

Respuesta al comentario sobre el artículo “La genómica en la medicina”

Ruth Ruiz Esparza-Garrido,^a Miguel Angel Velazquez-Flores,^a Diego Julio Arenas-Aranda,^{a†} Fabio Salamanca-Gómez^{a,b}

^aUnidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría

^b Coordinación de Investigación en Salud

[†]*In memoriam*

Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Fabio Salamanca-Gómez

Correo electrónico: fasalam@prodigy.net.mx

Agradecemos al doctor Víctor Manuel Valdespino Gómez sus comentarios a nuestro artículo “La Genómica en la Medicina”.¹ Como menciona el doctor Valdespino, el objetivo de nuestro artículo fue analizar de manera sencilla y didáctica los principales avances que se han producido en las últimas décadas en el estudio genómico de las enfermedades complejas como el cáncer. Tal como señala el artículo, para que se desarrolle una enfermedad es necesario que se sumen distintas alteraciones celulares: mutaciones, poliformismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) y variaciones en el número de copias (del inglés *copy number variations*: CNV), modificaciones químicas en la expresión de las secuencias del ADN (alteraciones epigenéticas), modificaciones postraduccionales de la proteína, así como cambios en la expresión de reguladores de la expresión génica, como los ARN pequeños (los microARN, siARN, piARN) y largos (lncARN) no codificantes, que inducen cambios en redes complejas de señalización y afectan el correcto funcionamiento del organismo.

La medicina predictiva personalizada es un campo novedoso y complejo que emplea la tecnología disponible para tratar de elegir el mejor tratamiento y que elabora modelos que permiten individualizar las enfermedades.²⁻⁴ La información genética obtenida de cada paciente puede ser utilizada para explicar el éxito o el fracaso de un fármaco en el tratamiento de una enfermedad en pacientes con alteraciones genéticas identificadas; sin embargo, la medicina personalizada sigue siendo un desafío para la práctica diaria de la medicina clínica aplicada.³ Este aspecto es importante, ya que para poder individualizar los tratamientos es necesario llevar a cabo una gran cantidad de estudios poblacionales, debido a que el “el sistema” necesita ser retroalimentado.³⁻⁵ Este proceso consta de distintas fases:

1. Fase I: Generación de conocimiento.
2. Fase II: Aplicación de tecnología, que a su vez incluye:
 - a) Secuenciación genómica.
 - b) Base de datos de marcadores.
 - c) Diana terapéutica: sugerencia sobre terapias y prescripciones.

La medicina personalizada se está convirtiendo poco a poco en un campo de transformación. Hasta el momento, siete combinaciones de diagnóstico y fármacos se han aprobado; no obstante, aún no es posible afirmar que se ha alcanzado el escenario ideal o la solución a las enfermedades complejas, debido a que estas son notablemente heterogéneas.²⁻⁵ Es decir, una vía de señalización o ruta metabólica puede tener diversos niveles de regulación: transcripcional, epigenético y post-transcripcional, que pueden generar el mismo fenotipo celular “mecanismo aberrante”. Asimismo, a pesar de que se ha hecho un gran esfuerzo para crear algoritmos que nos permitan almacenar y analizar la gran cantidad de datos que se obtienen diariamente a partir de diversos tipos de análisis masivos, no resulta una tarea sencilla identificar biomarcadores útiles para el tratamiento de las enfermedades. En consecuencia, la aplicación de tratamientos individualizados se debe tomar en la actualidad con alguna reserva.²⁻⁵

Tanto la ingeniería como la terapia génica humana son técnicas que permiten insertar un gen funcional en una célula para tratar de corregir un defecto genético o para

dotar a la célula de una nueva función.⁷ Al igual que la medicina personalizada, estas técnicas son instrumentos muy poderosos cuyo potencial aún es limitado.⁷ Es decir, el empleo de estas técnicas se ha aplicado únicamente en ciertas enfermedades genéticas hereditarias.⁸⁻¹⁴ En este sentido, es fundamental tomar en cuenta factores como: 1. en qué tipo de células o tejido se insertará el “nuevo gen”; 2. se deberá conocer si esta modificación solo afectará a las células o tejido de nuestra elección; 3. qué vector será utilizado para llevar a cabo la inserción del material genético; y finalmente, 4. habrá que evaluar la eficiencia del gen introducido y su respuesta en la célula, tejido u órgano en el que fue alojado.¹⁰

