Revista Médica del Hospital General de México

Volumen *Volume* 66 Número *Number* 4 Octubre-Diciembre *October-December* 2003

Artículo:

Genómica, medicina y sociedad

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

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

REVISTA MEDICA DEL
HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO, S.S.

Vol. 66, Núm. 4 • Oct.-Dic. 2003
pp 224 - 234

Genómica, medicina y sociedad

Alicia Cervantes Peredo*

RESUMEN

La información generada por el Proyecto Genoma Humano, junto con el nacimiento de una nueva disciplina, la genómica, tendrán importantes repercusiones en la medicina y la sociedad. El conocimiento de nuestros genes y de la variabilidad individual que presentan permitirán identificar su contribución a la patogénesis de las enfermedades hereditarias. A partir de esto, es posible el desarrollo de métodos de diagnóstico molecular, prenatal y presintomático, la implementación de medidas preventivas y el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. La contribución principal de la genómica residirá en la identificación de genes de susceptibilidad para las enfermedades comunes como infecciosas, diabetes, cáncer, cardiacas, neurológicas y psiquiátricas. Además, las pruebas genéticas permitirán la selección de la farmacoterapia adecuada y el diseño de un tratamiento personalizado. La medicina genómica requiere que los profesionales de la salud, los pacientes y el público en general entiendan los conceptos básicos de la genética y tengan la información necesaria para tomar decisiones con respecto a su forma de vida y conducta reproductiva. Las pruebas genéticas también pueden resultar potencialmente peligrosas debido a diferentes formas de discriminación, por lo que deben ser validadas y legisladas.

Palabras clave: Medicina genómica, diagnóstico molecular, genotipificación, SNP (polimorfismo de un solo nucleótido), asesoramiento genético.

ABSTRACT

The results of the Human Genome Project and the development of genomics will alter medicine and society. The knowledge of our genes and their variants will allow us to determine the causes of hereditary diseases, to develop molecular, prenatal and pre-symptomatic diagnostic methods and to design new therapy strategies. The most important contribution of genomics to medicine will be the identification of susceptibility genes for common conditions as diabetes, cancer, cardiovascular, neurological and psychiatric disorders and infectious diseases. In addition to predicting future risks of illness, genetic testing may also improve the likelihood of a good outcome from drug therapy. Genomic medicine requires that health professionals, patients and the public at large understand the concepts of genetic and the information necessary to make complex decisions that are relevant to reproductive issues, medical interventions and lifestyle. However, genetic data could represent a potential risk of discrimination that results in ethical issues, this implies that genetic screening must be validated and legally regulated.

Key words: *Genomic medicine, molecular diagnosis, genotyping, SNPs (single nucleotide polymorphisms), genetic counseling*

La publicación reciente del primer borrador de la secuencia del genoma humano[1,2] y de los descubrimientos derivados de ella han incrementado el interés en la genética. Sin embargo, también han generado confusión entre los profesionistas de la salud y el público en general acerca de cómo incidirán estos conocimientos en la práctica clínica común. Tradicionalmente, y desde sus inicios a partir de la aplicación de las leyes de Mendel a las enfermedades humanas, la genética clínica o genética médica se ha dedicado principalmente al estudio de enfermedades monogénicas raras y de desórdenes cromosómicos. El gran avance en los últimos años, en particular el generado por el Proyecto Genoma Humano (PGH),[3] está extendiendo los alcances de esta disciplina a las enfermedades comunes, lo que pronto cambiará nuestros conceptos de la práctica clínica. Actualmente hemos entrado a un periodo de transición entre la era genómica y la posge-

* Servicio de Genética, Hospital General de México y Facultad de Medicina, UNAM.

nómica, en la cual el conocimiento genético será una herramienta crítica para poder proporcionar una atención médica adecuada. A continuación se revisan algunos tópicos relevantes para tratar de entender dónde y cómo incidirán los conceptos genómicos en nuestra práctica cotidiana.

¿QUÉ ES LA GENÓMICA?

Si la genética es la ciencia que se ocupa del estudio de la herencia, sus mecanismos y consecuencias, la genómica es el campo o área de la genética que se encarga de los estudios estructurales y funcionales del genoma. La genómica comprende varios aspectos relacionados con la biología celular y molecular, como: los diferentes tipos de mapas genéticos, la secuencia de los ácidos nucleicos, el ensamblado, almacenamiento y manejo de los datos (bioinformática), la identificación de genes (genómica estructural), el análisis de su función (genómica funcional), la evolución de los genomas (genómica comparativa) y otras áreas interdisciplinarias relacionadas con la amplia variedad de los genomas en los diferentes organismos. La principal diferencia con la genética es que no estudia la función y consecuencias de un gen en particular, sino la de todos los genes y las interacciones entre ellos.[4,5]

La medicina genómica puede ser definida como el uso del análisis genotípico para incrementar la calidad de la atención médica, incluyendo la identificación presintomática de susceptibilidad a la enfermedad, las intervenciones preventivas, la selección de la farmacoterapia y el diseño de un tratamiento personalizado con base en el genotipo de cada individuo.[6]

El genotipo de un individuo puede ser deducido con base al análisis de su fenotipo, por ejemplo, si presenta un rasgo anormal o no, o estudiando los productos de sus genes, las proteínas y/o moléculas de ARN. Sin embargo, el análisis directo de su ADN es la mejor estrategia. Se pensaría que estas estrategias se pueden aplicar sólo a las enfermedades con un patrón de herencia mendeliano o monogénico; por el contrario, las estrategias genómicas tendrán, en corto plazo, un gran impacto en la práctica médica, particularmente en su intervención en las enfermedades comunes.[7] Sin embargo, aun cuando las pruebas para determinar predisposición genética para el desarrollo de tal o cual enfermedad tienen el potencial de beneficios extraordinarios, también pueden resultar potencialmente peligrosas debido a diferentes formas de discriminación. Debido a esto, los médicos generales y familiares, junto con los genetistas y otros profesionales de la salud, se convertirán en los pivotes básicos para una buena práctica médica.

