

GENETICA, SOCIEDAD Y DISCAPACIDAD

Avanzar en la mejora de la calidad de vida de los discapacitados



LIBERI DI ESSERE CAMPIONI

Las enfermedades genéticas como ejemplo de avances en la discapacidad

- Cambios en la investigación
- Enfoque multidisciplinario para el seguimiento de los pacientes
- Nuevas metodologías para mejorar los conocimientos y encontrar alternativas terapéuticas

Investigación en enfermedades genéticas



- Investigación básica: en general no tiene aspectos prácticos de aplicación a los pacientes sino que sirve para entender las causas o conocer mejor sus mecanismos



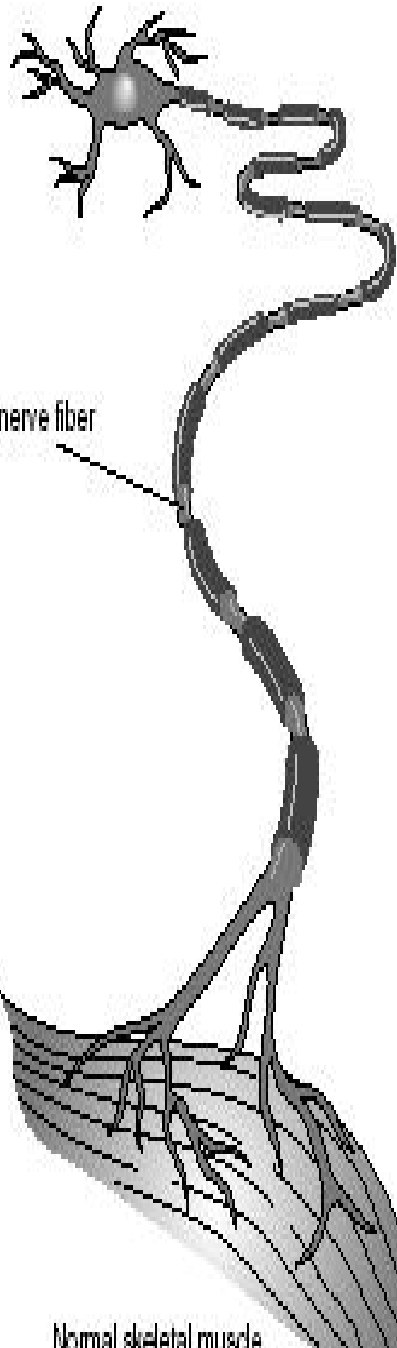
- Investigación clínica: se realiza en pacientes con pruebas de laboratorio o ensayos terapéuticos

Investigación traslacional

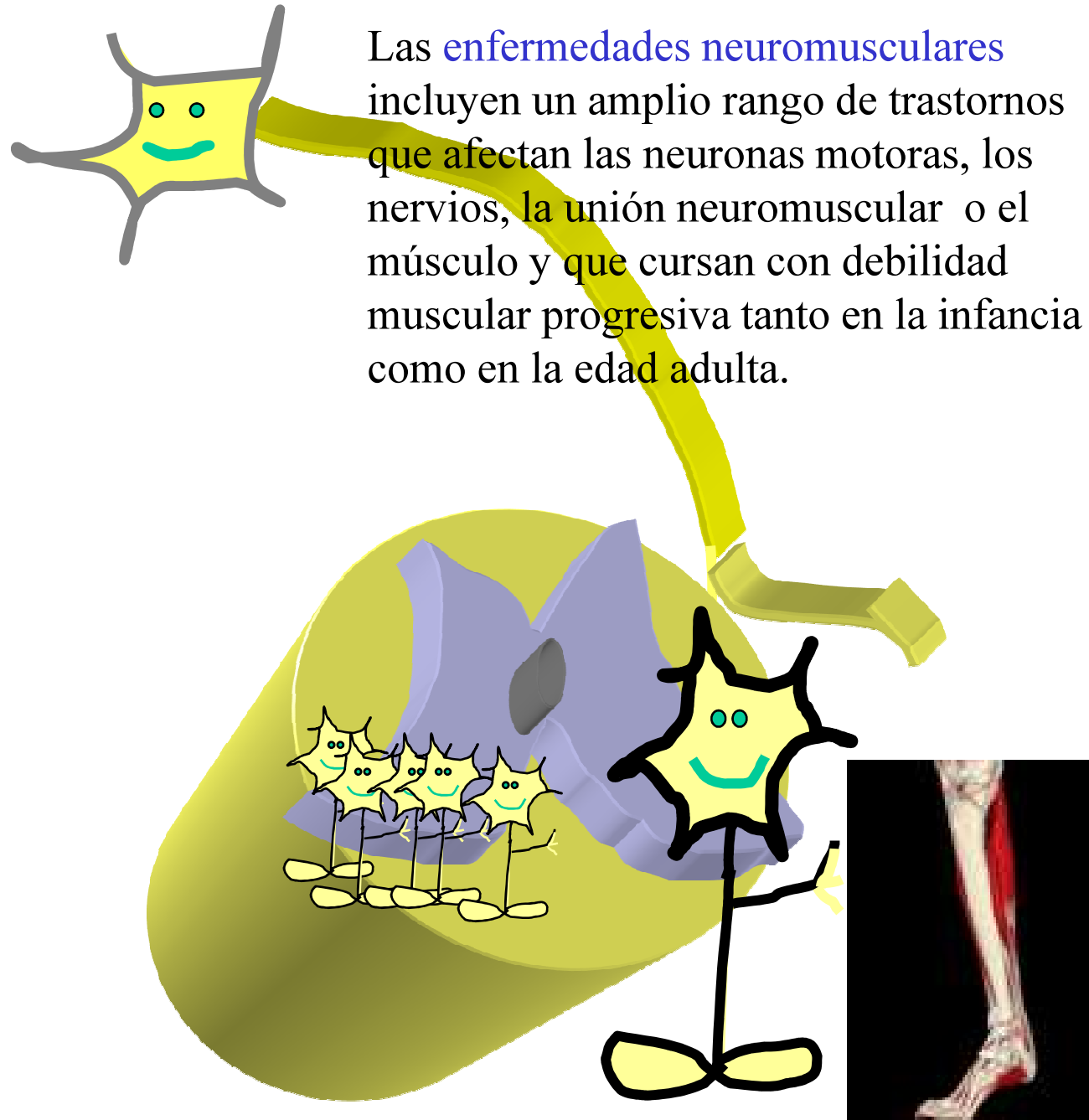
The background of the slide is a dark blue, textured surface. In the center, a magnifying glass is positioned over a complex, multi-colored molecular model. The model consists of various spheres in red, blue, green, and white, connected by lines, representing a protein or a complex biological structure. The magnifying glass's lens is focused on a specific part of the model, highlighting its intricate details. The overall aesthetic is scientific and high-tech.

- Es un puente entre ambas investigaciones (básica y clínica) que se genera a través de los avances en los conocimientos de la patología molecular (descubrimiento de genes responsables y de su alteración en los pacientes) así como de los adelantos en el desarrollo de modelos celulares y animales.
- Su objetivo es definir dianas terapéuticas en las enfermedades

NORMAL SPINAL NEURON



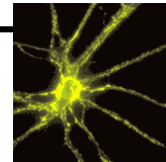
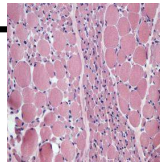
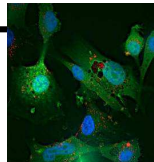
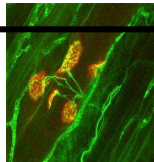
Las **enfermedades neuromusculares** incluyen un amplio rango de trastornos que afectan las neuronas motoras, los nervios, la unión neuromuscular o el músculo y que cursan con debilidad muscular progresiva tanto en la infancia como en la edad adulta.

