their hands.

ST: I agree with that. However, in my job, what I do is create tools that will help people assess whether or not they are looking at quality information. So while I agree that you might want to be able to get this information alone, there are tools that can be used together with this information, such as algorithms that help to understand whether or not this is good or bad information, and we are going to see continuous growth in this area.

Q: Speaking in practical terms, how would you reconcile privacy and accessibility, particularly in the cases where you want to have real and complete information about the sample?

ST: I am a strong advocate of not identifying the samples, and at the same time giving individuals the right to decide where the sample will go, and how much information they will want to release. This is because some people will want to keep this information private, and some people will want to even put it on the internet and communicate it to the whole world. So, in fact, we are working on a technological solution that will allow people to do what they do now with Amazon, iTunes or Facebook, which is to set their own preferences regarding the release of medical records. So, I think that we haven't quite used our imaginations enough. We have done it in other areas in terms of networking, but we haven't done it in medicine. But I think we are going to soon see some of those solutions being put together.

Q: In reference to the possibility of access to our own genomic information, this must be a right and we should have the freedom to choose, and legislation and regulations seem necessary to avoid abuse of this information. For example, if I had a high genetic risk for melanoma, could I deny my company's right to transfer me to a country or position with high exposure to sunlight? Could you explain further how you see the social implications for individuals in terms of their rights?

ST: That is a very interesting question that was debated in the USA while we were passing the Non-Discrimination Act. We don't want employers to discriminate on the basis of genetic information. For example, there was a case with a railway company where they tested everybody for carpal tunnel syndrome, and wanted to fire people who had a predisposition for it. This is illegal now. But, in fact, you still want to be able to say that, if I have a work situation that is going to be harmful to me, I should be able to know that, and I should have the right to use that information in making a decision, and my employer should not hold it against me.

Q: Do you think it's positive for a child to know whether they will have a genetic disease, and how this disease is going to affect their future?

KS: One of the things we all know, and it's interesting to put things into this context, is that we are all going to die. We all know that. And we all know that we are going to get some diseases. Me personally, I believe that it's better to know than not to know. The fact that you don't know is not going to take the risk away.

ST: I agree with that, and I would also say that we know much more about eating well, exercising, not smoking... the kind of issues that allow us to live longer and better. So there is no exception with knowing that we have a genetic risk. There are some groups of people that would like to know those things (I would say most people), and some that don't want to know. Either can be fine ways to live. Finding out how it does fit for you, and how much you want to know or not, is up to you.

KS: I would like to add, as an answer to the young lady, that there was an old English poet who wrote a poem in 1968 called «After reading a child's guide to modern physics,» and there is a stanza in that poem which reads as follows:

*This passion of our kind
For the process of finding out
Is a fact one can hardly doubt,
But I would rejoice in it more
If I knew more clearly what
We wanted the knowledge for,
Felt certain still that the mind
Is free to know or not. [W. H. Auden]*

The key here is that people should be allowed to get this information, but no one should force it down their throats. So, if there is a choice, I think it is always good to know more about yourself.

Questions on the validity of tests and accessibility to them

Q: A question for Manel Esteller: In reference to tests for mutations, genome re-arrangements and the kind of acquired gene-silencing conditions that you told us are involved in cancers, will these tests be useful without a reference genome from the individual being tested?

ME: Yes, as the tumour itself has its own genetic conformation that we know about. Therefore, we don't need to have the full sequence of the genome, we just need the gene to know the genetic conformation of the tumour.

Q: With 30,000 genes, the interactions among them must be in the hundreds of millions. Taking into account the methylation patterns of these genes, then this number will square. Do you have the manpower, methods and statistics to deal with that?

PP: I'm sure we don't have sufficient information to untangle everything. I think that it's so complex that right now we don't have all the data. But we are certainly going to go further. So far, we can't understand everything, but we can understand much, and we will be able to understand more.

KS: We are beginning to see a little bit of the picture emerge. What I think is very interesting is that the variations in the sequence that affect common diseases, and complex traits in general, are coming out of the deep.