VARIABILIDAD GENÉTICA Y ENFERMEDAD

Las diferencias fenotípicas entre los individuos pueden ser de origen genético, por cambios heredables en la secuencia de nucleótidos del ADN, o deberse a diferencias no genéticas en el ambiente. La secuencia del ADN humano es aproximadamente 99.9% idéntica entre dos individuos y es precisamente esa pequeña fracción de la secuencia total del ADN la responsable de la variabilidad determinada genéticamente entre los humanos.[1,2] Algunos cambios en la secuencia del ADN tienen muy poco o ningún efecto sobre el fenotipo, mientras que otros son directamente responsables de causar enfermedad. Entre estos dos extremos se encuentran las variaciones responsables de la variabilidad fenotípica genéticamente determinada en la anatomía, fisiología, intolerancia a la dieta, respuesta terapéutica o respuesta adversa a los medicamentos, susceptibilidad a infecciones, predisposición a cáncer, y aun variabilidad en diferentes aspectos de la personalidad, como aptitudes atléticas o talento artístico.[3,7] Un concepto tradicional de la genética médica es que la enfermedad genéti-

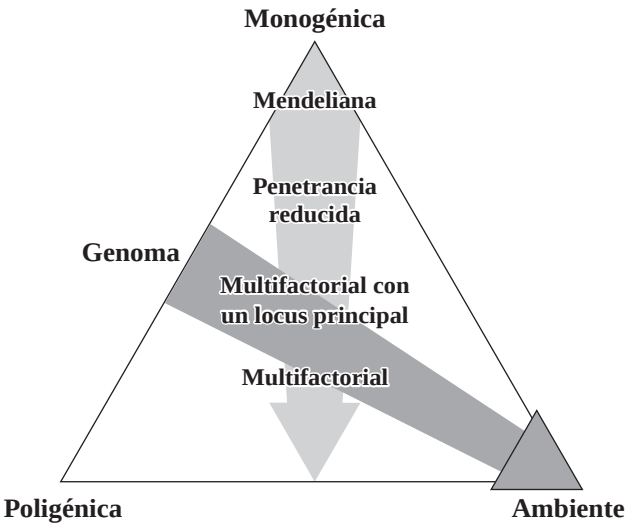


Figura 1. *Interacción génica-ambiental en la producción de enfermedad. Pocas enfermedades son puramente mendelianas, poligénicas o ambientales. La mayoría depende de la mezcla de determinantes genéticos mayores y menores junto con la influencia del ambiente. La mezcla de los factores necesarios para una determinada enfermedad puede ser representada como un punto cualquiera localizado dentro del triángulo.*

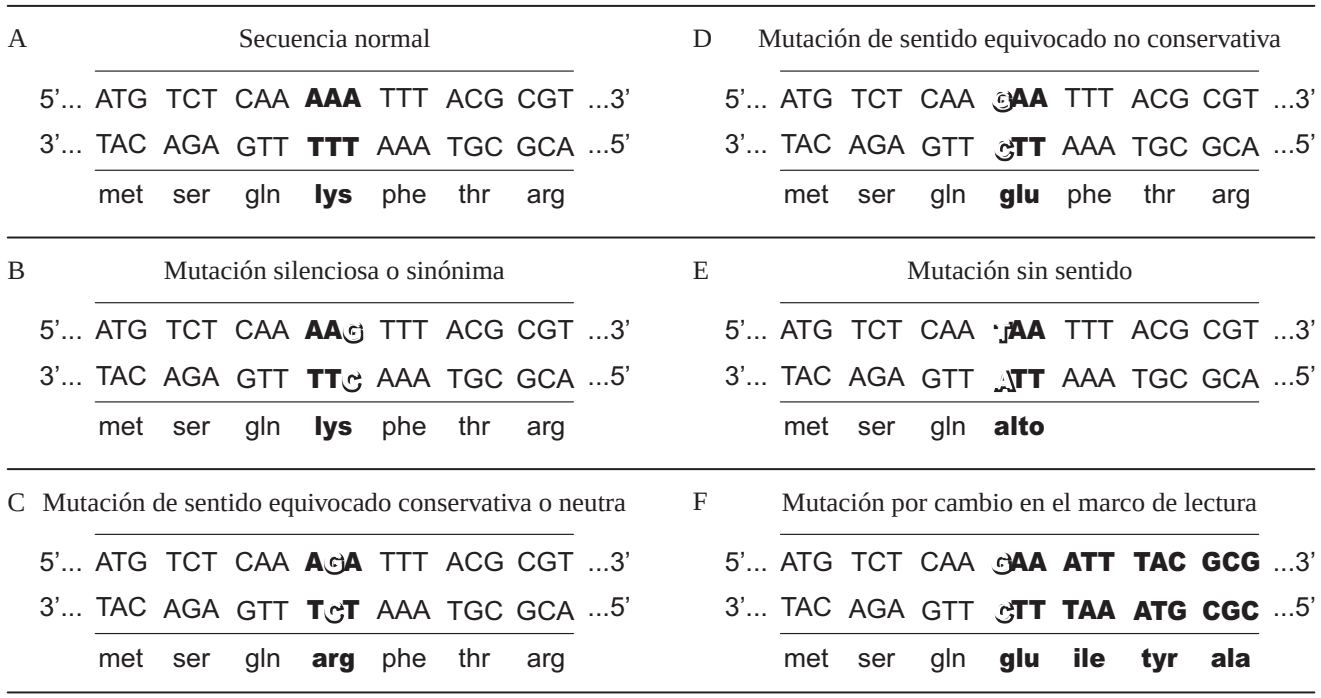


Figura 2. *Ejemplos de mutaciones y polimorfismos.* ***A:*** *Secuencia normal de un segmento de un exón y el producto proteico para el cual codifica cuando es transcrito al ARN mensajero correspondiente.* ***B:*** *Cambio de purina por purina (transición), A por G en el tercer nucleótido del codón, que cae dentro de la redundancia del código genético.* ***C:*** *Cambio de A por G en el segundo nucleótido del codón que produce un cambio de aminoácido, lisina por arginina, ambos con propiedades semejantes.* ***D:*** *Cambio de A por G en el primer nucleótido del codón que produce cambio de lisina por ácido glutámico, con propiedades diferentes.* ***E:*** *Mutación por cambio de A por T, transversión en el primer nucleótido que produce un codón de alto prematuro y ausencia de un producto proteico funcional y* ***F:*** *Mutación por inserción de un par de bases que produce un corrimiento en el marco de lectura y cambio en todos los aminoácidos a partir de ese punto.*

ca es únicamente la manifestación más obvia y frecuentemente más extrema de las diferencias genéticas, sobrepuestas a un genoma enteramente dentro de la variabilidad genética normal. Sin embargo, el concepto de enfermedad genética debe ampliarse para abarcar a las enfermedades multifactoriales clásicas, de las cuales siempre se ha aceptado que tienen bases genéticas, además de a otras enfermedades complejas frecuentes. Todas las enfermedades, incluyendo los desórdenes más comunes, tienen componentes genéticos, los cuales influyen en la interacción del individuo con el ambiente; quizá la excepción sean los traumatismos, y aun éstos podrían estar influenciados por la genética. El componente genético puede variar desde, por ejemplo, la fibrosis quística, la cual es primariamente genética con poca influencia del ambiente, hasta el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, el cual es fundamentalmente debido al ambiente y, no obstante, existe un fuerte componente genético para la infección y el progreso de la enfermedad.[7-9] En la *figura 1* se muestra la participación del genoma y el ambiente en la producción de enfermedad.

