

# Sobre el genoma humano, la medicina personalizada y el sistema de seguridad social

Henriette Raventós Vorst  
Javier Contreras Rojas  
Gabriela Chavarría Soley

La promesa del proyecto del genoma humano (PGH) fue que iba a transformar radicalmente la práctica médica. Cambiaría el paradigma de “diagnóstico y tratamiento” por el de “predicción de riesgo y prevención”. Hace más de una década que se publicaron sus resultados y, aunque aún algunos esperan que esto se cumpla en un futuro cercano -principalmente desde las compañías biotecnológicas-, la mejor política pública seguirá siendo, por el momento, la modificación de las condiciones de vida de los ciudadanos, o lo que algunas personas llaman “hábitos saludables”<sup>1</sup>.

En este ensayo vamos a iniciar con una explicación de los conceptos genéticos básicos, un recuento de los avances en nuestro conocimiento sobre el genoma humano y algunos de sus potenciales usos en la práctica clínica. Todo esto para finalizar con una reflexión sobre la importancia de definir en nuestro sistema de seguridad social, políticas públicas en investigación y atención de la “medicina personalizada”.

## Conceptos de genética

Se acepta que las características humanas, incluyendo talla, peso, coeficiente intelectual, personalidad, enfermedades, son el resultado de sus genes y el ambiente interactuando de formas complejas. Esta compleja interacción se inicia desde que se forman los gametos en el embrión del padre y de la madre de ese individuo, durante el embarazo de ambas abuelas.

Hay genes, entonces, que interactúan entre sí y con el ambiente, para que los seres humanos, a menos que ocurra un error, desarrollen piernas, brazos, cerebro, corazón y así todo el plan corporal, durante el desarrollo embrionario. También se han descrito genes, llamados de efecto mayor, que cuando tienen alguna mutación que altera la función o cantidad del producto que codifican, sea un ARN funcional o una proteína, determinan que este individuo presente una enfermedad genética mendeliana (porque siguen las leyes de herencia descritas por Mendel) que puede ser: (a) dominante, si con solo una copia del gen se presenta la enfermedad, (b) recesiva, si son necesarios ambos alelos mutados (paterno y materno) o (c) ligada al X, cuando es transmitida por la madre a sus hijos varones. Estas mutaciones son poco frecuentes en la población general y algunas de estas condiciones son incluidas en el programa de tamizaje neonatal.

---

1 Nosotros preferimos denominarlo “condiciones de vida”, pues más que de la voluntad personal para modificar un hábito, depende fundamentalmente de la existencia de políticas públicas de reducción de la pobreza, buenas condiciones laborales, vivienda digna, transporte adecuado, acceso a la educación, buena nutrición durante la infancia temprana, lugares para la recreación, entre otros.

Las características y enfermedades de herencia compleja, no siguen un patrón de herencia mendeliano. Entre ellas podemos mencionar las cardiopatías, el cáncer, los trastornos mentales y la diabetes *mellitus* tipos 1 y 2. Sabemos que los genes participan en la causalidad de estas condiciones, por los estudios que muestran lo siguiente: (a) el riesgo de la condición es mayor en unas familias que en otras; (b) la concordancia de la condición es mayor en gemelos idénticos que en dicigóticos; y (c) el riesgo de la condición es mayor en la familia biológica que en la adoptiva.

Estos genes contienen polimorfismos o mutaciones que por estudios poblacionales se asocian a un incremento en el riesgo de tener una enfermedad. En general, son polimorfismos comunes en la población general y la persona que los tiene presenta un riesgo ligeramente mayor para la condición. Son necesarios otros factores genéticos, ambientales y azarosos. Estos polimorfismos o variantes genéticas comunes son de efecto menor, a diferencia de las variantes raras de efecto mayor en las enfermedades de herencia mendeliana. En algunas de estas enfermedades de herencia compleja, hay subtipos poco frecuentes que son causados por mutaciones raras en un gen de efecto mayor, por ejemplo, demencia de Alzheimer por mutaciones en APP, PSEN1 y PSEN2 (1-6 % de los casos) y cáncer de mama por mutaciones en BRCA1 y BRCA2 (5-10 % de los casos).