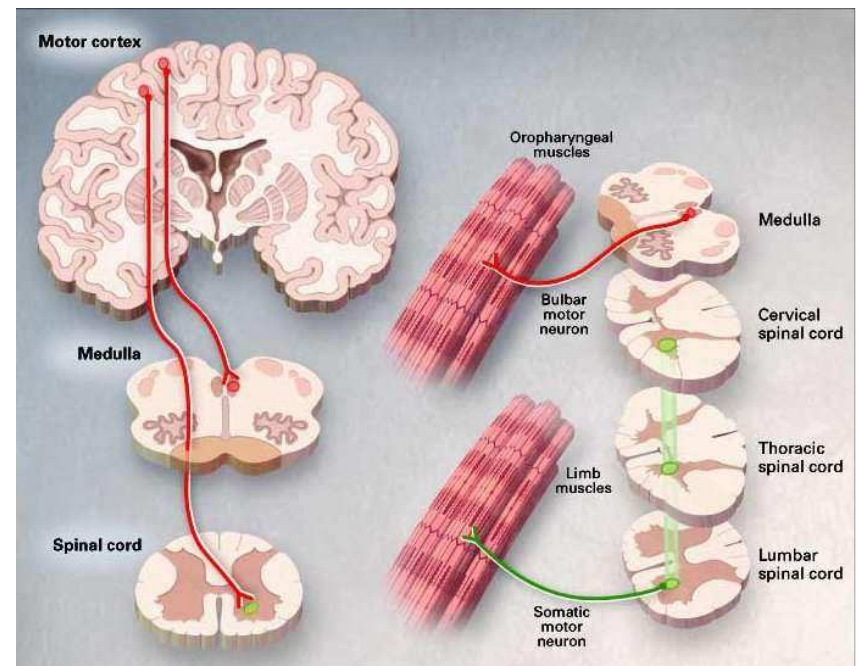
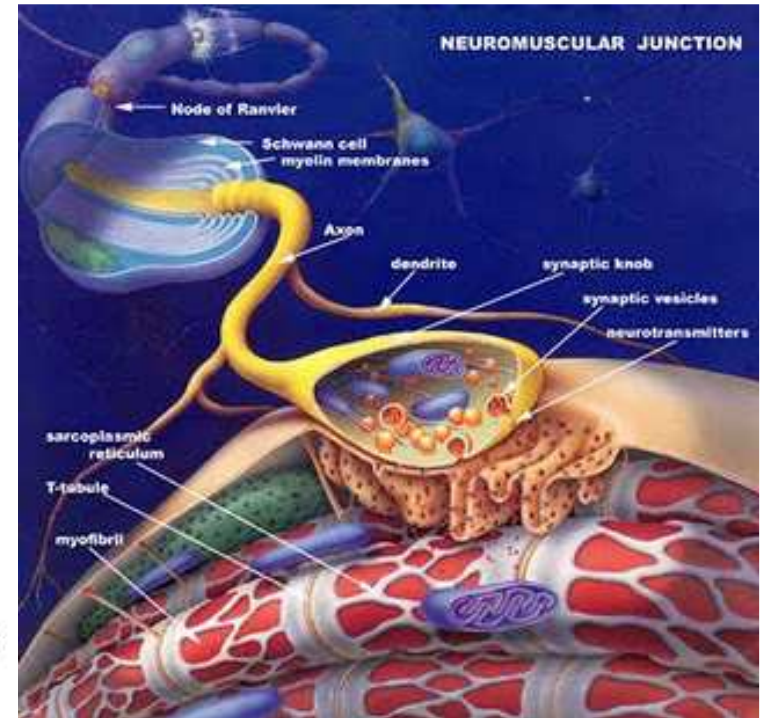
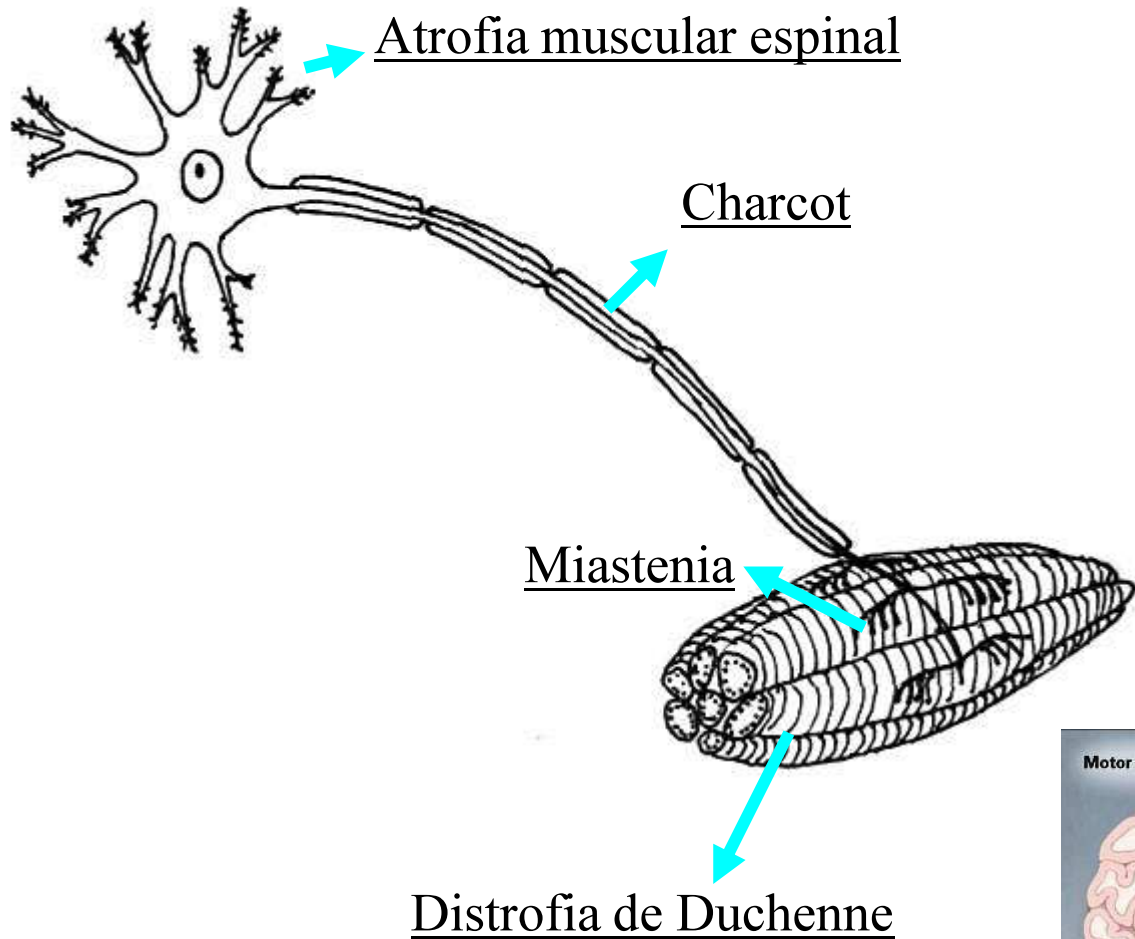




Las enfermedades neuromusculares (ENM)

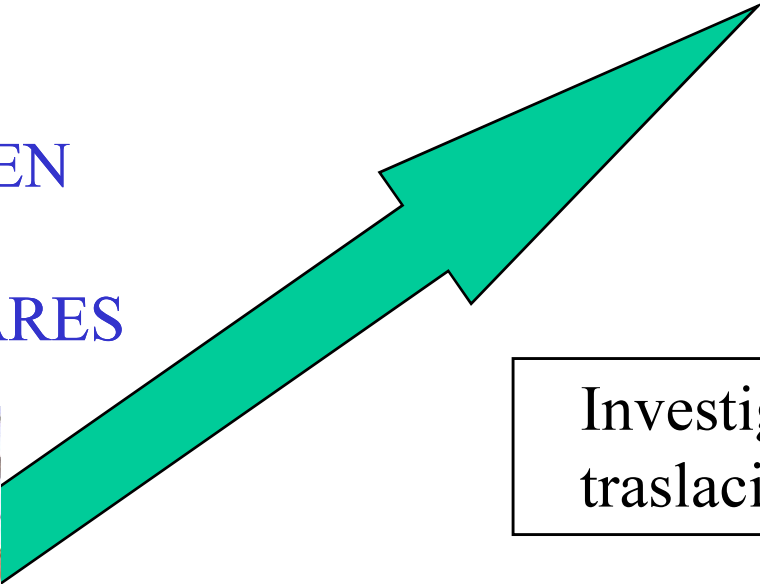
- Son **enfermedades poco conocidas** y muy diversas (1 cada 2.000 personas.)
- Son un conjunto de **más de 150 enfermedades neurológicas** que afectan a la musculatura y al sistema nervioso.
- Son mayoritariamente de **origen genético**.
- Su principal característica clínica es la **pérdida de fuerza muscular**.
- Son **enfermedades mayoritariamente crónicas y progresivas**.
- Generan **discapacidad y dependencia**.