La forma más común de variación del ADN en el genoma humano es el polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (de sus siglas en inglés, *Single Nucleotide Polymorphism)*. Dicho de manera sencilla, un SNP es la substitución de una base púrica o pirimídica por otra en una determinada posición de la cadena de ADN. Generalmente, los SNP son bialélicos, es decir, existen sólo dos formas alternativas para cada determinado sitio dentro de una población. La definición de una mutación, como un cambio heredable en la secuencia de nucleótidos del ADN que puede afectar el fenotipo, puede ser algo arbitrario y relativo. Por convención, cuando una sustitución se presenta con una frecuencia mayor de 1% en una determinada población y no causa un fenotipo anormal es considerada una variante o un polimorfismo. Los polimorfismos de un solo nucleótido pueden

afectar la función de un gen o ser neutrales. La neutralidad suele inferirse cuando un SNP no afecta a la proteína codificada. Por ejemplo, un cambio de un par de nucleótidos en un exón que no modifica el aminoácido o cae dentro de la redundancia del código genético; mientras que, si codifica para un aminoácido diferente o produce un codón de alto, sería una mutación *(Figura 2).* En la práctica, esta inferencia puede ser errónea, un SNP puede ser responsable de un fenotipo anormal, pero sólo en el contexto de un ambiente determinado o por la presencia simultánea de otros SNP en diferentes sitios del genoma, sin lo cual no expresan el fenotipo anormal.[7,9]

A partir del conocimiento de la secuencia de nuestro genoma se han localizado varios millones de variantes de nucleótidos con una localización precisa en un grupo de individos con divergencia etnogeográfica. Al comparar los cromosomas de dos individuos seleccionados al azar, se encontró, en promedio, una variante cada 1,250 nucleótidos; estos cambios pueden ocurrir en los exones como alteraciones sinónimas o no sinónimas del código genético, o pueden localizarse fuera de los exones dentro de los intrones o en regiones intergénicas del genoma. Menos del 1% de los SNP conocidos codifican directamente un cambio de aminoácido en el producto proteico de un gen. Por lo tanto, sólo habrá miles, y no millones, de variaciones genéticas que contribuyan directamente a la diversidad estructural de las proteínas de los seres humanos, las cuales pronto serán identificadas. Sin embargo, quedará aún por resolver si los polimorfismos localizados en regiones no codificantes, incluyendo intrones y regiones intergénicas, contribuyen en los procesos patogénicos.[3, 9,10]

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Las enfermedades se asocian con alteraciones de los procesos biológicos normales y pueden ser causadas por agentes infecciosos, influencia del medio ambiente, anomalías genéticas o una combinación de dichos factores. Las enfermedades humanas son estudiadas, generalmente, comparando los tejidos afectados con sus contrapartes normales. Sin embargo, muchos de los cambios observados son consecuencia de la enfermedad más que la causa misma, por lo que es difícil encontrar de esta forma un tratamiento adecuado. El conocimiento de nuestros genes permitirá el estudio de las enfermedades por una ruta totalmente diferente, puesto que nuestro ADN es prácticamente idéntico en todos nosotros, la identificación de mutaciones en genes específicos ya ha permitido determinar la causa de algunas enfermedades monogénicas. Actualmente, se conoce la función de poco más de 1,000 genes identificados a partir del estudio de las enfermedades mendelianas simples.[11-13] El conocimiento generado a partir del PGH promete transformar la habilidad para entender las enfermedades hereditarias humanas, proveyendo una interrelación entre la genética y la medicina clínica *(Cuadro I)*. Esto tendrá un impacto directo en el manejo del paciente en diferentes aspectos: 1) el diagnóstico presintomático de un defecto hereditario puede permitir adoptar conductas que minimicen el riesgo de enfermedad y 2) al poder definir los mecanismos moleculares de la enfermedad, se facilitará el diseño de nuevas estrategias terapéuticas que incluyan la síntesis del producto faltante o la modificación de la expresión del gen mutado.

El análisis genotípico aplicado a las enfermedades monogénicas constituye una práctica bien establecida en muchos países desarrollados y permite dos aplicaciones importantes: primero, modificar la atención médica del individuo y, segundo, posibilita un consejo reproductivo a las parejas que desean tener hijos. Es importante señalar que estas perspectivas son diferentes, dependiendo de si se pueden proporcionar intervenciones benéficas, como en el caso de la hipercolesterolemia familiar[15] o la hemocromatosis,[13] o si éstas no son posibles, como en la enfermedad de

Cuadro I. Principales metas del Proyecto Genoma Humano en relación con el futuro de la medicina.[13,14]

- Identificación de las mutaciones en los genes responsables de los desórdenes genéticos, malformaciones congénitas y retraso mental.
- Implementación de métodos precisos de diagnóstico y de predicción del curso de la enfermedad.
- Desarrollo de fármacos e implementación de terapias basadas en el conocimiento de los genes, sus productos y sus funciones.
- Disponibilidad de métodos de diagnóstico presintomático para individuos en riesgo, con un soporte ético y médico adecuado.
- Aplicación de técnicas farmacogenómicas para optimizar la terapia con fármacos de acuerdo a la constitución genética de cada individuo.
- Identificación de los factores de riesgo y estratificación de la población para las principales enfermedades comunes.
- Adecuación de tratamientos presintomáticos dirigidos a prevenir, retardar o reducir la severidad de un padecimiento.

