



LA TECNOLOGIA DEL MICROARRAY



1. INTRODUCCIÓN

La tecnología del Microarray va a suponer para la medicina un cambio tan importante como lo fue en su tiempo, por ejemplo, la introducción de las técnicas de inmunoanálisis, que pusieron al alcance de los laboratorios unos procedimientos de ayuda al diagnóstico con unas prestaciones inimaginables sólo unos años antes.

Aunque la terminología utilizada para este tipo de técnicas es muy variada y se hable de *biochip*, *DNA Chip*, *gene array* o *gene chip*, el término *microarray* es el que parece que cuenta con mayor aceptación internacional.

La tecnología del microarray se basa en el estudio de partes del perfil genético de cada individuo y se utiliza para lograr una medicina más individualizada. Aunque, en sus inicios, se aplicara principalmente al estudio del cáncer y de las enfermedades hereditarias, en la actualidad su uso se ha extendido a otras patologías con unas posibilidades futuras ilimitadas.

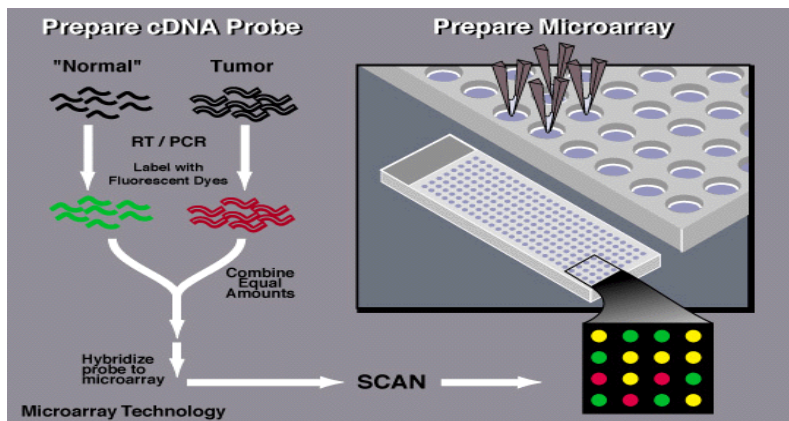


2. FUNDAMENTOS DE LA TECNOLOGIA

El microarray es una ingeniosa tecnología basada en la hibridación molecular: en una matriz de vidrio, silicona, o nylon, se sitúan o “anclan” sondas (“spots”) de oligonucleótidos (fragmentos de DNA) conocidos, y en una ubicación precisa. Sobre ellos se sitúan o “hibridan” fragmentos de DNA desconocido, procedentes de tejidos o muestras de pacientes. Las bases complementarias se reconocen y se visualiza su hibridación mediante el uso de sustancias fluorescentes, aunque también se puede utilizar quimioluminiscencia o radiactividad. La miniaturización permite el anclaje, en unos pocos centímetros, de cientos de “spots” de oligonucleótidos, alineados en filas y columnas, cada uno de los cuales se corresponde a una secuencia específica del DNA.

De ésta reacción se obtiene un *puzzle* en el que la lectura de los puntos marcados permite identificar la presencia o ausencia de los diferentes fragmentos, y componer un cuadro genómico, o huella genética, para la muestra problema. La identificación puede ser, en ocasiones, laboriosa y puede precisarse de la ayuda de algoritmos y programas informáticos que ayuden a la interpretación de los resultados.

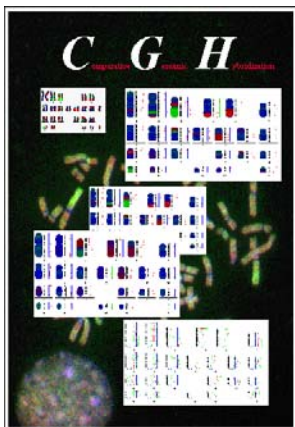
Esta técnica, aunque habitualmente se asocia al estudio del DNA, también se puede aplicar al estudio de las proteínas e hidratos de carbono.



3 TECNOLOGIAS APLICADAS

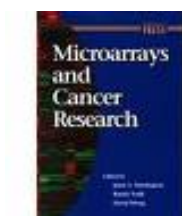
Los microarrays permiten:

- Medir la expresión de genes (*Microarray expression analysis*), por ejemplo, en un tumor.
- Estudiar la mutación de un gen (*Microarray for mutation analysis*), por ejemplo, en una enfermedad hereditaria.
- La hibridación genómica o CGH (*Comparative Genomic Hybridization*) es una herramienta de análisis que permite un escaneado global de segmentos del genoma, o bien del cariotipo, para detectar la presencia de ganancias (amplificaciones o duplicaciones) o pérdidas (delecciones o nulisomías) respecto a un patrón conocido.



4. UTILIDAD

Su máxima utilidad se desarrolla en el campo del diagnóstico clínico, de la proteómica y de la farmagenómica.



4.1 Diagnóstico:

4.1.1 Microarray y cáncer:

El estudio de las alteraciones genéticas propias de cada tipo de cáncer está adquiriendo cada vez mayor relevancia con la utilización de la tecnología de los microarrays. Esta tecnología es, en teoría, ideal para conocer la huella genética de un tumor (*fingerprint*): de la hibridación de una muestra de tejido tumoral

con “spots” de secuencias conocidas se permite deducir o no la presencia de genes activados relacionados con el tumor en dicha muestra, lo que permite conocer la etiopatogenia de los procesos neoplásicos, identificar a los individuos con predisposición genética al cáncer, por ejemplo, en entornos familiares con una alta incidencia de neoplasias; además puede establecer un pronóstico cuando se ha diagnosticado un cáncer, al existir correlaciones estrechas entre la expresión de determinados genes y el pronóstico de la enfermedad.