Enfermedades Neuromusculares

EVOLUCION CONOCIMIENTO EN ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES



Protocolos de
tratamientos

???

Investigación
traslacional

2000 →

Diagnóstico genético

1985-1999

Diagnóstico clínico

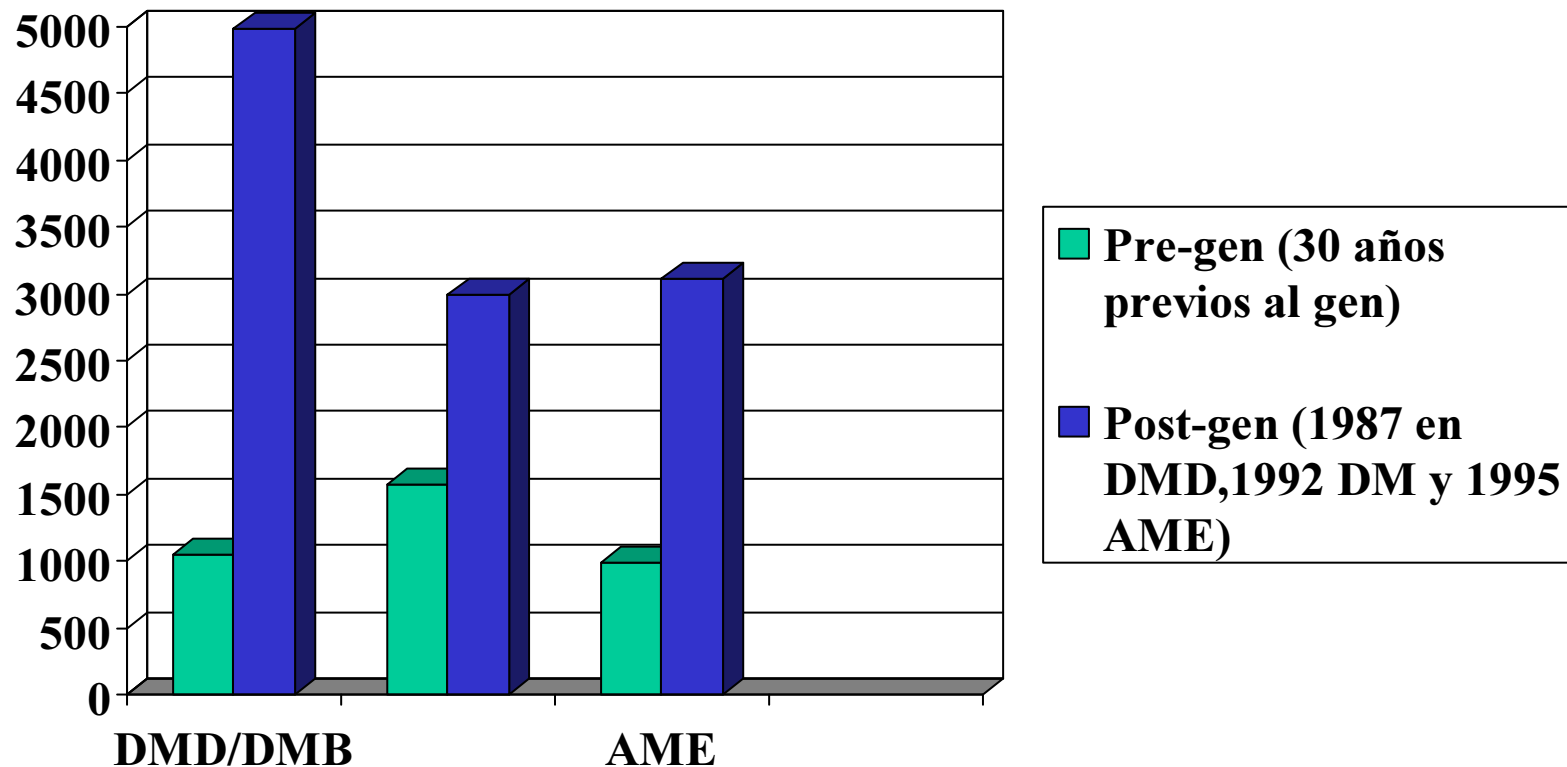
1950-80

Descripción
enfermedad

1850-1890



Publicaciones científicas pre (30 años previos) y post identificación genes en DMD (1987-2011), DM (1992-2011) y AME (1995-2011)



Fuente: Pub Med

Aumento por año del número de publicaciones científicas

DMD: pre=33 al año; post= 232 (x7)

DM: pre=50 al año; post= 162 (x3)

AME: pre=33 al año; post= 163 (x5)

Que éramos capaces de hacer

- Diagnóstico genético específico: descubrir nuevas mutaciones y cribar mutaciones conocidas, cromosomopatías, rearrreglos estructurales.
- Estudiar la enfermedad a través de medios celulares que no representaban los tejidos involucrados.
- Desarrollar modelos animales(ratón) para mimetizar biológica y patológicamente la enfermedad.

Que somos y seremos capaces de hacer

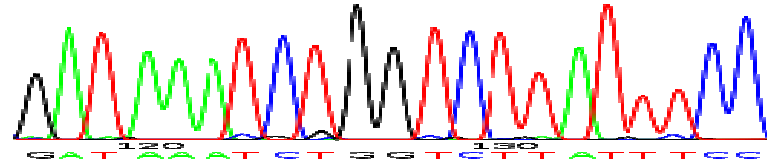
- Secuenciar masivamente los genomas de individuos afectados para descubrir genes y mutaciones involucrados
- Estudiar la enfermedad a través de medios celulares que representan los tejidos afectados.
- Tratar las enfermedades de manera combinada: farmacológicamente, terapia celular, terapia génica.

Que somos y seremos capaces de hacer

- Secuenciar masivamente los genomas de individuos afectados para descubrir genes y mutaciones involucrados
- Estudiar la enfermedad a través de medios celulares que representan los tejidos afectados.
- Tratar las enfermedades de manera combinada: farmacológicamente, terapia celular, terapia génica.

DISCRIMINACION ALELICA DE BAJA A GRAN ESCALA

A) Sistemas de "bajo" rendimiento y alta especificidad



Sistemas de alto rendimiento – NGS ("Next Generation Sequencing")

Roche
Illumina
AB / Life Technologies

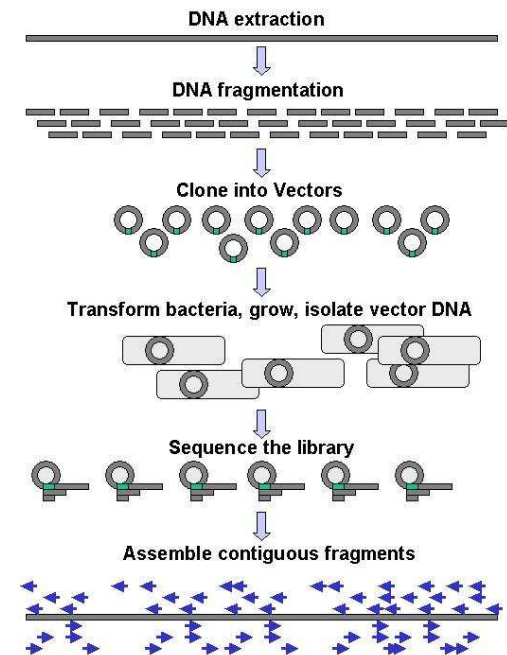
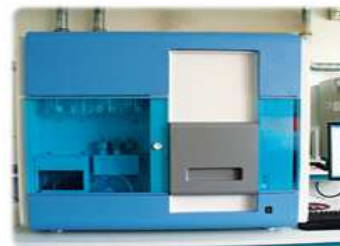
Roche
454-FLX



Applied Biosystems
SOLID



Solexa
Illumina GA



MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO GENOTÍPICO

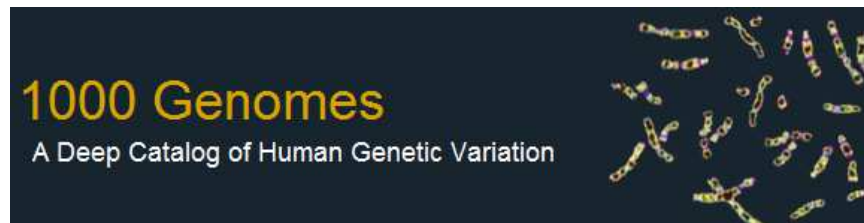
Proyecto Genoma Humano se confirmó que tenemos más de 3.000 millones de bases en nuestro ADN.