©Medigraphic.com

Huntington.[16] Afortunadamente, la mayoría de los padecimientos caen en una posición intermedia, en donde un tratamiento o prevención oportunos reducen significativa pero no totalmente la morbimortalidad.[5,12]

LA GENÓMICA EN LAS ENFERMEDADES COMUNES

El estudio de la genómica tendrá su principal contribución a la salud, revelando los mecanismos de las enfermedades complejas. La mayoría de las enfermedades comunes, tales como la diabetes, el asma, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, son el resultado de la compleja interacción entre el ambiente y los alelos de susceptibilidad en múltiples genes.[5] Se ha postulado que los factores genéticos y ambientales sólo producen enfermedad cuando en combinación alcanzan un umbral de susceptibilidad. A pesar de que los padecimientos comunes tienden a mostrar agregación familiar, no segregan de forma mendeliana simple; además, la presencia de los alelos de susceptibilidad no es ni necesaria ni suficiente para el desarrollo del padecimiento y sólo confiere un pequeño incremento en el riesgo. Consecuentemente las estrategias analíticas que han sido empleadas para identificar a los genes responsables de las enfermedades monogénicas, como el análisis de ligamiento y la clonación posicional, han resultado poco efectivas en la identificación de genes implicados en las enfermedades comunes. [17]

La mayoría de los genes implicados en las enfermedades comunes que han sido identificados presentan una penetrancia alta, esto es, la mutación conduce a la enfermedad en un alto porcentaje de los individuos que la portan.[5] Ejemplos de genes de susceptibilidad incluyen mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* que incrementan el riesgo de cáncer de mama y ovario;[18,19] en los genes implicados en la reparación del ADN, *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*, que aumentan el riesgo de cáncer colorrectal, HNPCC (de sus siglas en inglés *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer*);[17,18] en los genes *MODY1*, *MODY2* y *MODY3*, que confieren susceptibilidad para el desarrollo de diabetes[21] o en el gen de la α-sinucleína para la enfermedad de Parkinson.[22] Se podría pensar que éstos son subgrupos de enfermedades casi mendelianos cuando se analizan familias o grupos de personas con un gran número de individuos afectados con estos padecimientos. Sin embargo, cada uno de los alelos asociados con estas enfermedades comunes tiene una prevalencia muy baja en la población general, de sólo uno en varios cientos a miles de individuos; por lo que la identificación de los alelos de susceptibilidad sólo resulta relevante para algunas familias o grupos poblacionales.

Desde el punto de vista de la salud pública resultan más relevantes mutaciones que muestran una penetrancia menor, pero con una elevada prevalencia. Tales mutaciones han sido reportadas en genes como *APC*, que incrementan el riesgo de carcinomas colorectales,[23,24] y en el gen del factor V de Leiden, que incrementa el riesgo de trombosis.[25] Un ejemplo de la contribución de alelos raros de alta penetrancia, como opuestos a los alelos frecuentes y con una penetrancia menor, se ve en la enfermedad de Alzheimer. Mutaciones raras en los genes que codifican para las presenilinas 1 y 2, o los precursores de la proteína β amiloide tienen una penetrancia muy alta, siendo responsables de los casos de presentación temprana de la enfermedad y la mayoría de los individuos heterocigotos para alguno de los alelos mutados desarrolla la enfermedad a los 60 años.[26,27] Las mutaciones en estos tres genes son responsables de sólo aproximadamente 1% de los casos de enfermedad de Alzheimer.[28] Por el contrario, la presencia del alelo E4 del gen de la apolipoproteína E también incrementa el riesgo de enfermedad de Alzheimer[29] y de arterioesclerosis.[30] Aproximadamente el 26% de la población de los EUA es heterocigota y 2% homocigota para el alelo E4 de la apolipoproteína E,[29] por lo que resulta un factor implicado en un número mayor de casos de la enfermedad que las mutaciones en los genes de la presenilina 1, la presenilina 2 o el precursor del β amiloide.

Las variaciones genéticas en los desórdenes comunes pueden desempeñar tanto un papel patológico como de protección en la expresión de la enfermedad. Un ejemplo de esto es la deleción de 32 pares de bases en el gen *CCR5*, que codifica para un receptor para quimiocinas, que lleva a la falta del producto proteico. Los individuos homocigotos para este alelo son casi completamente resistentes a la infección con VIH tipo 1 y los heterocigotos muestran un progreso muy lento de la infección a SIDA. Esto se debe a que CCR5 constituye un factor importante en el mecanismo por el que el VIH entra a las células. [31] Sin embargo, esta variante alélica parece ser un factor de protección sólo en la población caucásica, pero no en otras poblaciones como la africana, en donde esta mutación no se ha encontrado.[32,33]

Las estrategias actuales para identificar genes de susceptibilidad o de protección para las enfermedades complejas se basan en el uso de los SNP, una de ellas es establecer la asociación de un haplotipo particular

con la susceptibilidad para el desarrollo de un padecimiento específico.[17] El conocimiento de la estructura alélica de los loci implicados en las enfermedades comunes ayudará a identificar a los genes responsables; si pocos alelos en cada locus son responsables del riesgo de enfermedad, el tamizaje para estos factores de riesgo sería relativamente sencillo. En contraste, si un gran número de alelos independientes son los responsables, será necesario implementar nuevos métodos de genotipificación antes de poder ofrecer una medicina personalizada. Sin embargo, algunas evidencias apoyan que las enfermedades comunes sean debidas a genes con un número pequeño de alelos.[34, 35]

DIAGNÓSTICO PREDICTIVO Y PRUEBAS DE TAMIZAJE POBLACIONAL

El diagnóstico molecular puede ser definido como las pruebas realizadas a nivel de ADN o ARN dentro de un contexto clínico, constituyendo actualmente una disciplina médica que está alcanzando un rápido desarrollo y una gran importancia. En la actualidad, las aplicaciones del diagnóstico molecular se extienden a un amplio rango de desórdenes humanos, incluyendo un número importante de enfermedades hereditarias, neoplásicas e infecciosas. El PGH ha acelerado el desarrollo del diagnóstico genético en dos aspectos principales. El primero ha sido facilitando la identificación de genes responsables de enfermedad y el segundo permitiendo el uso de la tecnología desarrollada para la identificación de estos genes y de las mutaciones responsables de la enfermedad para la implementación de técnicas diagnósticas.[3]

El descubrimiento de algunas de las causas genéticas de las enfermedades comunes ha comenzado a tener impacto en la medicina de primer nivel. Una vez que las contribuciones hereditarias para una enfermedad particular son identificadas, es potencialmente posible en corto plazo desarrollar técnicas de diagnóstico predictivo. Sin embargo, es importante señalar que, antes de que estos métodos sean aplicados masivamente, es crítico colectar datos sobre su validez y utilidad clínica. La introducción prematura de pruebas predictivas puede resultar peligrosa y debe ser legislada. En los EUA esto ya está siendo considerado, por lo que la Secretaría del Comité

