

# Revista de la Facultad de Medicina

Volumen  
*Volume* **48**

Número  
*Number* **4**

Julio-Agosto  
*July-August* **2005**

*Artículo:*

Genómica y salud pública

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**

## Monografía

# Genómica y salud pública

Estrella Cervantes García,<sup>1</sup> Enrique Meléndez Herrada,<sup>1</sup> Alejandro Cravioto<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Salud Pública. Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genómica Bacteriana. Facultad de Medicina, UNAM.

### Introducción

El siglo XXI será sin duda de grandes innovaciones en ciencia y tecnología, con gran importancia en la medicina, en la calidad de la salud, este beneficio inicialmente estará en la población de países desarrollados. La medicina moderna todavía no ha alcanzado a millones de habitantes en países en vías de desarrollo, por ejemplo, se estima que 11 millones de niños mueren en estos países antes de alcanzar el quinto año de vida, principalmente por la desnutrición severa y las enfermedades infecciosas consideradas prevenibles en países industrializados.

En este sentido las recientes crisis económicas de los países en vías de desarrollo ha impactado los programas del sector salud y la incidencia elevada de casos de VIH/SIDA, malaria y tuberculosis. Bajo estas circunstancias se pronostica que en países africanos la expectativa de vida será de 30 años o menos para la siguiente década debido a las condiciones de pobreza y el poco desarrollo de los sistemas de salud. En cambio para las naciones industrializadas el promedio de vida de las personas será de más de 80 años, esto representa una disparidad en las condiciones de salud para estos dos grupos de países.

En México y muchos países del continente presentan un perfil dentro de la llamada transición epidemiológica, con cambios epidemiológicos a largo plazo donde las causas principales de defunción pasan a las enfermedades cronicodegenerativas en vez de las infecciosas y agudas, debido principalmente al envejecimiento de la población.

La genómica (la nueva ola de las ciencias de la vida, principalmente potenciada con la conclusión del proyecto del genoma humano) es un campo nuevo de investigación con gran impacto en la salud pública. La aplicación de tecnologías a la medicina genómica como la secuenciación del DNA, la bioinformática, la proteómica, y otras, consideradas en la actualidad como tecnologías exóticas han tenido aplicación reciente en las naciones desarrolladas.<sup>1,2</sup>

Roderick en 1986 introdujo el término genómica para discernir la secuencia de bases o moléculas que constituyen el genoma de los organismos, en lo particular los objetivos principales de la genómica son: conocer la totalidad de los genes

de un ser vivo y la expresión de sus transcritos (UNAM) ello en conexión con los procesos metabólicos que realiza, y las características estructurales y funcionales del organismo y que se aplican a los procesos de enfermedad de un ser humano.<sup>3</sup>

En este sentido se calcula que la diferencia genética entre dos personas es del 0.1% del genoma con aproximadamente 3 millones de pares de bases, dentro de estas variaciones se encuentran el polimorfismo del nucleótido simple (SNP's) la forma más común de variación del DNA en los humanos.

El estudio de los SNP's es de gran utilidad para entender la susceptibilidad o resistencia genética a una enfermedad en particular, y conocer la predisposición a determinadas patologías, variaciones genéticas implicadas en el metabolismo de los fármacos y las reacciones adversas en cada paciente.<sup>3,4</sup>

La investigación genómica acorta el camino en la investigación médica hacia sus aplicaciones en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades transmisibles, genéticas, cardiovasculares, cáncer, diabetes, psicosis mental grave y otras. La medicina genómica está en sus inicios en los países desarrollados y en corto plazo tendrá un gran impacto en la epidemiología de esos países y servirá de base para el diseño de nuevos mecanismos de atención a la salud en las instituciones responsables de cada país y también en la creación de nuevos programas de estudio en las escuelas de medicina y salud pública que involucren a la genómica.<sup>5,6</sup>

La pregunta a plantear es ¿cómo las naciones en vías de desarrollo pueden tener acceso a los beneficios de la genómica? Muchos de los conocimientos actuales de la genómica ya han sido publicados, pueden considerarse como conocimientos del público en general, aunque existen compañías que hacen uso de esta información para desarrollar productos y servicios de carácter privado.

### Salud pública y genómica una estrecha relación

La terminación de la secuencia del genoma humano en 2003. Se ha encontrado que el ser humano está constituido por 35,000 genes y corresponde al 2% del genoma total.