I. GENOTIPADO



- Catálogo de las diferencias y similitudes que existe en el genoma humano de diferentes individuos

II. SECUENCIACIÓN



- Catálogo de las variaciones que existe en el genoma humano de diferentes individuos

1853

NACE LEOPOLDO, EL 7MO HIJO DE LA REINA VICTORIA DE INGLATERRA, AFECTADO DE HEMOFILIA GRAVE.

1904

NACE ALEXIS, HIJO DE NICOLAS Y ALEJANDRA Y NIETO DE LA REINA VICTORIA

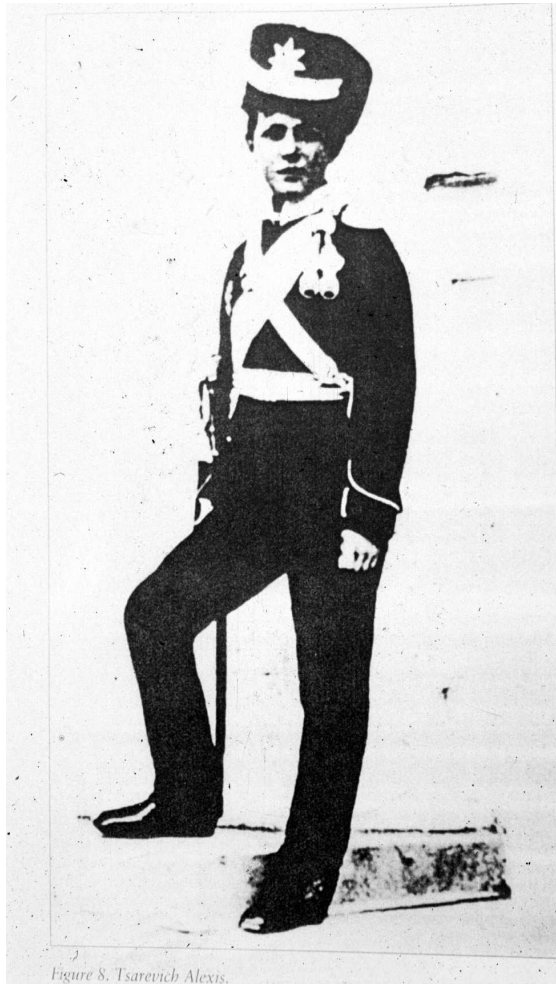


Figure 8. Tsarevich Alexis.







Secuenciación restos Zarina

- FVIII= 180 fragmentos de PCR (30)
(amplicones de promedio de 117 pb en paralelo en plataforma Illumina y Applied 3730 de 96 capilares)
- FIX= 32 fragmentos de PCR (8)

En la secuencia analizada del gen del factor VIII no se halló ninguna alteración.

Genotype Analysis Identifies the Cause of the “Royal Disease”

Evgeny I. Rogaev,^{1,2,3,4*} Anastasia P. Grigorenko,^{1,2,3*} Gulnaz Faskhutdinova,¹ Ellen L. W. Kittler,¹ Yuri K. Moliaka¹

www.sciencemag.org SCIENCE VOL 326 6 NOVEMBER 2009

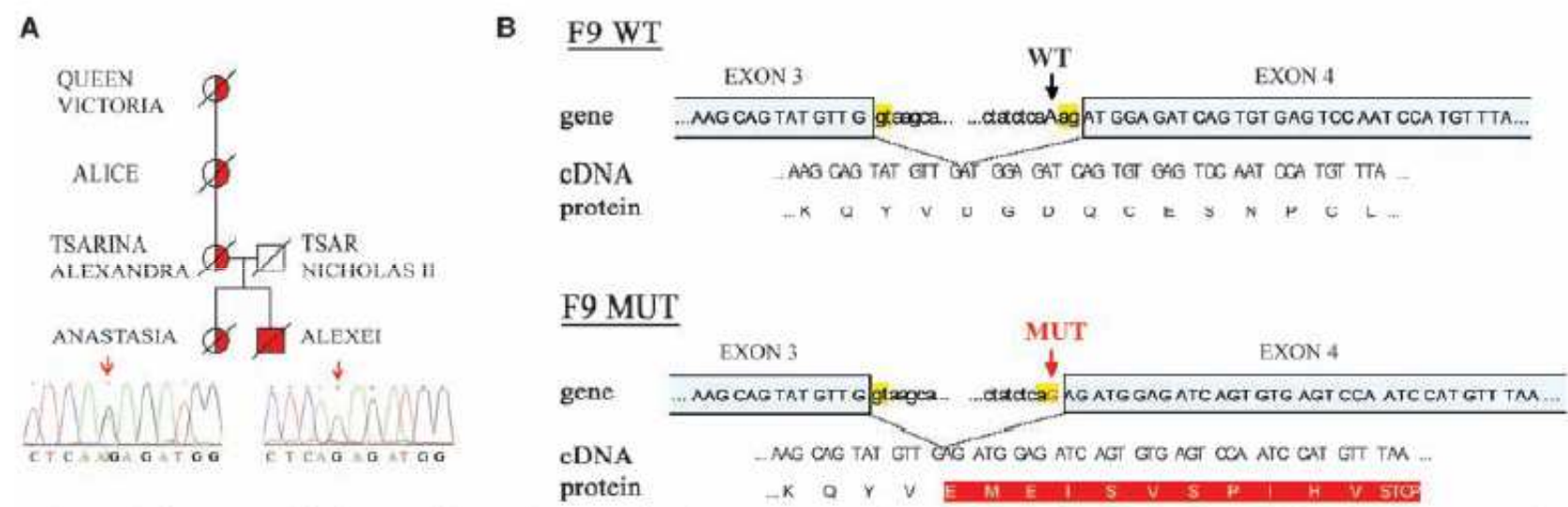


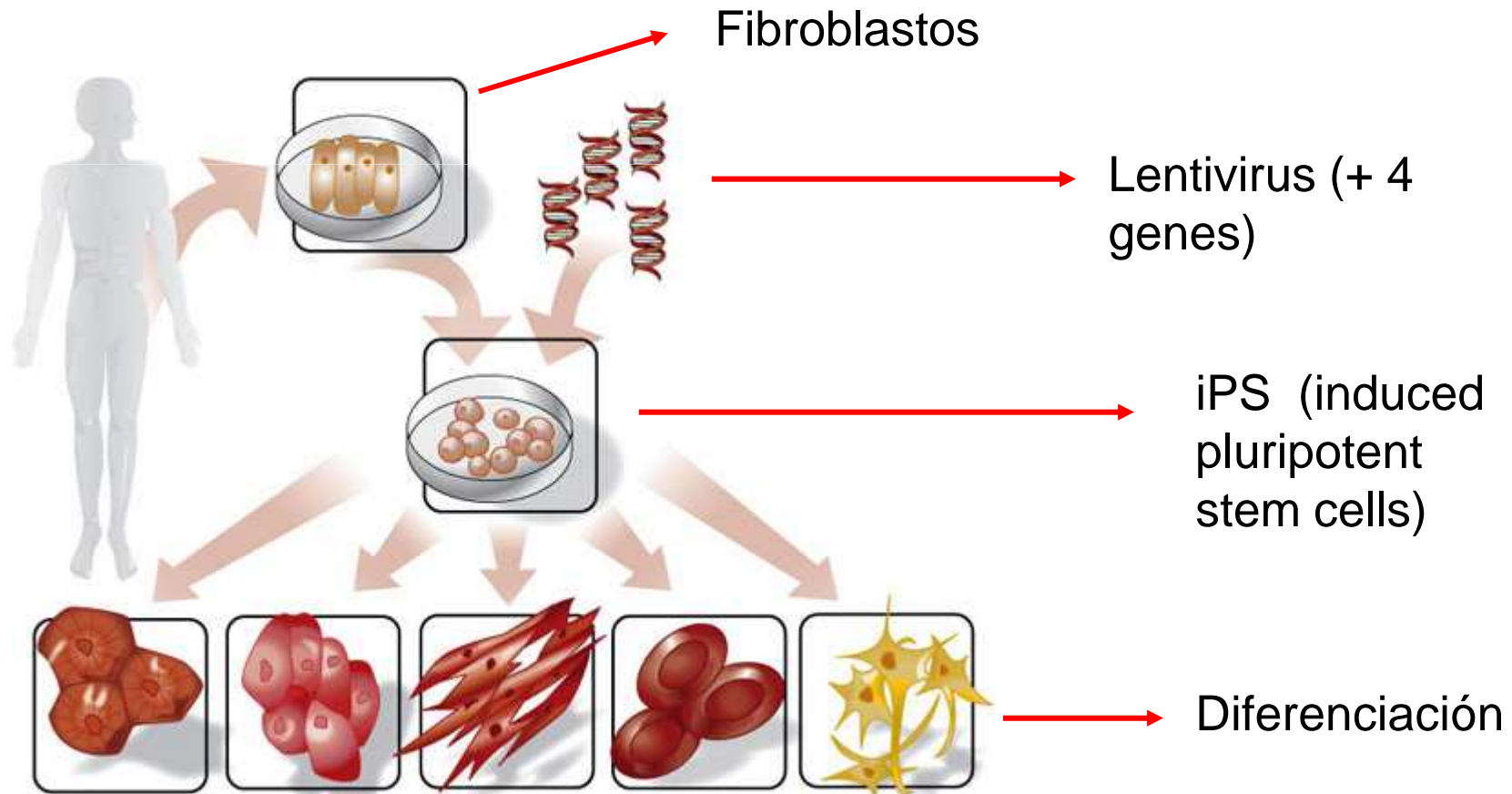
Fig. 1. The royal disease was likely caused by a point mutation in *F9*, a gene on the X chromosome that encodes blood coagulation factor IX. **(A)** Partial pedigree of the royal family, showing transmission of the mutation from Queen Victoria to Empress Alexandra and from Alexandra to Prince Alexei, her hemophilic son. Alexei was hemizygous for the mutation, whereas Alexandra and one of her daughters, putative Grand Duchess Anastasia, were heterozygous carriers. **(B)** The A-to-G mutation occurs just upstream of exon 4 in the *F9* gene and is predicted to create a new splice acceptor site that could lead to production of a truncated factor IX protein (6). WT indicates wild type.