Cuadro II. Principales padecimientos incluidos en los programas de tamiz neonatal.[36,37]

Enfermedad	*Método de tamizaje*	*Tratamiento*
Fenilcetonuria	Ensayo de inhibición bacteriana de Guthrie Fluoroscopia Analizador de aminoácidos Espectroscopia de masas	Restricción dietética de fenilalanina
Hipotiroidismo congénito	Medición de tiroxina y tirotropina	Levotiroxina oral
Galactosemia	Prueba de Beutler Prueba de Paigen	Dieta libre de galactosa
Enfermedad de jarabe de maple	Ensayo de inhibición bacteriana de Guthrie	Restricción dietética de aminoácidos de cadena ramificada
Homocistinuria	Ensayo de inhibición bacteriana de Guthrie	Vitamina B12 Restricción dietética de metionina y suplementación de cisteína
Deficiencia de biotinidasa	Ensayo colorimétrico	Biotina oral
Hiperplasia supradrenal congénita	Radioinmunoensayo Inmunoensayo enzimático	Glucocorticoides Mineralocorticoides Sal
Hemoglobinopatías	Electroforesis de hemoglobina Enfoque isoeléctrico Cromatografía líquida de alta resolución Análisis de ADN	Profilaxis con antibióticos Inmunización contra *H. influenzae y D. pneumoniae*
Fibrosis quística	Ensayo de tripsinógeno inmunorreactivo seguido de análisis de ADN Prueba de cloruros en sudor	Mejorar nutrición Manejo de los síntomas pulmonares

medigraphic.com

Cuadro III. Principios para el tamizaje de una población aplicados para la identificación de susceptibilidad genética a enfermedad.[37,38]

Evaluación de salud pública

— La enfermedad o condición debe tener un impacto importante en la salud pública de la población blanco en términos de enfermedad, discapacidad y mortalidad.
— La prevalencia del rasgo genético en la población y su contribución a la enfermedad deben conocerse.
— La historia natural de la condición, desde la susceptibilidad hasta el estado de latencia y de enfermedad, debe entenderse adecuadamente.

Evaluación de las pruebas e intervenciones

— Debe contarse con datos de los valores predictivos de las pruebas positivas y negativas con respecto a la enfermedad en la población blanco.
— La seguridad y eficacia de la prueba, así como las intervenciones correspondientes deben ser establecidas.

Políticas de desarrollo e implementación del tamizaje

— El consenso sobre lo apropiado del tamiz y las intervenciones para los individuos con resultados positivos y negativos debe basarse en evidencias científicas.
— El tamizaje debe ser aceptable para la población blanco.
— Deben existir facilidades para asegurar una adecuada vigilancia, prevención, tratamiento, educación, asesoramiento y apoyo social.
— El tamizaje debe ser un proceso continuo, incluyendo programas piloto, evaluación de la calidad del laboratorio y de los servicios de salud, evaluación del efecto del tamizaje en la población blanco y la aportación de cambios con base en nuevas evidencias.
— El costo–efectividad del tamizaje debe establecerse.
— El tamizaje y las intervenciones subsecuentes deben estar disponibles para la población blanco.
— Deben existir mecanismos que aseguren obtener el consentimiento informado y la privacidad de los resultados, y que no exista coerción o manipulación y que aquéllos sometidos a la prueba estén protegidos contra estigmatización o discriminación.

Asesor sobre Pruebas Genéticas ha encargado a la Administración General de Fármacos y Alimentos que supervise las pruebas genéticas, en particular aquellas que han sido propuestas con propósitos predictivos para aplicarse en individuos sanos. [6] El uso del diagnóstico presintomático para pruebas de tamizaje debe basarse tanto en su validación como en el hecho de que exista un tratamiento preventivo efectivo. En los casos en que se cuente con métodos precisos, pero sin tratamiento adecuado, la genotipificación deberá hacerse sólo bajo solicitud expresa de individuos adultos informados.

En las próximas dos décadas, se espera que sea posible el tamizaje de poblaciones completas o subgrupos específicos para obtener la información genética necesaria para indicar intervenciones específicas en pacientes individuales que mejorarán su salud y prevendrán la enfermedad. Hasta ahora, el tamizaje poblacional implicando a la genética se ha enfocado a la identificación de personas con ciertos desórdenes mendelianos antes de la aparición de los síntomas para prevenir su aparición (ejemplo, el tamizaje en recién nacidos para detectar fenilcetonuria e hipotiroidismo) *(Cuadro II)*, las pruebas en poblaciones seleccionadas para detección de portadores y el uso del diagnóstico prenatal para reducir la frecuencia de la enfermedad en las generaciones subsecuentes (ejemplo, el tamizaje para la identificación de portadores de enfermedad de Tay Sachs entre los judíos Ashkenazi). En el futuro, se incrementará el uso de la información genética para el tamizaje en busca de susceptibilidad a enfermedades comunes, tales como los defectos cardiacos, la diabetes o el cáncer. Esto permitirá la identificación de grupos de riesgo en los que se podrán tomar las medidas preventivas primarias (por ejemplo, dieta, ejercicio) o se podrán iniciar intervenciones secundarias (detección temprana o terapia farmacológica).[37] Tal información podría llevar a modificar las recomendaciones para el tamizaje de poblaciones, que actualmente están basadas en poblaciones promedio (por ejemplo, tamizar sólo individuos mayores de 50 años para detección temprana de cáncer colorrectal). En el *cuadro III* se muestran las recomendaciones para el tamizaje de poblaciones para identificar susceptibilidad genética a enfermedad.