The other very interesting feature is that in multigenic diseases like breast cancer or prostate cancer, the variants are not interacting between them. So, the complexity might not be as high as the questioner implied.

Q: Many thanks for this presentation and debate, it has been a long time since I have enjoyed anything as much. I would like to know how easy it's going to be to have these tests done? Why can't I take one as easily as, for example, a pregnancy test, by going to the pharmacy, buying it, and finding out the results?

Note from the editor. This question was not directly answered as speakers engaged in other answers. For further information, genetic tests are not available in pharmacies, but there are three companies providing genetic testing: deCODEme, 23andme and Navigenics.

Q: Considering the economical and social crisis that the world is currently going through, in a world where children still die of hunger and millions of people do not have access to healthcare, can we really speak of everyone having the right to know their genetic profile?

MA: My attempt to answer your question is that human genomics, the annotation of the human genome, is a project that will require populations from all around the world; populations with high consanguinity, populations with particular environments, and so on. Because it will require all of these populations to find all the rare mutations which are locally common, then the common endeavour of annotating the human genome requires participation from every region of the world. This is an agenda which fits very well with the project of educating women and providing primary paediatric healthcare under the auspices of contributing to the world genomic effort. So I believe that human genomics is a benign endeavour which can be extended to address the problems of economic equality and access to basic healthcare.

ST: And I would say further that we can think about genomics and genetics as information, and information can be shared much more easily than therapies, drugs, medicines, and that sort of thing. I think as we begin to learn how to do that, with Moore's law and Metcalfe's law, the price of all these tests will fall and the delivery will be much simpler because it will go through information systems. I also think there has been some effort to avoid creating huge disparities as has occurred in other areas of medicine. People are actually thinking about how to make sure that people in developing nations receive the same genomic care that people in the developed world get.

Questions on specific diseases and genetic treatments

Q: A question for Kari Stefansson. You refer to the relationship between tobacco and cancer, saying that while lung cancer is caused by an environmental factor, there might still be some genetic influence. Could you explain further?

KS: Probably one of the last frontiers in biology is the brain. Risk for a disease has two major causes, two major components: genetic and environmental. The brain has no influence on the genetic component. However, there is the addiction issue, which is related to the function of the brain and how it deals with environmental exposures. And this brain function can also be genetically influenced. So, lung cancer is a disease directly related to an environmental cause — smoking tobacco is the highest risk factor for lung cancer without doubt. However the genetic conditioning of the brain also has an impact.

ME: The question might also be, why are there heavy smokers that haven't developed lung cancer? Genomic studies will provide an explanation for this. And also for why there are people who smoke very little and yet develop lung cancer. Variants in the genome could shed some light on these issues.

KS: I think we should be careful before promising people that the explanation for this is going to lie in the genome. I think a partial explanation could be in there, but there are other important factors.

Q: As an haematologist, and in reference to a specific disease, haemophilia, I would like to ask a practical question: It was a great advance in the 1980s when genes causing haemophilia were discovered, as this allowed us to proceed with preventive medicine. Do you foresee in the near future the possibility of an efficient genetic treatment for haemophilia via genetic modification?

ME: Unfortunately no. At the moment, genetic therapy for haemophilia is not yielding good results. And I do not foresee major advances there in the near future. It's a disease that will take longer, as it has proven to be quite difficult to replace the gene that is working badly. It's easier to inhibit the activity of an activated gene, through drugs, than to replace a mutated gene or replace a deficient gene. It's very difficult to replace a missing activity.

Questions on the epigenome and epigenetic changes

Q: Concerning epigenetics, it seems to have a promising future, but the presentation today only referred to the biological architecture's negative aspects, that is to say, epigenetic causes of disease. Is there any possibility of positive evolution to improve the biological architecture?

ME: Yes, that's correct, I only talked about epigenetic defects. The best known epigenetic mark is DNA methylation. DNA methylation is critical, for example, in women, to silence the X chromosome. As you know, women have two X chromosomes, and men have one X and one Y. To have the same dosage of chromosomes, one of these chromosomes has to be methylated completely, and this is very important. So, this is a normal process to compensate for the extra chromosome, although we don't know how it works.