Aun cuando estas tecnologías han demostrado su eficacia en casos particulares, es fundamental tener en mente la complejidad que presentan las redes de regulación e interacción que existen en las células.¹⁴ Esto es debido a que la introducción de material genético a un organismo mediante vectores es un proceso que debe ser abordado desde un punto de vista integral; es decir, es necesario conocer y tomar en cuenta todos los factores que pueden influir en la respuesta que se espera obtener, lo cual es complejo y costoso.¹⁰ Los experimentos con animales conforman una parte fundamental en el estudio de cualquiera de las aplicaciones de terapia génica, así como el análisis de seguridad, la determinación de la eficiencia de la transferencia de genes, los efectos de la dosis y su duración.¹²

Todas estas herramientas, junto con la biología de sistemas, tienen un potencial ilimitado para el desarrollo de nuevos fármacos y dianas terapéuticas, lo que puede ser muy benéfico para el tratamiento de diversas patologías humanas. Este es un campo, afortunadamente, de gran dinamismo. Considérese el reciente avance para la prevención de las enfermedades mitocondriales, de transmisión matrilineal, en el que el Parlamento Británico ha autorizado el desarrollo de seres humanos con el aporte genómico de tres individuos diferentes.¹⁵ Sin embargo, nunca se deben perder de vista las implicaciones y los niveles de complejidad que se generan permanentemente en las células para llevar a cabo de manera armónica la regulación de los genes y sus múltiples e intrincados procesos.

Referencias

1. Ruiz R, Velázquez MA, Arenas D, Salamanca F. La genómica en la Medicina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52(5):566-73.
2. Cohen JP, Felix AE. Personalized Medicine's Bottleneck: Diagnostic Test Evidence and Reimbursement. *J Pers Med.* 2014;4(2):163-75.
3. Bowdin S, Ray PN, Cohn RD, Meyn MS. The genome clinic: a multidisciplinary approach to assessing the opportunities and challenges of integrating genomic analysis into clinical care. *Hum Mutat.* 2014;35(5):513-9.
4. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res.* 2009;154(6):277-87.
5. Berkman BE, Hull SC, Eckstein L. The unintended implications of blurring the line between research and clinical care in a genomic age. *Per Med.* 2014;11(3):285-95.
6. Okimoto RA, Bivona TG. Recent advances in personalized lung cancer medicine. *Per Med.* 2014;11(3):309-21.
7. Jekunen A. Clinicians' expectations for gene-driven cancer therapy. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:159-64.
8. Liu M, Maurano MT, Wang H, Qi H, Song CZ, Navas PA, et al. Genomic discovery of potent chromatin insulators for human gene therapy. *Nat Biotechnol.* 2015 Jan 12. doi: 10.1038/nbt.3062. [Epub ahead of print]
9. Le Du F, Ueno NT. Targeted therapies in triple-negative breast cancer: failure and future. *Womens Health (Lond Engl).* 2015;11(1):1-5.
10. Sugawara K, Koushima Y, Inao M, Nakayama N, Nagoshi S, Yakabi K, et al. Multicenter Prospective Study to Optimize the Efficacy of Triple Therapy with Telaprevir in Patients with Genotype 1b HCV Infection According to an Algorithm Based on the Drug Adherence, IL28B Gene Allele and Viral Response: the AG & RGT Trial. *Hepatol Res.* 2015 Jan 9. doi: 10.1111/hepr.12475. [Epub ahead of print]
11. DiGiusto DL. Stem Cell Gene Therapy for HIV: Strategies to Inhibit Viral Entry and Replication. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015 Jan 13. [Epub ahead of print]
12. Smith SN, Paige C, Velazquez KT, Smith TP, Raja SN, Wilson SP, et al. Injury-specific promoters

- enhance herpes simplex virus mediated gene therapy for treating neuropathic pain in rodents. *J Pain*. 2015; 7. pii: S1526-5900.
13. Muthiah M, Che HL, Klash S, Jo J, Choi SY, Kim WJ, et al. Formulation of glutathione responsive anti-proliferative nanoparticles from thiolated Akt1 siRNA and disulfide-crosslinked PEI for efficient anti-cancer gene therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014; 126C:322-7.
 14. Ruiz Esparza-Garrido R, Velázquez-Flores MÁ, Diegopérez-Ramírez J, López-Aguilar E, Siordia-Reyes G, Hernández-Ortiz M, et al. A proteomic approach of pediatric astrocytomas: MiRNAs and network insight. *J Proteomics*. 2013;94:162-75.
 15. Castle S. Britain Set to Approve Technique to Create Babies From 3 People. *NY Times*. Feb. 3, 2015.