Otro aspecto importante en la genómica es la disponibilidad de secuencias completas de genomas de agentes infecciosos; en bacterias inicia en 1995 con el reporte de la se-

cuenciación del genoma de *Haemophilus influenzae*. Actualmente están disponibles las secuencias terminadas de bacterias patógenas causantes de infecciones en el humano, en este sentido, viejas enfermedades infecciosas como la tuberculosis y lepra ahora pueden ser mejor investigadas y acelerar descubrimientos médicos para eliminarlas. Las enfermedades gastrointestinales tan comunes en países en vías de desarrollo como el *V. cholerae*, *E. coli*, *S. typhi*, y muchas más, ahora son objeto de muy amplias investigaciones en genómica y sin duda cambiarán el perfil epidemiológico.<sup>7</sup>

Hace pocos años la genética y la biología molecular eran los instrumentos clave de investigación en la medicina molecular para la identificación, secuenciación y caracterización de un gen mutado o alterado en su secuencia de bases, capaz de causar enfermedad, pero ello frecuentemente requería varios años de investigación. Actualmente con la genómica y el desarrollo de nuevas tecnologías como los microarreglos o chips de ADN, es posible conocer la expresión diferencial de miles de genes del humano en condiciones de enfermedad, ello permite acelerar descubrimientos en el proceso de enfermedad con un gran beneficio en la prevención, diagnóstico y desarrollo de terapias en numerosas enfermedades.<sup>8</sup>

Un ejemplo claro de la aplicación de la genómica y los microarreglos es el estudio del cáncer; con esta tecnología es posible conocer la expresión diferencial de genes (genómica comparada) entre células normales y cancerosas, lo que permite conocer la actividad de expresión de genes entre ambas células y deducir los mecanismos biológicos de una manera global causantes de la enfermedad.

Con esta tecnología se han podido clasificar a los tumores de acuerdo al conjunto de genes expresados, como en ciertos tipos de cánceres de la sangre y de seno en los que el patrón diferencial de expresión génica conduce a diferentes pronósticos de la enfermedad. Por lo que en el futuro se espera que la terapia para el cáncer cambie de estrategias y el uso de tratamientos actuales como la radioterapia y la quimioterapia, que destruyen células sanas y malignas. Con la genómica los tratamientos serán dirigidos, es decir terapias *ad hoc* para cada enfermo.

Como ejemplo de enfermedades infecciosas y genómica están las investigaciones del grupo de Rino Rappouli y col.<sup>10</sup> los primeros en desarrollar una nueva vacuna basada en la genómica contra el meningococo (*Neisseria meningitidis*) agente causal de la meningitis y la meningococcemia, hasta ahora la vacuna se ha probado experimentalmente en ratones, sin embargo aún falta evaluar la fase clínica y la efectividad de esta vacuna en el humano. La aplicación exitosa de esta vacuna será de gran importancia contra el meningococo, un agente infeccioso de importancia en salud pública en México y en el mundo como causante de epidemias.

En el continente americano el último brote ocurrido fue en Uruguay en el año 2001 ocasionado por los serogrupos B y

C. En México la última gran epidemia por *N. meningitidis* fue descrita entre 1945 a 1949, sin embargo actualmente la meningococcemia o meningitis causada por el meningococo es sólo de brotes esporádicos.<sup>9</sup>

Otro campo de la genómica es el desarrollo de nuevos fármacos para combatir diversas enfermedades conocido como farmacogenómica, el conocimiento de patrones particulares de expresión de genes en patógenos y la identificación de los genes de virulencia están dando frutos en la identificación de moléculas blanco susceptible en el desarrollo de nuevos antibióticos. Como ejemplo está el desarrollo de un nuevo fármaco para combatir la malaria causada por *Plasmodium falciparum* que frecuentemente presenta resistencia a los fármacos actuales como la cloroquina.

Con el análisis computacional del genoma de este parásito se ha podido establecer que requiere fuertemente de la vía metabólica de la 1-Deoxy-D-Xylulosa-5-fosfato (DOXP) esta vía está presente en plantas fármacos con baja o nula toxicidad en humanos. En este sentido se logró diseñar la droga fosmidomicina<sup>11</sup> capaz de bloquear esta ruta metabólica y por lo tanto eliminar el patógeno, por el momento este fármaco está en fase de experimentación clínica en Tailandia.<sup>12</sup>

