

Contribuciones de la División de Investigación Biomédica al desarrollo de la Medicina genómica en el ISSSTE

The Division of Biomedical Research contributions to the development of genomic medicine at ISSSTE

El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado comenzó en el año 2005 el desarrollo de la Medicina genómica como una actividad más de la investigación biomédica, formación de recursos humanos en investigación y difusión de los trabajos realizados. El propósito de este artículo es exponer lo hasta ahora conseguido por la División de Investigación Biomédica y dar a conocer las líneas de investigación actuales que vinculan la investigación biomédica con la Medicina genómica.

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

La División de Investigación Biomédica es el área operativa donde se realiza la investigación básica y traslacional del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE que, debido a la estructura organizacional única de este Centro Médico, permite el intercambio académico y científico con diversas instituciones educativas: Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) para cursos de posgrado en especialidades médicas y el Instituto Politécnico Nacional a través de la Maestría en Ciencias de la Salud, con sede en este hospital. Los investigadores adscritos a la División y los colaboradores de otras áreas del hospital que contribuyen activamente al desarrollo de proyectos de investigación son especialistas con maestría y doctorado. El personal adscrito a la División participa en la formación de recursos humanos e imparte cursos de metodología de la investigación,

Silvia García¹
José Gutiérrez-Salinas²
Martha Orozco-Quiyono²
Paul Mondragón-Terán²
Agustín Coronel-Pérez²
Guillermo García-Castillo³
Leticia Cortés-Espinosa⁴
Juan Antonio Suárez-Cuenca⁴
Luz Berenice López-Hernández²

¹ Coordinación de Investigación.

² División de Investigación Biomédica.

³ Laboratorio de Histocompatibilidad.

⁴ División de Investigación Clínica.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE,
México, D.F.

Correspondencia: Dra. Silvia García
rolasil@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

García S, Gutiérrez-Salinas J, Orozco-Quiyono M, Mondragón-Terán P, Coronel-Pérez A, García-Castillo G y col. Contribuciones de la División de Investigación Biomédica al desarrollo de la Medicina genómica en el ISSSTE. Rev Esp Med Quir 2015;20:362-366.

bioética y otros temas de actualidad que fomentan la educación continua y la actualización del conocimiento para la comunidad médica del Instituto. La División de Investigación Biomédica cuenta con laboratorios independientes y áreas con equipamiento común que permiten generar una amplia variedad de trabajos de investigación, entre ellos en Medicina genómica.

PANORAMA ACTUAL DE LA MEDICINA GENÓMICA

El conocimiento derivado del estudio del genoma humano ha revolucionado la manera en la que se practica la medicina actual. La medicina genómica, definida como el “uso sistemático de la información derivada del genoma (de los seres humanos y otros organismos) y sus derivados (ARN, proteínas y metabolitos) para orientar la toma de decisiones médicas”, tiene como objetivo identificar riesgos de inicio de padecimientos, individualizar la práctica médica, predictiva y preventiva, con base en el conocimiento de los factores de riesgo genético de un individuo. A partir del 2004 México comenzó a incursionar en la investigación formal para el desarrollo de la Medicina genómica. Se creó el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) con el propósito de desarrollar la genética y medicina genómica en nuestro país. Las estrategias para lograrlo fueron: 1) Crear un diseño innovador de organización: el Sistema del INMEGEN; 2) Establecer la infraestructura inicial; 3) Establecer alianzas estratégicas para el desarrollo de la Medicina genómica en todo el país; 4) Realizar investigación científica de alta calidad en Medicina genómica; 5) Aplicar la tecnología genómica a los problemas de salud comunes; 6) Alcanzar la excelencia en los programas de enseñanza y capacitación; 7) Apoyar la investigación científica y los programas académicos; 8) Acatar los principios éticos, sociales y legales e investigar estos temas y 9) Lograr que conocimiento científico se refleje en bienes y servicios.² El ISSSTE no podía quedarse

atrás en esta nueva forma de encaminar a la medicina convencional hacia la medicina personalizada valiéndose de las herramientas de la genómica y biología molecular, por eso en 2005 se crearon Unidades de Medicina genómica en tres hospitales regionales y en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, que interactúan con otras áreas hospitalarias para generar trabajos de investigación interdisciplinarios que se reflejen en la atención al derechohabiente.

CONTRIBUCIONES DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA AL DESARROLLO DE LA MEDICINA GENÓMICA

La Medicina genómica abarca diversas áreas de estudio sin perder de vista que el conocimiento de nuestro ADN, los mecanismos de regulación genética y epigenética, así como las implicaciones que esto implica deben favorecer al conocimiento y transformarse en beneficios para los pacientes. Ésta es la visión de la Medicina traslacional, el trasladar a la clínica los descubrimientos generados por la investigación básica y, conforme este proceso sea más expedito, la sociedad podrá experimentar en su vida cotidiana los beneficios que emanan del quehacer científico de una forma más tangible y cercana.¹ En este sentido la División de Investigación Biomédica representa al ISSSTE ante el “nodo mexicano del varioma humano”, que es la plataforma electrónica destinada a albergar las variaciones genéticas derivadas de la investigación genómica en México.³ En el Cuadro 1 se incluyen las principales contribuciones vinculadas con el desarrollo de la Medicina genómica generadas por la División de Investigación Biomédica.