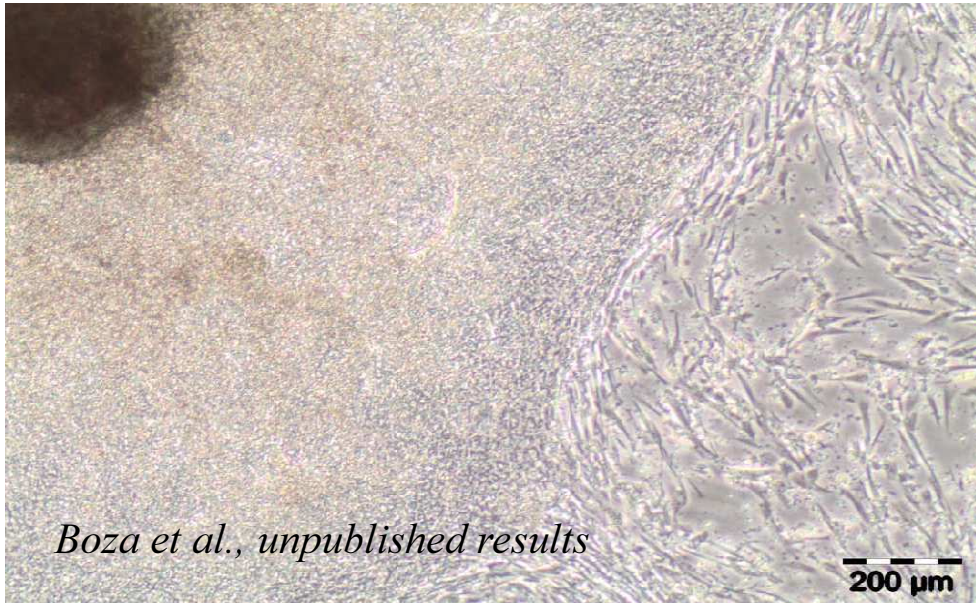
Que somos y seremos capaces de hacer

- Secuenciar masivamente los genomas de individuos afectados para descubrir genes y mutaciones involucrados
- Estudiar la enfermedad a través de medios celulares que representan los tejidos afectados.
- Tratar las enfermedades de manera combinada: farmacológicamente, terapia celular, terapia génica.

Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient

Allison D. Ebert^{1,2}, Junying Yu³, Ferrill F. Rose Jr⁴, Virginia B. Mattis⁴, Christian L. Lorson⁴, James A. Thomson^{2,3,5} & Clive N. Svendsen^{1,2,5,6}





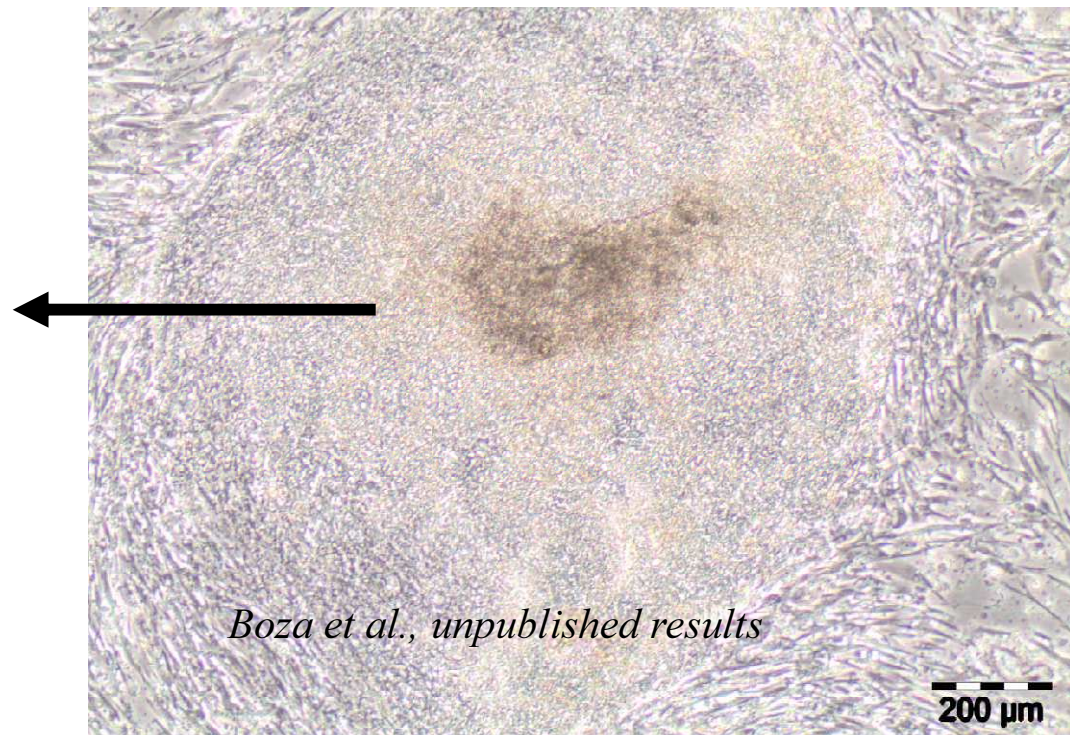
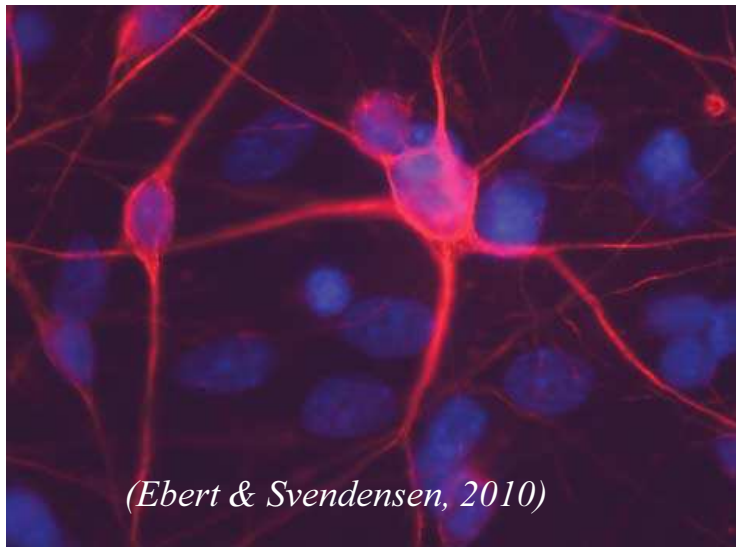
In collaboration with Royal Holloway Hospital London.