El abaratamiento de las técnicas moleculares y la información generada en el proyecto del genoma humano, han permitido describir las mutaciones en la gran mayoría de las enfermedades mendelianas, incluyendo las presentes en los subtipos mendelianos de enfermedades complejas. Además, se han descrito cientos de polimorfismos asociados a un riesgo mayor de presentar enfermedades complejas, algunos identificados en nuestros estudios de psiquiatría genética. Estos avances han llevado a la proliferación de compañías que ofrecen hacer millones de marcadores genéticos o incluso secuenciar el genoma completo, para dar un estimado de riesgo a diferentes enfermedades, como parte del cambio de paradigma que se prometió con el PGH: “predicción de riesgo y prevención”.

## Aplicaciones clínicas:

### 1. Marcadores genéticos predictivos o diagnósticos en enfermedades complejas

Los estudios genómicos han encontrado cientos de variantes genéticas asociadas al riesgo de diabetes *mellitus*, hiperlipidemias, esquizofrenia, enfermedad bipolar, artritis reumatoide y cáncer de mama, entre otras. En algunas de estas enfermedades, como la artritis reumatoide o la diabetes *mellitus* tipo 1, estas variantes explican más del 50 % de la heredabilidad de la condición. En la mayoría, estas explican apenas entre 5-10 % de la heredabilidad (Milani y otros, 2015). Esto sugiere que existen muchas otras variantes genéticas no identificadas, algunas de las cuales incrementan tan poco el riesgo, que su identificación requeriría estudios con muchos miles de personas; otras son tan raras que solo están presentes en muy pocas familias, y otras son mutaciones *de novo* (de aparición solo en la persona afectada).

La promesa de la medicina personalizada es que la combinación de variantes genéticas encontradas en las personas, se puede utilizar para predecir su riesgo a desarrollar diversas enfermedades. La situación actual es que existen pocos marcadores genéticos de utilidad clínica predictiva, con excepción de aquellos para las características mendelianas. Para estas, tendremos cada vez más pruebas para diagnóstico temprano y presintomático, diagnóstico de portadores, diagnóstico preimplantación y diagnóstico prenatal. Un ejemplo exitoso es el programa de tamizaje neonatal, mediante el cual es posible diagnosticar algunas enfermedades genéticas y prevenir sus complicaciones por medio de modificaciones dietéticas o de tratamiento temprano. Prevenir la transmisión de enfermedades genéticas mediante el diagnóstico preimplantación o prenatal, dependerá de las regulaciones nacionales.

En el caso de las enfermedades complejas, hay menos de 60 de ellas en las que se han descrito marcadores biológicos de efecto mayor, que tengan utilidad clínica predictiva (Green y otros, 2013). En algunos casos, la utilidad se limita aún a grupos particulares y no como prueba de tamizaje poblacional (tamizaje selectivo o de “alto riesgo”). Este es el caso en los genes BRCA1 y BRCA2. La búsqueda de variantes genéticas en estos genes, solo está indicada cuando existen antecedentes familiares importantes de cáncer de mama. Sin embargo, las compañías siguen ofreciéndolas, incluso para personas en las que no está indicada la prueba. Por esto es necesario mantenerse informado de los estudios que muestran su costo/beneficio, su utilidad y su validez clínica predictiva, antes de implementarlos en un sistema de seguridad social.