Hay en el mercado ya algunos micorrays como el *Mammaprint* de la casa *Agendia*, que estudia 70 genes relacionados con la posibilidad de que un tumor vaya a desarrollar metástasis o no, pero su uso está aún restringido a situaciones y pacientes muy concretos, ya que la información aún no es suficientemente robusta como para modificar los criterios médicos asistenciales.

Igualmente, esta tecnología puede usarse en muestras de sangre o de orina, donde es posible detectar polimorfismos asociados con diferentes cánceres, entre ellos el colorectal (*RamplexCRC*) o el de próstata (*ProgensPCA3*)

4.1.2 Microarray y otros procesos patológicos:

Las enfermedades cardiovasculares (hipertensión, trombofilia, dislipemia), la osteoporosis, las enfermedades neurodegenerativas, la intolerancia a fármacos, y la demencia, entre otras, empiezan a ser candidatas a contar con una valoración molecular de su etiopatogenia. Eventos moleculares, cuyo estudio podía ser difícilmente abordable con las técnicas convencionales, son hoy posibles y se puede evaluar a los individuos con predisposición genética a padecer determinadas patologías, lo que les conferiría un riesgo superior al de la población general para desarrollar la enfermedad. Un análisis genético de este tipo aporta una visión general de un posible problema, por lo que se puede prevenir, o retrasar, su aparición, o bien tratarla mucho antes de que se produzca.



4.1.3 Microarray y diagnóstico prenatal

Actualmente, en el diagnóstico prenatal, se utilizan células fetales, en las que se detectan anomalías diversas que afectan a un solo gen (estudios monogénicos), o bien mediante el estudio del cariotipo que afectan a grandes fragmentos de un cromosoma (delecciones, inversiones, translocaciones) o bien a su totalidad (aneuploidias). La utilización del microarray, con una matriz donde se imprimen las partes del genoma que se desea investigar y que se compararan con el material genético obtenido del feto, permite aumentar la sensibilidad de los estudios de manera extraordinaria, ya que se pueden analizar pequeños fragmentos de unas 50.000 bases, frente a la resolución actual, mucho más grosera, que alcanza en el cariotipo grandes fragmentos de hasta 5.000.000 bases. Además, se puede detectar, de una sola vez, todas las regiones del genoma que se saben implicadas en cualquiera de las alteraciones cromosómicas más habituales.

4.1.4 Microarray y alergia

Una variante de la técnica es su vertiente aplicada al diagnóstico de la alergia frente a los tradicionales métodos inmunoquímicos. Se está comercializando el *Biochip Immuno CAP ISAC* por la casa *Phadia* en el que las proteínas alergénicas, en su forma biológica activa, están solidamente ancladas a la superficie del chip y se enfrentan a muestras de plasma o suero problema, en un método de una sola etapa. Del análisis de las imágenes obtenidas se obtiene un informe sobre 103 alergenicos. Como vemos, no se busca la complementariedad de las bases de DNA sino una reacción antígeno-anticuerpo sobre un soporte o matriz, utilizando pequeñísimas cantidades de alergeno y suero problema, con una velocidad de reacción que no supera los 10 minutos.

4.1.5 Microarray y alimentación

Gracias a los avances en el conocimiento de las bases genéticas de la obesidad, y de los mecanismos hormonales que contribuyen a la acumulación y distribución de la grasa corporal, es posible un acercamiento molecular a los mecanismos que regulan el peso corporal, como son: la adipogénesis, la termogénesis y la lipólisis.

La obesidad es una patología de tipo multifactorial en que la contribución ambiental, como en otros procesos vitales, es importante, pero en la que también se ha puesto en evidencia un componente genético. La tecnología del microarray permite un primer acercamiento con el estudio de 40 SNPs (*Single Nucleotide Polimorphism*) que se relaciona con la obesidad en el *kit CIC-NutriGEN* del CIC Analítica Clínica Especial.

4.1.6 Microarray y modelos de vida

La introducción de la tecnología microarray, con la posibilidad de estudiar determinados genes, permiten además modelar el estilo de vida a la nuestra realidad genética, por ejemplo en la actividad deportiva: conocer el riesgo de padecer según que tipo de lesiones, respuesta al estrés oxidativo, capacidad física, combustión de grasa corporal, etc. Existe comercializado el *Kit CIC-SportGEN* de CIC Analítica Clínica Especial.

5. LIMITACIONES

Las principales limitaciones son, por el momento, la falta de reproductibilidad y la dificultad momentánea para su estandarización. Su uso está aún restringido por las diferentes administraciones, no sólo por sus límites técnicos, sino sobre todo por las repercusiones que su uso indiscriminado puede producir en el ámbito socio-sanitario. A ello hay que añadir, también, un elevado precio en la actualidad.

Como en otros campos estamos ante un desafío para el mundo médico, pero también para la sociedad en general: el uso de una potente arma diagnóstica. Los riesgos son de dos tipos, uno de carácter médico: su utilización diagnóstica en procesos en los que su utilidad no está aún claramente establecida, o en las que los genes implicados son muchos, y sus mecanismos de expresión en el ser humano están sujetos a una gran variabilidad, lo que puede inducir a diagnósticos o terapias equivocadas; y otro el aspecto humano: se podrá tener acceso a una información especialmente sensible para el paciente, y su uso inadecuado, banal o con fines puramente comerciales, puede tener repercusiones personales enormes: sufrimiento, ansiedad, discriminación...

El debate debe establecerse, en el ámbito médico, especialmente por sus comités de ética y fuera de las presiones comerciales ya que, la utilización inapropiada de esta tecnología, puede representar un peaje demasiado costoso para su avance dentro de la medicina.