Behaviour and phenotype of motor neurons

Response to drugs

Expression analysis

RNA NGS

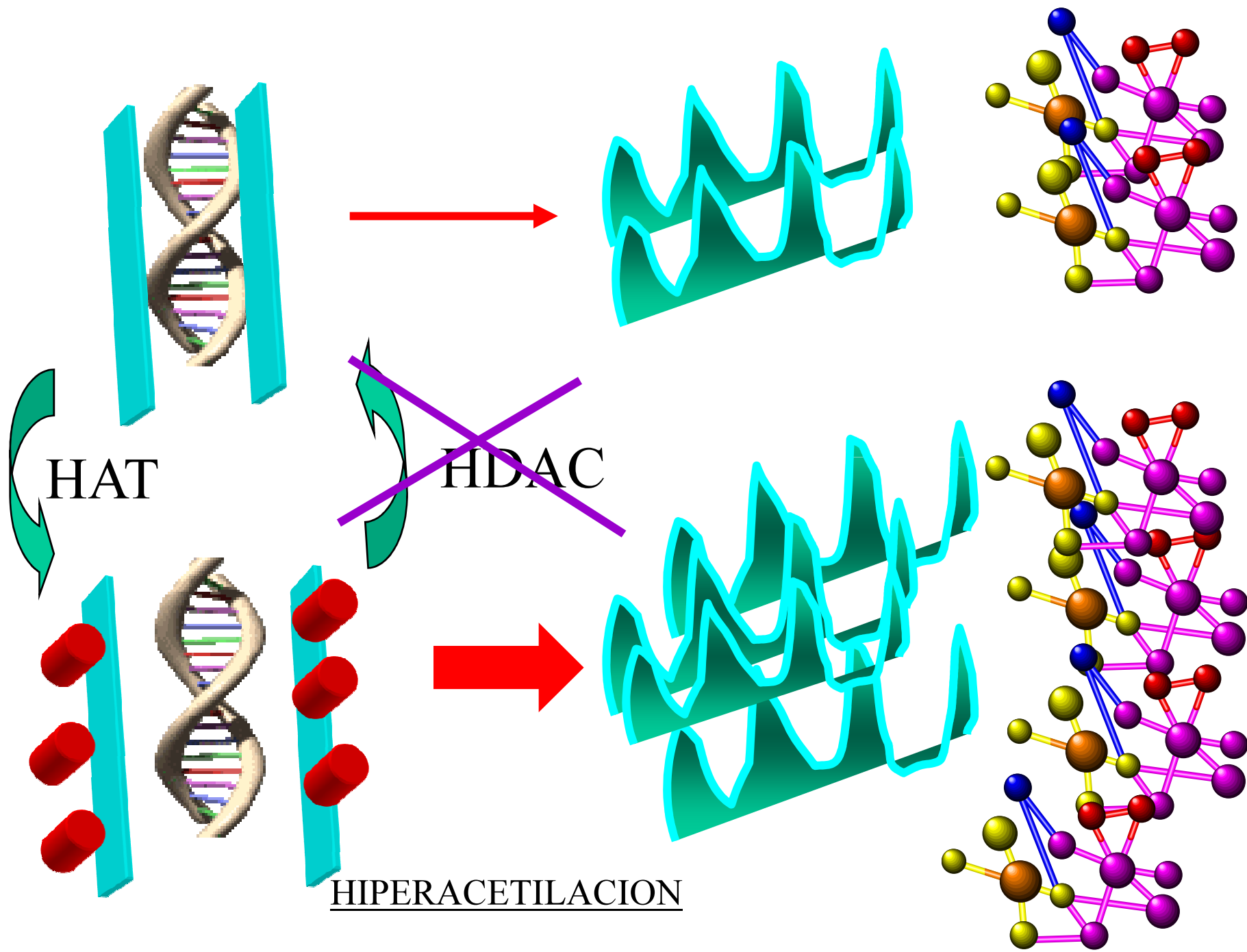


Que somos y seremos capaces de hacer

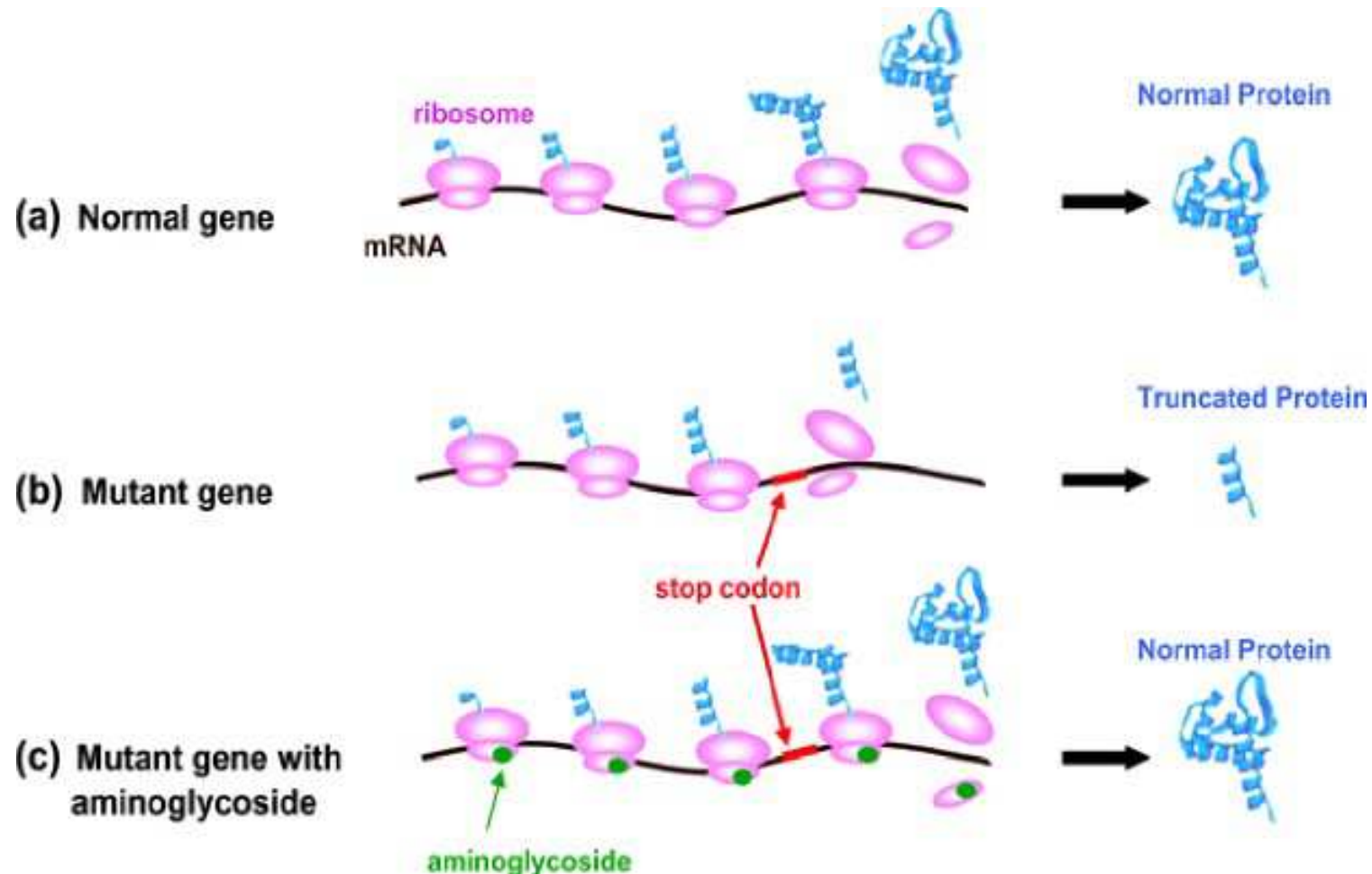
- Secuenciar masivamente los genomas de individuos afectados para descubrir genes y mutaciones involucrados
- Estudiar la enfermedad a través de medios celulares que representan los tejidos afectados.
- Tratar las enfermedades de manera combinada: farmacológicamente, terapia celular, terapia génica.