Incluso si contáramos con marcadores genéticos que expliquen un porcentaje importante de la carga genética, nos preguntamos si son necesarios para el cambio de paradigmas. Como ejemplo, el riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 en los siguientes 10 años es de 4.2 a 8.0 % en obesos y de 0.2 a 0.9 % en personas no obesas (Burke y Korngiebel, 2015). En cada uno de estos casos, el valor inferior es para aquellas personas con bajo riesgo genético y el valor superior para personas con alto riesgo genético. Como se puede observar con este ejemplo, las personas no obesas de alto riesgo genético, tienen 4 veces menos riesgo que las personas obesas de bajo riesgo genético. Cada enfermedad o característica se comportará de forma diferente, pero si ya conocemos muchas de las condiciones de vida que aumentan el riesgo y son las que podríamos modificar con políticas públicas y cambios estructurales, ¿por qué necesitamos conocer los factores no modificables?, ¿por qué no buscar una mejoría en las vidas de todas las personas, con o sin riesgo genético no modificable?

## 2. Nuevos blancos terapéuticos

Si el PGH no ha servido para el diagnóstico de riesgo, ¿cuáles son sus posibles aplicaciones? ¿Por qué se buscan estos polimorfismos asociados a un aumento de riesgo tan bajo que sus posibles aplicaciones clínicas son despreciables?

Un avance importante es que nos permite conocer la fisiopatología de algunos de estos trastornos. La identificación de uno de los elementos - una enzima, un transportador, un factor de transcripción-, permite identificar toda una red de otras proteínas con las que interactúa. Es posible que esta información sirva para identificar nuevos blancos terapéuticos y profilácticos, que se basen en la información molecular, en lugar de los ensayos de prueba y error.

## 3. Epigenética

El estudio de la epigenética se ha disparado en los últimos años. La palabra epigenética quiere decir “por encima de la genética”, y se refiere a cambios en la expresión de genes que son heredables en mitosis y que no alteran la secuencia del ADN. Existen, entonces, diferentes modificaciones epigenéticas que tienen la capacidad de regular en encendido, apagado y nivel de actividad de los genes. Tres de estas modificaciones son la metilación de ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes.

La metilación de ADN es la marca epigenética que ha sido más estudiada y que mejor se comprende. La adición de grupos metilo a los promotores de genes, resulta en el silenciamiento o falta de expresión de esos genes.

Las histonas son las proteínas que están asociadas con el ADN en el núcleo, conformando la cromatina. Las modificaciones de histonas tienen un efecto sobre el nivel de condensación de la cromatina y, por lo tanto, sobre el nivel de expresión de genes. De las posibles modificaciones que pueden agregarse a las histonas, la mejor comprendida es la acetilación. En términos generales, la acetilación de las histonas de un gen aumenta la expresión de ese gen.

El tercer tipo de modificación epigenética son los ARNs conocidos como no codificantes. Entre ellos, los principales son los microARN, que son ARN cortos de una sola hebra, que tienen la capacidad de silenciar genes con los cuales tienen complementariedad. Las marcas epigenéticas no actúan independientemente unas de otras, sino que en conjunto determinan el nivel de expresión de cada gen o, en términos sencillos, qué tanta proteína se produce a partir de cada gen.

Las consecuencias de los cambios en expresión de genes pueden ser igual o más graves que los cambios en la secuencia de ADN. Para utilizar el ejemplo del cáncer, un gen supresor de tumor puede perder su función (y por lo tanto favorecer el desarrollo de cáncer) cuando sufre alteraciones en su secuencia, pero también cuando es silenciado. En este segundo caso, la secuencia del gen puede estar intacta, pero si su promotor está metilado no se producirá la proteína para la cual codifica.

Cuando se piensa en terapia, las alteraciones en marcas epigenéticas presentan la ventaja de que son potencialmente reversibles. Por ejemplo, la 5-azacitidina es una desmetilasa de ADN que se puede utilizar para revertir el silenciamiento de genes por metilación. El valproato es un inhibidor de desacetilasas de histonas, que por lo tanto es capaz de restaurar la acetilación de histonas y, con ello, la expresión de los genes asociados (Ahuja y otros, 2016). Las diversas terapias epigenéticas enfrentan una serie de retos en común. Los dos principales son la búsqueda de la especificidad del tratamiento (cómo dirigirlo al blanco deseado) y la vía de administración de los medicamentos (por ejemplo, cómo lograr dirigir una enzima desmetilasa de ADN, exclusivamente al pulmón). Este segundo factor ha sido también uno de los retos principales en la aplicación de la terapia génica clásica.