## Genómica en tiempos de globalización

La economía y la distribución geográfica son factores determinantes en el estilo de vida de sus habitantes y muy relacionado a la frecuencia de enfermedades. Los habitantes de países desarrollados con estándares de vida longeva tienden a padecer enfermedades propias de la edad adulta y de la tercera edad como son las enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. Por el contrario los países con estándares de vida cortos, padecen mayor proporción de enfermedades infecciosas como el SIDA, malaria, tuberculosis, diarreas, dengue y otras. En estos países vive la mayoría de la población, los sistemas de salud son deficientes, con la poca satisfacción de las necesidades básicas como el agua potable y alimento en donde las enfermedades infecciosas son agravadas perpetuándose en el círculo de pobreza en que viven.<sup>13</sup>

Quizás la bien conocida prevalencia de enfermedades infecciosas que en ciertas regiones geográficas del mundo se deba al dominio de genotipos de agentes infecciosos caracterizados por una alta virulencia, como *Vibrio cholerae*, o *Mycobacterium tuberculosis* en las regiones asiáticas. Con la globalización es importante considerar lo anterior en la inmigración legal e ilegal existente a regiones geográficas diferentes a su punto de origen. La diseminación de enfermedades infecciosas requiere de una red mundial para detectar y caracterizar a los genotipos de agentes patógenos de acentuada virulencia y tomar las medidas de salud pública para contenerlas.

En el caso de las enfermedades infecciosas emergentes, tal vez el caso actual más conocido fue el virus del síndrome

respiratorio agudo severo (SARS), en el año 2003, una enfermedad con serias tendencias a diseminarse mundialmente. El papel de la genómica fue importante al obtener en corto tiempo la secuenciación completa del genoma de este virus de cepas procedentes de diferentes regiones geográficas.<sup>14</sup>

Puede suceder lo mismo con la influenza o gripe, a fines del año 2004 la OMS y otras instituciones de salud dieron la alerta mundial por la aparición de un genotipo asiático del virus de la influenza peligroso para el humano. Como antecedente de esto está la gran pandemia de 1918 en donde se perdieron las vidas de un tercio de la humanidad, ahora se sabe que fue debida al genotipo H1N1. Existe una red de información y vigilancia epidemiológica de esta enfermedad a escala mundial, puede ser consultado en el sitio de Internet FluNet<sup>15</sup> y en caso necesario pueden ser enviadas muestras biológicas para su caracterización al centro colaborador de la OMS en las Américas.

Para ello es posible el desarrollo de técnicas genómicas en diagnóstico y secuenciación de ADN, las cuales serán de gran utilidad en la obtención de resultados rápidos, con alto grado de sensibilidad y especificidad. Como apoyo en materia genómica se tiene al Banco de Datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) de los Estados Unidos de América en donde se encuentran reportados en bancos de datos (Entrez Genome) las secuencias de genomas de agentes patógenos como el coronavirus del SARS y el virus de la influenza.<sup>16</sup>

Adicionalmente, el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) en Atlanta, Estados Unidos, ha establecido la Oficina de Genómica y Prevención de Enfermedades (OGDP) que ofrece asistencia a organizaciones de salud pública de su país, por ejemplo la Fundación de Fibrosis Quística, para estudios genéticos en recién nacidos. Su página de Internet ofrece noticias e información sobre los avances en la investigación del genoma humano, su impacto en la salud pública y la prevención de enfermedades. Además apoya a la Red Epidemiológica del Genoma Humano,<sup>18</sup> como fuente de conocimiento en epidemiología sobre la variación genética del humano, su impacto en la salud y la enfermedad, lo que significa el inicio del acercamiento de la genómica y la salud pública.

Observando el estado actual de la genómica, en México y Latinoamérica, tenemos a Brasil como ejemplo que ha concluido la secuencia completa del genoma de la bacteria patógena de los cítricos *Xylella fastidiosa* publicado en la revista Nature en el año 2000 y han derivado la investigación genómica a la salud humana en otros proyectos de investigación como cáncer.<sup>19</sup>

México es otro de los países que también han incursionado en la era de la genómica, donde recientemente se secuenciaron en la Universidad Nacional Autónoma de México dos megaplásmidos de la bacteria fijadora de nitrógeno *Rizobium etli*, esto significa un arranque de la investigación genómica en esta región del planeta.<sup>20</sup>

En el año 2002 México integra el Programa Latinoamericano del Genoma Humano (PLGH), con sede en Guadalajara, México, llevado a cabo por los Drs. José María Cantú y Gerardo Jiménez Sánchez, y en 2004 la creación del Instituto de Medicina Genómica para aplicar el conocimiento de la genómica a beneficio de la salud de la población mexicana. Esto significa que es posible la creación de investigación genómica propia para algunos países en vías de desarrollo.