Fármacos que actúan “genéticamente”

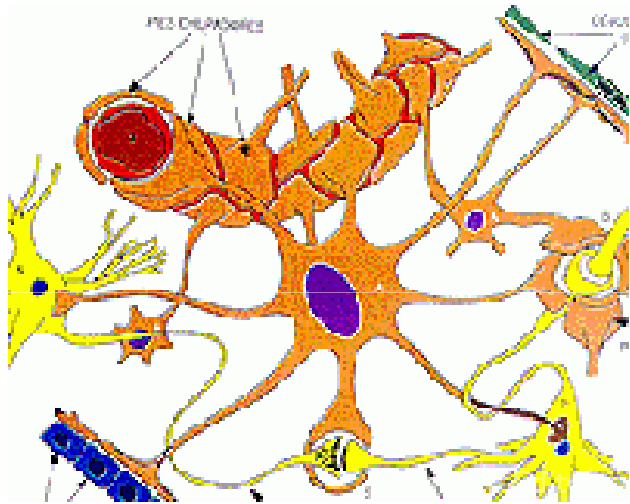
- Aumentan la expresión de ciertos genes inhibiendo enzimas que desacetilan las histonas (HDAI).
- Cambian la lectura del codón stop y agregan un aminoácido.



PTC (premature termination codon)



AAV que atraviesan la barrera hematoencefalica

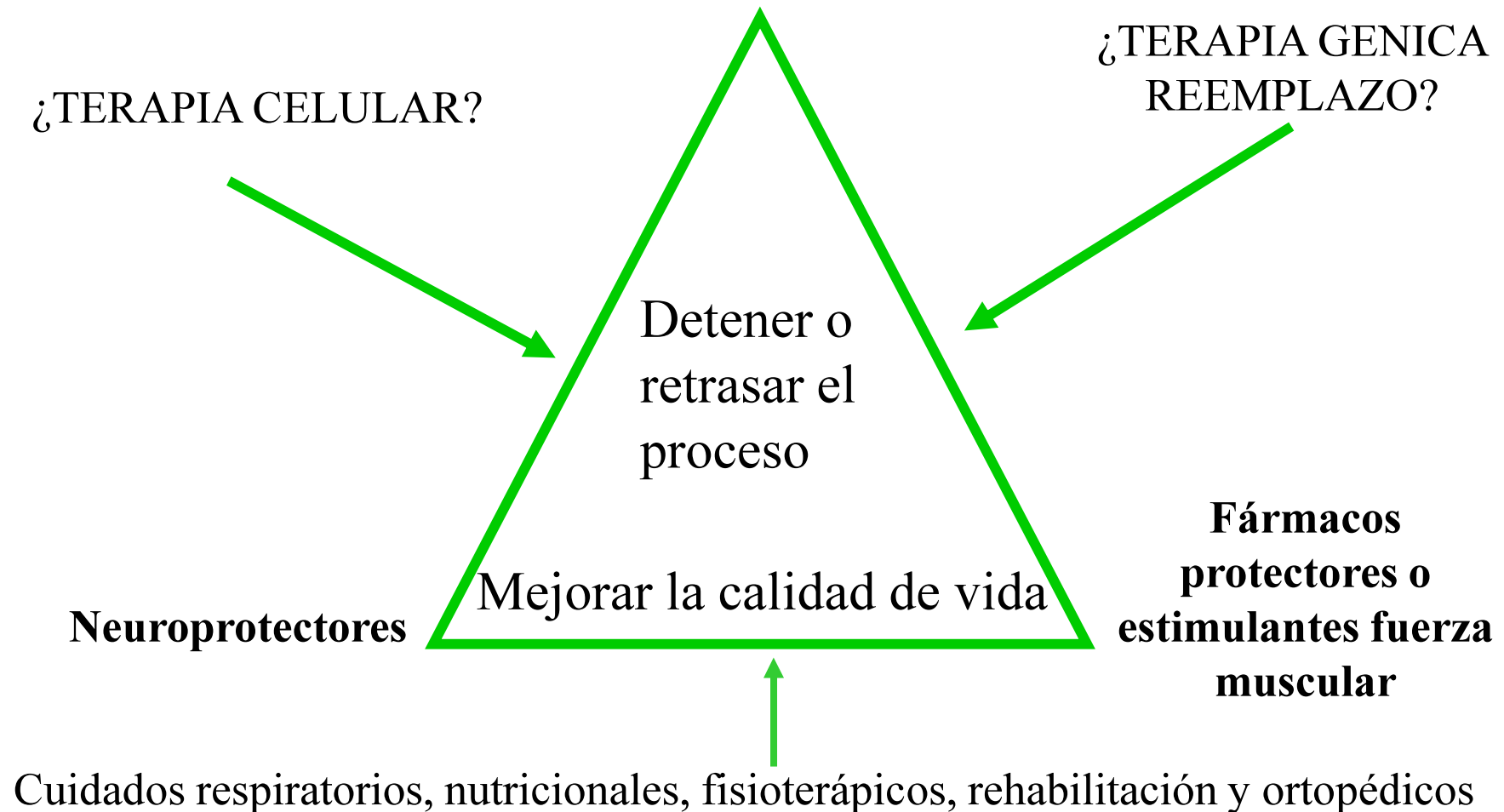


Para la terapia génica es importante vehiculizar el DNA con vectores virales, pero hasta hace poco ninguno de los más seguros cruzaba la barrera hematoencefálica, por lo tanto las enfermedades neurológicas podrán beneficiarse de este tipo de estrategia.

EL FUTURO: TERAPIA COMBINADA EN LAS ENM

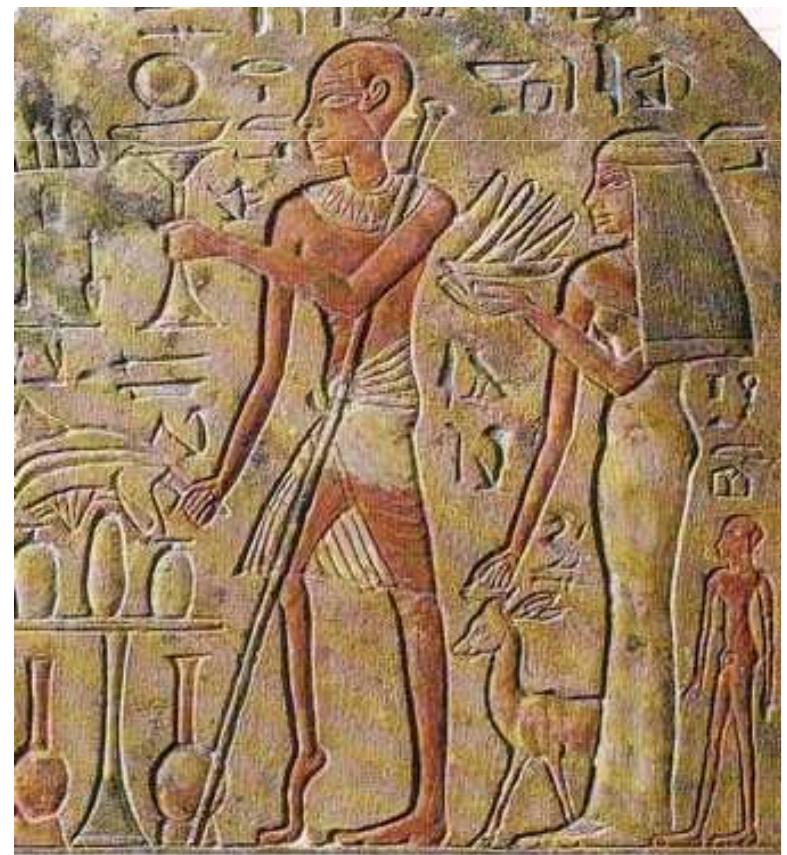
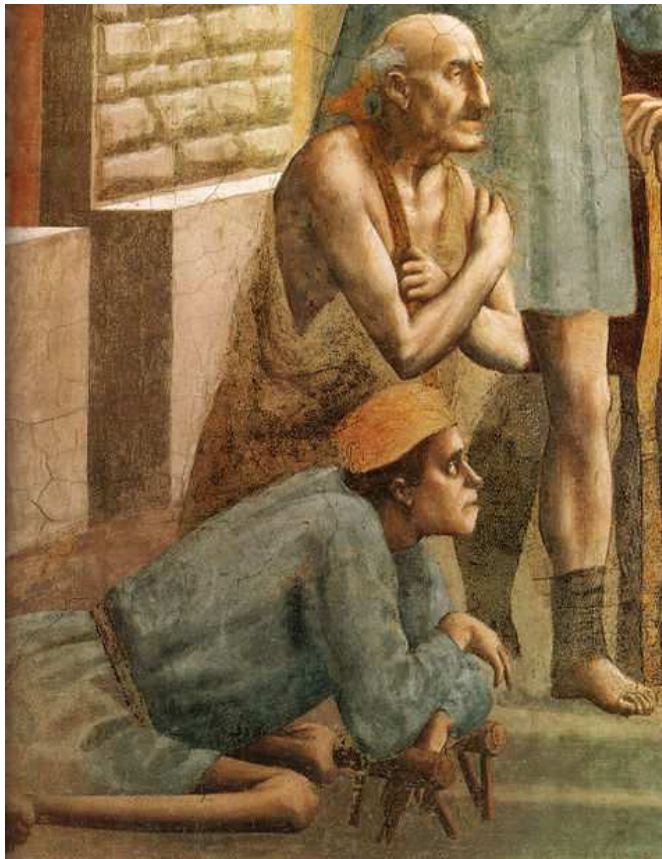
Farmacología clásica aplicada a la base genética