EL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LA MEDICINA GENÓMICA Y POSGENÓMICA

La medicina genómica estará basada en estrategias predictivas. La mayoría de las pruebas genéticas proveerán una respuesta en términos probabilísticos, para lo cual es útil que las personas entiendan los principios de la probabilidad con relación a su propia salud. Debido a que la probabilidad de un hecho en particular no es 100%, números menores significan que debe haber un tipo de vida, dieta o manejo médico que pueda reducir la probabilidad de que aparezca. Claramente, la educación tanto del público como de los profesionales de la salud es vital para poder obtener los máximos beneficios de la medicina genómica. La medicina genómica requiere que los pacientes y el público en general entiendan los conceptos básicos de la genética y ten-

gan la información necesaria para tomar decisiones complejas con respecto a su forma de vida y a sus estrategias reproductivas.[11,39,40]

El diagnóstico de un desorden genético en un recién nacido, la identificación de una mutación que confiere un riesgo elevado de cáncer o un resultado positivo de un tamizaje prenatal de síndrome de Down, confrontan a los pacientes con información compleja, que debe ser entendida y asimilada, y con un conjunto de emociones conflictivas. Ellos deben tomar decisiones difíciles que implican aspectos técnicos, éticos y financieros, así como cuestiones personales. El asesoramiento o consejo genético puede ayudar en este proceso, ofreciendo varios servicios dentro del entorno clínico. Los profesionistas encargados de proporcionarlo asisten al paciente en el manejo de los datos científicos y de las emociones que aparecen en tales situaciones y los ayudan a tomar decisiones informadas basadas en sus propios valores y circunstancias individuales. Conforme la ciencia avanza hacia la identificación de alelos de susceptibilidad para las enfermedades comunes, un gran número de familias deberán conocer su herencia genética para poder entender y conocer los cuidados de salud necesarios y los riesgos para su descendencia.[41,42]

El asesoramiento genético, junto con muchos otros aspectos de la medicina y el cuidado a la salud, debe mantenerse dentro del contexto de la medicina genómica para que los pacientes puedan entender los conceptos de la genética y tengan la información necesaria para tomar decisiones complejas que son relevantes para conductas reproductivas, intervenciones médicas y cambios en estilos de vida.[40,41]

En la mayoría de los países industrializados, el asesoramiento genético es proporcionado como un componente de los Servicios de Genética Clínica, la mayoría de los cuales en nuestro país, se encuentran en hospitales gubernamentales de tercer nivel y universidades, aunque, también se da en hospitales y laboratorios privados. Recientemente, los consejeros genéticos están desarrollando un papel fundamental en el asesoramiento de pacientes que portan genes de susceptibilidad a cáncer y esto pronto se expandirá a las enfermedades comunes de aparición en la edad adulta. Esto plantea la necesidad imperiosa de formar personal médico y paraclínico especializado en estos rubros, así como de educar a los profesionistas encargados de los servicios primarios de salud en la utilidad y relevancia de las pruebas genéticas. A partir de lo cual surge la pregunta ¿quién practicará la medicina genómica?

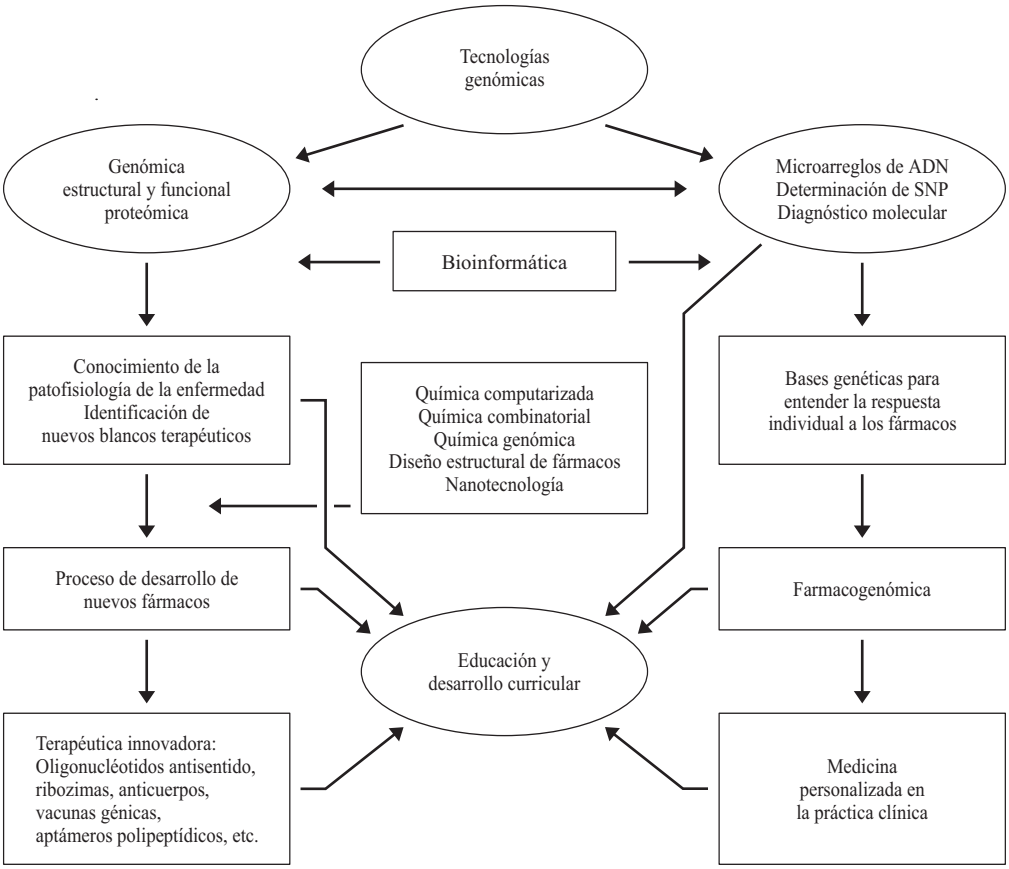
LA ENSEÑANZA DE LA GENÓMICA

Con el Proyecto Genoma Humano y otros avances recientes se ha ampliado e incrementado la importancia de la genética en el cuidado de la salud. La genética clínica se convertirá eventualmente en la medicina genómica y ya no estará restringida a los especialistas en genética. Los cambios en el uso de la genética en el cuidado de la salud requerirán de la adquisición de nuevos conocimientos, experiencias, técnicas y actitudes en muchos de los profesionistas de la salud que no son especialistas en genética. Tales profesionales, incluyendo primariamente a los médicos generales y familiares, no sólo serán necesarios para la integración de la genética en la atención clínica, sino que harán contribuciones importantes a la calidad de la medicina genómica. Además, este nuevo uso de la genética en el cuidado de la salud, requerirá del planteamiento de nuevas formas de trabajo para los especialistas en genética que continuarán ocupando papeles vitales únicos. [43]