La medicina personalizada propone que será posible determinar el riesgo de diversas enfermedades, con base en las variantes genéticas de una persona. Sin embargo, es importante recordar que las alteraciones epigenéticas también influyen sobre el riesgo de enfermedad y, para detectarlas, es necesario utilizar otras técnicas diferentes de la secuenciación del genoma.

#### 4. Farmacogenómica

La farmacogenética es la rama de la farmacología que estudia las diferencias en metabolismo, distribución y acción de los fármacos, debidas a variaciones genéticas (respuesta individual debido a variaciones genéticas). Los avances en farmacogenética y los estudios en genómica han contribuido al desarrollo de la farmacogenómica, la cual estudia la eficacia y toxicidad de los fármacos debido a variaciones genéticas. Intenta dilucidar las variantes genéticas que determinan la afinidad de los fármacos por los receptores, así como la absorción, distribución, metabolismo y excreción de estos.

El conocimiento generado a partir de la farmacogenómica, cumple un rol crucial en la investigación como en la práctica clínica. En la investigación permite avanzar sobre genética de fenotipos específicos y su relación con un medicamento específico. En la práctica clínica permite traducir hallazgos de ciencias básicas, en conocimiento que puede ser utilizado por el clínico. Utilizar este conocimiento en la atención clínica, forma parte de múltiples intervenciones que contribuyen a una medicina dirigida al paciente particular.

El uso de información farmacogenómica en el contexto de la medicina personalizada, se basa en un diverso grupo de datos provenientes del paciente (como por ejemplo, información genética, evidencia epigenética, biomarcadores identificados, factores ambientales y manifestación clínica de la enfermedad). La meta de esta iniciativa es utilizar los hallazgos farmacogenómicos para realizar predicciones del pronóstico de la enfermedad según un determinado fármaco, ofreciendo así una "atención a la medida y adaptada al individuo" (Alhajji y Nemeroff, 2015).

Como se mencionó anteriormente para las pruebas genéticas predictivas, el uso de información farmacogenómica en la práctica clínica, debe pasar por un proceso riguroso donde se evalúa si el estudio genético cumple los siguientes tres criterios (Relling y Evans, 2015):

- 1) Validez analítica: Que el examen permita demostrar asociación estadísticamente significativa entre la variante genética que se está estudiando y el medicamento. Para ello es necesario conocer el valor predictivo de dicha prueba.
- 2) Validez clínica: Existencia de estudios retrospectivos que demuestren diferente efecto del medicamento según la variante genética. Dichos estudios incluyen los siguientes: penetrancia de la variante genética sobre el efecto del medicamento, mecanismo bioquímico subyacente, estudios funcionales *in vitro* y estudios clínicos que demuestren la relación de dichas variantes con el efecto farmacológico o concentración del medicamento.
- 3) Utilidad clínica: Existencia de ensayos clínicos aleatorizados donde se compare la elección de un medicamento basado en información genética versus la elección de dicho medicamento según los estándares de atención. Este último criterio permite demostrar que dicho examen realmente tiene un impacto tanto en el pronóstico de la enfermedad como en la salud pública.

Aunque las decisiones terapéuticas no son de tipo “todo o nada” y más bien se basan en un amplio rango de probabilidades, la información brindada por diversas organizaciones internacionales provee más elementos para dichas decisiones. La Food and Drug Administration (FDA) brinda una lista de 200 fármacos con evidencia genómica. La utilidad de esta información debe ser evaluada cuidadosamente, tomando en cuenta el contexto de nuestra seguridad social.

## 5. Terapia génica

En un futuro vamos a ver más condiciones humanas corregibles con terapia y edición génica. El reciente desarrollo de la tecnología CRISPR, que permite recortar y corregir genes de forma más precisa y económica, es esperanzador para muchas condiciones, incluso de salud pública, como el control de insectos vectores mediante la modificación genética de las hembras.

