

# La genómica de las enfermedades humanas comunes

Fabio Salamanca-Gómez\*

Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

**L**a secuenciación del genoma humano inauguró una nueva era en el ejercicio profesional médico. Hasta ese momento, los mayores aportes de la genética humana se limitaban principalmente al abordaje de las entidades mendelianas simples, también conocidas como monogénicas, y a las que implicaban cambios en el número o en la estructura de los cromosomas humanos descritas con el término genérico de *cromosomopatías*.

En las primeras se incluían de manera importante los errores innatos del metabolismo, la mayoría de los cuales se caracterizan, desde el punto de vista clínico, por ocasionar grave retardo psicomotor y por trasmítirse con un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual es importante tener en cuenta el antecedente de consanguinidad o endogamia.

Tal es el caso de entidades relativamente frecuentes en la población general como fibrosis quística del páncreas, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, albinismo, galactosemia; o enfermedades de frecuencia más elevada en algunas poblaciones tales como la anemia de células falciformes, en la población de origen africano, o la enfermedad de Tay Sachs y la ataxia telangiectásica en la población judía de origen Ashkenazi.

También se conocía bien el patrón de trasmisión recesivo ligado al cromosoma X, en el que se incluía la hemofilia, la ceguera a los colores, la distrofia muscular de Duchenne/Becker, y más recientemente, el síndrome del cromosoma X frágil y el síndrome de Nesch-Nyhan.

También se reconocía de manera puntual el patrón de transmisión autosómico dominante de algunas entidades bien conocidas desde el punto de vista clínico, tales como la acondroplasia, el síndrome de Marfán, la osteogénesis imperfecta o de enfermedades que clásicamente se manifiestan en la edad adulta, como la enfermedad de Huntington.

En todas estas entidades, aunque no se reconociera bien el mecanismo etiopatogénico de su producción, se sabía que los efectos fenotípicos se debían principalmente a las implicaciones deletéreas que tenía un cambio o mutación en la secuencia del gen que codifica para la proteína correspondiente.

El otro capítulo que tuvo notable interés en medicina se inauguró con el desarrollo de las técnicas de citogenética que permitieron el reconocimiento de entidades caracteriza-

das por alteraciones en el número o estructura cromosómica, y que llevaron a establecer la causa de síndromes caracterizados principalmente por malformaciones congénitas múltiples, retardo psicomotor y esterilidad o infertilidad tales como el síndrome de Down (trisomía 21), síndrome de Edwards (trisomía 18), síndrome de Patau (trisomía 13), síndrome del maullido de gato (Cri du chat), síndrome de Klinefelter (47XXY) y síndrome de Turner (45,X).

Lo que quedaba claro de la elaboración de la historia clínica y de los árboles genealógicos era que entidades muy comunes en la población general tales como la diabetes, la obesidad, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, las enfermedades mentales y las enfermedades autoinmunes como el asma, también tienen un fuerte componente genético.

Este tipo de componente genético también está presente en malformaciones congénitas comunes tan frecuentes como el labio y paladar hendidos, la estenosis congénita del píloro, las malformaciones cardíacas congénitas, la displasia congénita de cadera, el pie equino varo o los defectos del cierre del tubo neural.

Era claro que el componente genético en las malformaciones congénitas y en las enfermedades sistémicas comunes se debía a la acción aditiva de numerosos genes (poligenes), pero que en ellas los factores ambientales pueden modificar el riesgo de la enfermedad (componente multifactorial).

También quedaba claro que los riesgos de recurrencia se separaban de los de la herencia mendeliana clásica ya que el riesgo de recurrencia depende de la proximidad del parentesco, es decir, de la proporción de genes en común (parientes de primero, segundo o tercer grado) y del número, gravedad y sexo de los sujetos afectados.

A diferencia del reconocimiento relativamente fácil desde el punto de vista molecular de los genes responsables de padecimientos mendelianos simples, el reto de la genética moderna consistía en discernir la acción aditiva de los poligenes en la herencia poligénica o multifactorial. Este panorama ha cambiado recientemente de manera drástica gracias a las técnicas de la genómica moderna.

El rápido progreso se inició con el estudio de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés)

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Fabio Salamanca-Gómez. Apartado Postal 12-951, 03020, México D.F., México.

para identificar genes de susceptibilidad o resistencias a estas patologías. Pero alcanzó un incremento notable al inaugurar los estudios de asociación amplia del genoma (GWAS, por sus siglas en inglés);<sup>1</sup> se establecieron entonces redes moleculares de genes que responden a cambios génicos y ambientales que influyen en los rasgos asociados con la enfermedad.<sup>2</sup>

Con estos estudios se han identificado claramente genes de susceptibilidad para la diabetes tipo 2,<sup>3</sup> para la enfermedad coronaria arterial por la concentración de lípidos,<sup>4</sup> para la obesidad,<sup>5</sup> para la degeneración macular relacionada con la edad<sup>6</sup> y para distintas neoplasias.<sup>7</sup>

Esta revolución molecular ha desembocado en el establecimiento de redes que constituyen verdaderos sensores de la gravedad y el curso de las enfermedades sistémicas comunes en el humano,<sup>8</sup> al realizarse estudios de interrelaciones entre el ADN, el ARN, la biosíntesis de las proteínas y los factores ambientales que obran como precipitantes o desencadenantes de esta patología. Este avance constituye una valiosa herramienta para proporcionar asesoramiento genético más adecuado y para desarrollar en el futuro

medidas terapéuticas más oportunas y adecuadas en estas graves enfermedades humanas.

## Referencias

1. Altshuler D, Daly M, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science* 2008;322:881-888.
2. Chen Y, Zhu J, Lum PY, Yang X, Pinto S, MacNeil DJ, et al. Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease. *Nature* 2008;452:429-435.
3. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome wide association data and large scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature Genet* 2008;40:638-645.
4. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonycastle LL, Clarke R et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nature Genet* 2008; 40:161-169.
5. Emilsson V, Thorleifsson G, Zhang B, Leonardson AS, Zink F, Zhu J, et al. Genetics of gene expression and its effect on disease. *Nature* 2008;452:423-428.
6. Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, Branham KE, Khanna R, Wade MS, et al. CFH haplotypes without the Y4002H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. *Nature Genet* 2006;38:1049-1054.
7. Haimes CA, Marchand LL, Yamamoto J, Stram DO, Sheng X, Kolonel LN, et al. A common genetic risk factor for colorectal and prostate cancer. *Nature Genet* 2007;39:954-956.
8. Shadt EE. Molecular networks as sensors and drivers of common human diseases. *Nature* 2009;461:218-223.