La era genómica/posgenómica ofrece enormes promesas y desafíos no sólo en la práctica clínica de la medicina, sino también en su enseñanza. Continuamente en la educación médica, tanto los educadores como los educandos son confrontados con un asalto de información nueva; sin embargo, sólo rara vez encontramos una revolución en nuestra forma de conceptuar la salud y la enfermedad. Un entendimiento de las implicaciones de la genómica y del conocimiento posgenómico, así como de nuestra habilidad para capitalizar los beneficios de este nuevo conocimiento requiere un cambio radical en nuestra forma de pensar. En la práctica y educación médica las direcciones a seguir implican modificar la forma de diagnosticar una enfermedad en un paciente. Actualmente, la práctica médica se basa en dos preguntas ¿qué enfermedad tiene el paciente y cómo lo voy a tratar? Y, por otra parte, ¿cómo puedo prevenir esta enfermedad? En este cuestionamiento, el énfasis está en la enfermedad y no en el paciente; la aplicación de la genómica a la medicina debe implicar un cambio en el enfoque y responder a las preguntas ¿por qué tenemos enfermedad y cómo la podemos definir? ¿por qué un determinado individuo tiene tal enfermedad en un momento particular de su vida? ¿qué se puede hacer para restablecer el estado de salud? y ¿cómo podemos emplear las cualidades individuales para prevenir la enfermedad y mantener la salud?[8] Para que ocurra este cambio es necesario iniciarlo incluyendo estos cuestionamientos en los planes de estudio de la carrera de medicina y de las especialidades médicas, así como en los de otras licenciaturas afines como las de química y biología. Particu-

Figura 3.

Impacto de las tecnologías genómicas en la educación clínica y farmacéutica.[44,45]



larmente, se ha señalado que esto es relevante para los profesionistas en el área del diagnóstico molecular y de la farmacia[44,45] *(Figura 3).*

GENÓMICA Y SOCIEDAD

El concepto de *genetización* ha sido introducido en la literatura para describir las tramas y mecanismos imperceptibles de interacción entre la medicina, la genética, la sociedad y la cultura. Se ha argumentado que la cultura occidental está siendo *genetizada*. Este proceso implica la redefinición de los individuos en términos de códigos de ADN, un nuevo lenguaje para describir e interpretar la vida y el comportamiento humanos en un vocabulario genómico de códigos, huellas, rasgos, disposiciones, mapeo genético y métodos genotecnológicos para diagnóstico de enfermedad. La genetización puede ser considerada como una herramienta heurística que puede ayudar en la redefinición del debate moral en las implicaciones del nuevo conocimiento genético en las relaciones interpersonales y el poder de la medicina en el contexto social y cultural más que enfatizando la autonomía personal y los derechos individuales. [46]

Todo avance científico importante trae consigo la posibilidad de explotación, y el conocimiento del Genoma Humano no es la excepción, por lo que los posible beneficios pueden también resultar perjudiciales. Por ejemplo, una vez que se conozcan todos los genes humanos y sea posible detectar un gran número de mutaciones asociadas a enfermedades, habrá un enorme beneficio en el diseño y aplicación de medidas preventivas específicas en aquellos individuos que porten los genes de enfermedad. Sin embargo, la misma información puede ser empleada para discriminar a tales individuos por las compañías aseguradoras. Existe un prospecto real en las compañías de seguros de insistir en la realización de pruebas de tamizaje genético para detectar la presencia de genes de susceptibilidad a enfermedades comunes como diabetes, enfermedades cardiovasculares, diferentes tipos de cáncer y desórdenes psiquiátricos. Así a individuos perfectamente sanos, quienes serán identificados como portadores de tales alelos, les serán negados seguros médicos o de vida.[47] Actualmente, esta discriminación se practica a pequeña escala, pero ¿qué ocurrirá si este pros-

pecto de discriminación se extiende a un gran número de individuos de nuestra sociedad? También es importante señalar que el derecho a saber debe mantenerse dentro del principio ético fundamental del asesoramiento genético y de las pruebas genéticas, debiendo preservarse que la información genética debe generarse sólo en respuesta a una solicitud explícita de un paciente adulto bien informado.

Otra área que resulta problemática es la referente al determinismo biológico y cómo el conocimiento de los genes humanos puede fomentar la reaparición de *prácticas eugenésicas*, la aplicación de cruzas selectivas y de otras técnicas genéticas para *mejorar* las cualidades humanas. En el pasado, ocurrieron movimientos eugenésicos negativos en los EUA y Alemania que crearon una severa discriminación contra individuos que fueron considerados inferiores. El conocer nuestros genes incrementa las posibilidades de ejercer una selección positiva para características consideradas deseables. El reconocimiento de estos problemas ha hecho que como parte de PGH se desarrolle un soporte para enfrentar los aspectos éticos, legales y sociales derivados del conocimiento generado, el programa ELSI (de sus siglas en inglés *Ethical, Legal and Social Issues*).[48] En el *cuadro IV* se muestran los principales aspectos de este programa.

Cuadro IV. Principales aspectos atendidos por el programa ELSI.[48]

- Privacidad y confidencialidad de la información genética
- Imparcialidad en el uso de la información genética por las compañías aseguradoras, empleadores, juzgados, escuelas, agencias de adopción y organismos militares, entre otros.
- Impacto psicológico y estigmatización debidos a las diferencias genéticas individuales.
- Preparación adecuada de los trabajadores de la salud y de la sociedad sobre el uso de las pruebas genéticas, sus capacidades, limitaciones y riesgos sociales.
- Aplicación del conocimiento del genoma para dar asesoramiento genético adecuado en los casos de diagnóstico predictivo para enfermedades monogénicas y de susceptibilidad para un determinado padecimiento complejo.
- Uso de la información genética en la toma de decisiones reproductivas y en el derecho reproductivo.
- Implicaciones filosóficas y conceptuales con respecto a la responsabilidad humana, voluntad individual *vs* determinismo genético.
- Aspectos ambientales y de salud con respecto al uso de organismos transgénicos y su seguridad para los humanos y el ambiente.
- Comercialización de productos con secuencias de ADN patentadas.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Es necesario señalar que aún existen limitaciones para la implementación del diagnóstico molecular o la genotipificación individual. Una de ellas es la traducción de la información genética colectada a una aplicación clínica directa y la otra es la comprensión de los diferentes tipos de pruebas genéticas, así como de sus resultados e implicaciones en el cuidado de la salud, tanto por el personal médico y paraclínico, como de los pacientes.

A pesar de que queda mucho trabajo por realizar antes de que el uso de la genómica constituya un método rutinario en el cuidado diario de la salud, la implementación de nuevos programas educativos y la formación de los recursos humanos necesarios para aplicarla constituye una prioridad para todos los países, incluyendo a las naciones en desarrollo, en los que de no implementarse se incrementaría la brecha con los países desarrollados.[49] Las pruebas para el diagnóstico genético son relativamente baratas y, a mediano plazo, pueden reducir los costos y aumentar la calidad en los servicios de salud.