Es predecible que estas intervenciones se darán a más largo plazo, luego de ser ampliamente discutidas con la población. Sin embargo, ya hay investigaciones en embriones humanos sin fines reproductivos, que se desarrollan en 3 países y están aprobadas con CRISPR. Estas investigaciones podrían contribuir a contestar preguntas sobre la fertilidad humana, el potencial de las células madres como terapia para algunas condiciones y otros tratamientos de edición genética para el HIV y el cáncer (Callaway, 2016). Las aplicaciones clínicas que se deriven de estas investigaciones, seguramente estarán disponibles inicialmente para grupos privilegiados con capacidad económica. Serán necesarios estudios de costo beneficio, para determinar su posible aplicación y utilidad en un sistema de seguridad social, en comparación con otras estrategias más económicas.

## Reflexiones finales

Los avances en genética y en sus tecnologías han permitido ampliar nuestro conocimiento sobre las enfermedades humanas, sus factores de riesgo, la fisiopatología y sus tratamientos. Sin embargo, son pocos los marcadores biológicos de riesgo que tienen utilidad en la práctica clínica, con excepción de aquellos para enfermedades mendelianas, para el seguimiento en algunas formas de cáncer y en pocos casos de farmacogenética.

No se debe olvidar que la mayoría de enfermedades humanas son complejas, en las que la aparición de la enfermedad se da a partir de una compleja interacción entre muchos genes (no todos conocidos) y el ambiente. El valor predictivo de las variantes genéticas es y seguirá siendo bajo para este tipo de enfermedades. Se espera que la utilidad de marcadores biológicos para casos específicos aumente con el transcurrir de los años.

El profesional en salud debe ser cauteloso con el uso y la interpretación de estos datos, para no crear falsas expectativas en los pacientes. No se debe olvidar que la medicina personalizada, o medicina individualizada, parte de información específica del paciente y sus condiciones particulares. Las pruebas genéticas y genómicas constituyen solamente una parte de la fuente de información y, por lo tanto, su uso no puede sustituir la información personal ni las destrezas clínicas del profesional que participa en el árbol de decisiones terapéuticas.

Tampoco debemos olvidar que los factores modificables son los ambientales, muchos de los cuales son ya conocidos. Es por ello que estrategias de salud pública para mejorar condiciones de vida y hábitos (como la ley sobre el tabaco y las políticas de las sodas escolares), tienen el potencial de impactar la salud pública, aunque no conozcamos los riesgos genéticos de cada persona.

Las tecnologías genéticas de edición también tendrán aplicaciones interesantes; pero hasta que no se demuestren mediante estudios controlados en nuestra población, no recomendamos su implementación por presiones comerciales. Las pruebas y tecnologías que se introduzcan deben cumplir con los criterios de costo/beneficio, validez y utilidad, según investigaciones nacionales.

## Bibliografía

- Ahuja N y otros, Sharma AR, Baylin SB. Epigenetic Therapeutics: A New Weapon in the War Against Cancer. En: *Annu. Rev. Med.* 67:73-89.
- Alhaji L, Nemeroff CB. 2015. Personalized Medicine and Mood Disorders. En: *Psychiatr Clin North Am.* 38(3): 395-403.
- Burke W, Korngiebel DM. 2015. Closing the Gap between Knowledge and Clinical Application: Challenges for Genomic Translation. En: *PLoS Genet.* 11(2): 1-9.
- Callaway E. 2016. Gene-editing research in human embryos gains momentum. En: *Nature.* 532: 289-290.
- Green RC y otros. 2013. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. En: *Genetics in Medicine.* 15 (7): 565-574.
- Milani L y otros 2015. An epidemiological perspective of personalized medicine: the Estonian experience. En: *Journal of Internal Medicine.* 277: 188-200.
- Relling MV y Evans WE. 2015. Pharmacogenomics in the clinic. En: *Nature.* 526(7573): 343-350.