Epigenetics is also very important for silencing the DNA that is not in the genes but can interfere with the function of genes. Demethylation is also important for tissue-specific expression; a gene has to be expressed in the lung but not in the brain, or in the brain but not in the lung. This tissue-specific expression in part relates to demethylation. Finally, demethylation is also very important in normal cells for what is called imprinting. This relates to genes that should be expressed from the mother but not from the father, and vice versa. This is normal DNA methylation.

Q: A question to Manel Esteller: You insisted on the importance of the epigenome as acquired modifications of the genome. In this sense, can a virus interfere with and modify the genome?

ME: In fact, much of what we now are, as human beings, much of our genome, is viral DNA. This is called the repetitive portion of the genome, and it is the consequence of millions of years of evolution and interactions with viruses. This represents 80–90% of our genome.

There is continuous interaction and communication, at the molecular level, between a virus and the genome of the infected host.

Final comments and conclusions

PP: Nothing really, other than to say that it has been an exciting time in terms of the genetics of complex diseases. However, as so often happens in science, the more questions we think we answer, the more questions that arise afterwards.

ST: My final words would be that this is the exact sort of forum that gives me joy, because I believe that we the people need to be involved in this kind of conversation, because we will accelerate the pace of the science. And I thank you also for doing so much of this conversation in English, because I know that would not be your choice, but you really accommodated many of us here. Thank you.

KS: It has been interesting. We have been talking today about the way in which science may lead to proto-genetic tests that we apply to people. The only way in which science is going to do that is if you who will eventually use these tests participate in the studies that lead to the discoveries. One of the reasons that we who are on this little rock in the North Atlantic (Iceland) have been able to make a significant contribution to the tidal wave of sequence variants in the human genome that have been discovered over the past two or three years, is that the people there have been willing to share information, have been willing to give blood for the isolation of DNA, and have allowed scientists to use information about their genealogy. So this all relates to the issue, if you want genetics to have an impact on medicine, you have to contribute. You have to contribute information about yourself; you have to participate in the studies. So this is all a question of giving so someone can give you something back.

ME: I would like to use the words that have been mentioned before: decision, choice, freewill. Don't use the genome for discrimination, but use the genome to improve your health. That is what I would like to leave as a final message.

MA: My final comments are that if it costs 50,000 Euros to take a 30x personal genome that is useful for medical purposes, imagine if you spend 50,000 Euros taking a family history, or investigating environmental exposures, or talking to the patient. I have a feeling this would never have happened without personal genomics.

La secuenciación en su totalidad del genoma humano a un precio de mil dólares ha sido anunciado por la comunidad de investigadores en genética como un objetivo a corto plazo, y las nuevas tecnologías nos permiten augurar que alcanzar este objetivo no es ya una cuestión de cuándo, sino ya más bien de... ¿y ahora qué? En la era de los genomas personales, ¿cuáles son las implicaciones terapéuticas, además de personales, sociales y éticas, de la secuenciación genómica?

Algunas preguntas para el debate: ¿Qué haría si la secuenciación de su genoma estuviera inmediatamente disponible a un precio asequible? ¿Tienen las pruebas actuales validez analítica, viabilidad y precisión para medir un genotipo? ¿Cuál es la utilidad clínica real de las pruebas genéticas actuales en la determinación o predicción de trastornos asociados a variaciones genéticas? ¿Cuál es el balance riesgo/beneficio de su incorporación a la práctica clínica? ¿Cómo regular y controlar las implicaciones sociales y éticas del mal uso de estas pruebas?

Sequencing of the entire human genome for the price of one thousand dollars has been announced by the genetics research community as a short-term objective, and new technology enables us to predict that reaching this objective is no longer a question of when, but rather... and now what? In the era of personal genomes, what are the therapeutic as well as the personal, social and ethical implications of genome sequencing?

Some questions for the debate: What would you do if sequencing of your genome were available right now at an affordable price? Do current tests have the analytical validity, viability and precision to measure genotypes? What is the real clinical usefulness of current genetic tests in the determination or prediction of disorders associated with genetic variations? How to regulate and control the social and ethical implications of misuse of these tests?