La tarea actual de los profesionales del área de la salud debe ser el uso racional de las herramientas de la genómica para prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades, y al mismo tiempo asegurarse de que los beneficios de la investigación genómica se extiendan a todos los miembros de nuestra sociedad.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Susana Kofman-Alfaro por su revisión y comentarios al manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. *International Human Genome Sequencing Consortium. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature* 2001; 409: 860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351.
3. Green ED. The Human Genome Project and its impact on the study of human disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill, 2001; 259-298..
4. McKusick VA, Ruddle FH. A new discipline, a new name, a new journal. *Genomics* 1987; 1: 1-2
5. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine – a primer. *N Engl J Med* 2002; 34: 1512-1520.
6. Collins FS, Guttmacher AE. Genetics moves into the medical mainstream. *JAMA* 2001; 286: 2322-2324.

7. Beaudet AL, Scriver CR, Sly WS, Valle D. Genetics, biochemistry and molecular bases of variant human phenotypes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 8th ed. New York: Mc Graw Hill, 2001; 3-45.
8. Chesney RW, Friedman A, Kanto WP, Stanton BF, Stull TL. Pediatric practice and education in the genomic/posgenomic era. *J Pediatr* 2002; 141: 453-458.
9. Subramanian G, Adams MD, Venter JC, Broder S. Implications of the human genome for understanding human biology and medicine. *JAMA* 2001; 286: 2296-2307.
10. Chakravarti A. Population genetics: making sense out of sequence. *Nat Genet* 1999; 21 (suppl 1): 56-60.
11. Mc Kusick VA. The anatomy of the human genome. A neovesalian basis for medicine in the 21st century. *JAMA* 2001; 286: 2289-2307.
12. Peltonen L, McKusick VA. Genomics and medicine. *Science* 2001; 291: 1224-1229.
13. Online Mendelian Inheritance in Man. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
14. Human Genome Organization (HUGO): http//www.gene.ucl.ac.uk/hugo/
15. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercolesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw Hill, 2001; 2863-2913.
16. Alonso Vilatela ME. Enfermedad de Huntington. Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. México: INNN, 2000; 136.
17. Johnson GCL, Todd JA. Strategies in complex dosage mapping. *Curr Op Genet Develop* 2000; 10: 330-334.
18. Welcsh PL, King MC. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2000; 10: 715-720.
19. Peto J. Breast cancer susceptibility- A new look at an old model. Cancer Cell 2002; 411-412.
20. Peltomäki P. Deficient DNA mismatch repair: A common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 735-740.
21. Froguel P, Velho G. Molecular genetics of matury-onset diabetes of the young. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 142-146.
22. Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology* 2002; 58: 179-185.
23. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 721-733.
24. Groves C, Lamlum H, Crabtree M, Williamson J, Taylor C, Bass S et al. Mutation cluster region, association between germline and somatic mutations and genotype phenotype correlation in upper gastrointestinal familial adenomatous polyposis. *Am J Pathol* 2002; 160: 2055-2061.
25. Major DA, Sane DC, Herrington DM. Cardiovascular implications of the factor V Leiden mutation. *Am Heart J* 2000; 140: 189-195.
26. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M et al. Early onset autosomal dominant Alzheimer's disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 664-670.
27. HardyJ, Selkee DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353-356.
28. Roses AD. Alzheimer disease: A model of gene mutations and susceptibility polymorphisms for complex psychiatric diseases. *Am J Med Genet* 1998; 81: 49-57.
29. Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 1996; 47: 387-400.
30. Curtis LK, Boisvert WA. Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 243-251.
31. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression of AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 1996; 273: 1856-1862.
32. Carrington M, Dean M, Martin MP, O'Brien SJ. Genetics of HIV-1 infection: chemokine receptor CCR5 polimorphism and its consequences. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1939-1945.
33. Ramalay PA, French N, Kaleebur P, Gilks C, Whitworth J, Hill AVS. Chemokine-receptor genes and AIDS risk. *Nature* 2002; 417: 140.
34. Smith DJ, Lusis AJ. The allelic structure of common diseases. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2455-2461.
35. Pritchard JK, Cox NJ. The allelic architecture of human disease genes: Common disease-common variant... or not? *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2417-2423.
36. Velazquez A, Vela Amieve M, Ciceron Arellano I, Ibarra Gonzalez I, Perez Andrade ME, Olivares Sandoval Z, Jiménez Sánchez G. Diagnosis of inborn errors of metabolism. *Arch Med Res* 2000; 31: 145-50.
37. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Population screening in the age of genomic medicine. *New Engl J Med* 2003; 348: 50-58.
38. Burke W, Coughlin SS, Lee NC, Weed DL, Khoury MJ. Application of population screening principles to genetic screening for adult-onset conditions. *Genet Test* 2001; 5: 201-211.
39. Margolin J. From comparative and functional genomics to practical decisions in the clinic: A view from trenches. *Genome Res* 2001;11: 923-925.
40. Chanock S, Wacholder S. One gene and one outcome? No way. *Trends Mol Med* 2002; 8: 266-269.
41. Weil J. Genetic counseling in the era of genomic medicine. *EMBO Reports* 2002; 3: 590-593.
42. Biesecker BB. Goals of genetic counseling. *Clin Genet* 2001; 60: 323-330.
43. Guttmacher AE, Jenkins J, Uhlmann WR. Genomic medicine: who will practice? A call to open arms. *Am J Med Genet* 2001; 106: 216-222.
44. Vizirianakis IS. Pharmaceutical education in the wake of genomic technologies for drug development and personalized medicine. *Eur J Pharma Sci* 2002; 15:243-250
45. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 857-865.
46. ten Have HA. Genetics and culture: the geneticization thesis. *Med Health Care Philos* 2001; 4: 295-304.
47. Mossialos E, Dixon A. Genetic testing and insurance: opportunities and challenges for society. *Trend Mol Med* 2001; 7: 323-324.
48. Human Genome Project. http://www.ornl.gov/hgmis/project/
49. Cantú JM, Figuera LE. Virtual molecular medicine in developing countries: The Mexican initiative. *Mol Med Today* 2000; 6: 190-192.

Dirección para correspondencia:

Alicia Cervantes Peredo
Hospital General de México
Servicio de Genética
Dr. Balmis 148
06726 México, D.F.
E-mail: acervant@servidor.unam.mx

edigraphic.com