Ejemplos: Aumentar la expresión del gen SMN2 en AME, PTC en DMD



Qué pasa en la sociedad

- Qué éramos incapaces de hacer
- Qué somos y seremos capaces de hacer



Un poco de historia

| | |
|---------------------|---|
| Antigüedad | <i>Monster Natura</i> Poseída Inservible |
| Siglos V-X | Salvaje- Subnormal |
| Siglos XV-XIX | Inválido-Subnormal |
| Siglo XX | |
| Años 30 | Minusválido |
| Convención ONU 1948 | |
| Años 60 | Discapacitado |
| Siglo XXI | Persona con habilidad diversa Persona con discapacidad |

Un poco de historia

Antigüedad

Abandonado -Exterminado
Expulsado de las ciudades

Siglos V-X

Castigo de Dios-Persecución

Siglos XV-XIX

Discriminación-Esclavitud

Siglo XX

Años 30

Restricción en hogares u hospitales

Años 60

Comienza la apertura de la sociedad

Siglo XXI

Participación activa-Desarrollo social-
Calidad de vida-Asociaciones de pacientes

Convención ONU sobre el derecho de las personas con discapacidad
13 diciembre 2006 ratificada por Argentina en setiembre de
2008 y ratificada por otros 118 países.

CONCEPTO DE DISCAPACIDAD NO COMO ENFERMEDAD SINO COMO
QUE NACE DE LAS DIFICULTADES DEL MUNDO EXTERIOR E
INTERIOR

ORGANISMO



SOCIEDAD

MODELO
BIOSICOSOCIAL



PSIQUIS



LUZ Y ESPERANZA.

La orquesta egipcia de mujeres ciegas, durante un concierto en Francia, la pasada primavera.

Mujeres, musulmanas, ciegas y pobres. Todos los elementos para ser apartadas en un rincón, como vegetales. Pero la 'condena' no es inmutable. Lo demuestran las 40 integrantes de la Orquesta de la Luz y la Esperanza, que han decidido volar con Mozart y los vales de Strauss desde Egipto, país clave en la encrucijada de las 'primaveras árabes'. Fotografía de **FERNANDO MOLERES**.

Y MOZART LAS INDULTÓ

Por **JOHN CARLIN**





DEPORTE Y DISCAPACIDAD

Liberi di essere campioni

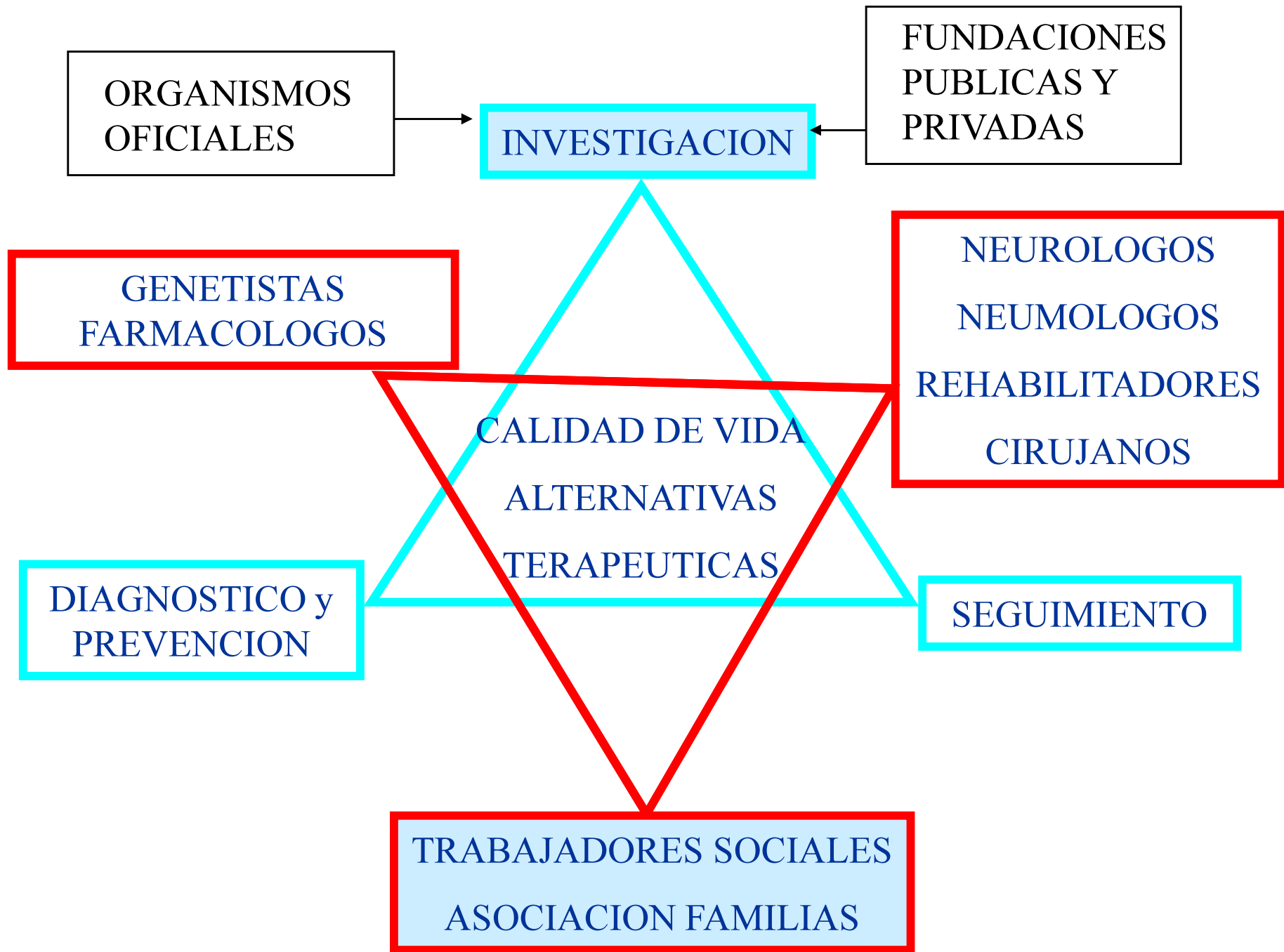


**I campioni non si fanno nelle palestre.
I campioni si fanno con qualcosa
che hanno nel loro profondo:
un desiderio, un sogno, una visione.
(Muhammad Ali)**



Trabajo multidisciplinario ENM

- Registro (Censo) de pacientes
- Centros de apoyo, información y atención especializada
 - Centros de excelencia
- Docencia y formación continuada de los profesionales
- Contacto con grupos internacionales
- Preparación para ensayos clínicos





Los motivos que nos unen son
más grandes y poderosos que los
miedos que nos separan



Adaptado de B. Pescan

A high-angle photograph of a massive crowd of people gathered in a public square. The crowd is densely packed and has formed a large heart shape. The people are wearing various colored clothing, creating a vibrant, multi-colored heart. In the background, there are more people and some structures, suggesting a public event or protest. The ground is paved with large, light-colored tiles.

***LA DISCAPACIDAD ES
UN PROBLEMA DE
TODOS***