## Conclusiones

Las sociedades tenemos un gran desafío en materia de salud: Introducir a la genómica y la tecnología que derive de ella para aplicarse en los países en vías de desarrollo, en los problemas de salud de cada país. Esperándose tener frutos dentro de 5 ó 10 años teniendo una capacidad científica ya desarrollada y el apoyo de políticas gubernamentales que permitan la creación, utilización, adaptación y difusión de la genómica.

El desafío que encaran las naciones industrializadas y las que están en desarrollo es construir redes internacionales que compartan los frutos del conocimiento que llevarán indudablemente al control de las enfermedades al impactar en la epidemiología actual con un cambio o disminución de enfermedades.

Así como procura la genómica grandes beneficios, también trae implicaciones negativas, por lo que el manejo de la información que se obtenga de la genómica estructural, es decir de la secuencia del genoma humano deberá mantenerse en el dominio público, porque cualquier restricción limitará su aplicación.

De igual forma, el conocimiento genotípico individual con fines comerciales o relacionados a conseguir seguros de vida llevaría a la pérdida de la privacidad, discriminación y la estigmatización de las personas, al ser conocidas su susceptibilidad genética a sufrir cierto tipo de enfermedades. Por otro lado el desarrollo de fármacos especializados, nuevas vacunas y terapéuticas avanzadas podrían ser inaccesibles para la población de los países pobres, generando como consecuencia una disminución mayor en su calidad de vida.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la bióloga Delia Licona Moreno su gran ayuda en la búsqueda bibliográfica y preparación del manuscrito.

## Referencias

1. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE. A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003; 422: 835-847.
2. Guttmacher AE, Collins FS. Welcome to the Genomic Era. *N Engl J Med* 2003; 349: 996-998.
3. Russell RB, Eggleston DS. New roles for structure in biology and drug discovery. *Nat Struct Biol* 2000; 7(S:928-930).

4. Clifford R, Edmonson M, Hu Y. Expression-based genetic/physical maps of single-nucleotide polymorphism identified by cancer genome anatomy project. *Gen Res* 2000; 10: 1259-1265.
5. Steinberg K, Gwinn M, Khouri MJ. The role in Public Health and Disease Prevention. *JAMA* 2001; 286: 1935.
6. Merikangas KR, Risch N. Genomic Priorities and Public Health. *Science* 2003; 302: 599-601.
7. Meléndez-Herrada E, Cervantes-García E, Ramos-González MA, Cravioto A. Impacto de la genómica bacteriana en la medicina humana. *Rev Fac Med UNAM* 2005; 48: 18-23.
8. Brodrsossy L. Oligonucleotide microarray microbial diagnostic. *Curr Opin Microbiol* 2004; 7: 245-254.
9. Almeida-González L, Franco-Paredes C, Pérez LF, Santos-Preciado JI. Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: perspectiva epidemiológica, clínica preventiva. *Salud Pública Mex* 2004; 46: 428-450.
10. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strains MC58. *Science* 2000; 287: 1809-1815.
11. Vinod SD, Ritu B, Rajesh L. An overview of the non-mevalonate pathway for terpenoid biosynthesis in plants. *J Biosci* 2003; 28: 637-646.
12. Jomaa H, Wiesner J, Sanderbrand S, Altincicek B. Inhibitors of the nonmevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis as antimalarial drugs. *Science* 1999; 5433: 1573-1576.
13. Weatherall DJ. Genomics and Global Health: Time for Reappraisal. *Science* 2003; 32: 597-598.
14. NCBI. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Resource. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/SARS/SARS.html>.
15. FluNet. <http://www.who.int/GlobalAtlas/home.asp>
16. NCBI.InfluenzaVirusResource <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/Flu/Flu.html>.
17. OGDP <http://www.cdc.gov/genomics/default.htm>.
18. HUGE Net <http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/default.htm>.
19. Simpsom FC, Reinach P, Arruda FA. The genome sequence of the plant *Xylella fastidiosa*. *Nature* 2000; 406: 151-157.
20. Rabinowicz PD. Genomics in Latin America: reaching the frontiers. *Gen Res* 2001; 11: 319-322.
21. Sellers Ta. Review of proteomics with application to genetic epidemiology. *Gen Epidemiol* 2003; 24: 83-98.
22. Preston RJ. Molecular epidemiology "potential impacts on the assessment of public health". *Rev Mut Res* 2003; 543: 121-124.
23. Rubinstein WS, Lopez SR. The Genetics of Sudden Death. *JAMA* 2001; 286: 1636.