PERSPECTIVAS Y ACCIONES PARA EL DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN A MEDIANO Y LARGO PLAZO

Algunas de las áreas en las que es necesario concentrar esfuerzos focalizados para lograr un crecimiento sostenido en torno al desarrollo

Cuadro 1. Principales contribuciones de la División de Investigación Biomédica al desarrollo de la Medicina genómica
(Continúa en la siguiente página)

Área de la Medicina genómica	Contribución	Referencia
Farmacogenética	Perfil mutacional de pacientes mexicanos con distrofia muscular Duchenne que permite determinar los mejores "blancos terapéuticos" para terapia génica de salto de exón. La distrofia muscular Duchenne es una enfermedad genética que causa discapacidad infantil y se debe a la ausencia de una proteína muscular producida por el gen DMD. La terapia génica denominada "salto de exón" promueve la restauración de la expresión de esta proteína a través del restablecimiento del marco de lectura. Esta estrategia depende de la detección de mutaciones y es por eso que el perfil mutacional de nuestra población era de particular relevancia para incursionar en la medicina personalizada.	Comparison of mutation profiles in the Duchenne muscular dystrophy gene among populations: implications for potential molecular therapies. López-Hernández LB, et al Int J Mol Sci 2015;16(3):5334-46.
Genómica y ambiente	La fluorosis, causada por una ingesta de fluoruros, se caracteriza por alteraciones al sistema musculoesquelético y nervioso. A nivel celular, la intoxicación con fluoruro puede producir alteraciones como inhibición de la glucólisis, alteración de receptores membranales, alteraciones en el balance energético total, ruptura del ADN e inducción de apoptosis. Se ha postulado que la apoptosis inducida por un exceso en la ingesta de fluoruro es producida en parte por un fenómeno asociado a la producción de radicales libres derivados del oxígeno quienes, al ser moléculas altamente reactivas, pueden inducir alteraciones a las biomoléculas como son las proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos (ADN y ARN). Además, la fluorosis puede ocasionar la expresión de las caspasas (que son los efectores últimos de la apoptosis); así como de la proteína bcl-2 (proteína activada durante la apoptosis), y se piensa que es un fenómeno mediado por la producción de radicales libres derivados tanto del oxígeno como del nitrógeno.	In vitro effect of sodium fluoride on malondialdehyde concentration and on superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in human erythrocytes. Gutiérrez-Salinas J, et al. Scientific World Journal 2013.
Oncogenética	El cáncer es uno de los padecimientos complejos que más afectan a la humanidad. El estudio de los genes BRCA 1 y BRCA2 ha sido uno de los más grandes éxitos de la medicina genómica preventiva ya que el asesoramiento genético es crucial para pacientes con cáncer hereditario con mutaciones en estos genes y otros que a lo largo de estos años se han ido descubriendo.	Actualmente el laboratorio de oncogenética de la División de Investigación Biomédica realiza proyectos vinculados con cáncer tanto esporádico como hereditario y los posibles marcadores moleculares que sean predictivos y pronósticos con especial atención a casos con síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH)
Genética de poblaciones, variantes genéticas de susceptibilidad a hipertensión esencial	El polimorfismo rs13306560 del gen MTHFR se asocia con hipertensión esencial en mestizos mexicanos, se analizó una cohorte de niños y una de adultos con hipertensión esencial y mediante una prueba funcional en células de endotelio y músculo liso se comprobó que existen alteraciones en la actividad del promotor derivadas de este cambio en el ADN. Este estudio sienta las bases para detectar aquellos individuos que tienen este cambio en el ADN pues puede ser que desarrollen hipertensión arterial debido a la predisposición genética que presentan.	Functional Polymorphism rs13306560 of the MTHFR Gene Is Associated With Essential Hypertension in a Mexican-Mestizo Population. Pérez-Razo JC et al Circ Cardiovasc Genet 2015;8(4):603-9.

Cuadro 1. Principales contribuciones de la División de Investigación Biomédica al desarrollo de la Medicina genómica (Continuación)

Área de la Medicina genómica	Contribución	Referencia
Genética de poblaciones. Variantes asociadas con el desarrollo de preeclampsia y osteoporosis	Preeclampsia y osteoporosis son dos enfermedades complejas que afectan significativamente a la mujer en diferentes etapas de la vida; se denominan complejas porque existen muchos genes que interactúan con el ambiente para su desarrollo. El polimorfismo rs9340799 del gen ESR1 (receptor de estrógenos) se asoció significativamente con la densidad mineral ósea.	Relation of the estrogen receptor and vitamin D receptor polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal Mexican-mestizo women. Rojano-Mejía D et al. Gene 2014;537(1):10-4.
Genética de poblaciones. Variantes asociadas con el desarrollo de cáncer de mama	El cáncer de mama esporádico es una de las enfermedades más devastadoras de la actualidad. Variantes alélicas en genes vinculados con la reparación del ADN, como los genes ERCC 1 y ERCC2 se han asociado con el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Nuestro grupo encontró que el polimorfismo rs1799793 se asoció con cáncer de mama esporádico. Aunque se requieren de estudios confirmatorios con un mayor número de individuos, es posible concluir que el estudio de la variación genética es crucial para establecer medidas preventivas haciendo uso de las herramientas de la Medicina genómica.	Analysis of ERCC1 and ERCC2 gene variants in osteosarcoma, colorectal and breast cancer. Gómez-Díaz B, et al. Oncol Lett 2015;9(4):1657-1661.
Genética de poblaciones. Enfermedades neurodegenerativas	Los genes PARK han sido ampliamente estudiados en otras poblaciones, reciben este nombre porque son genes vinculados al desarrollo de la enfermedad de Parkinson; trastorno neurodegenerativo que produce alteraciones del movimiento y discapacidad. Nuestro grupo analizó 6 de los genes PARK y encontró que las alteraciones en el número de copias en el gen PARK2 (PARKINA) son un factor de riesgo para el desarrollo de esa enfermedad.	Low prevalence of most frequent pathogenic variants of six PARK genes in sporadic Parkinson's disease. García S et al. Folia Neuropathol 2014;52(1):22-9.

de la investigación biomédica vinculada con la medicina genómica son: 1) Farmacogenética: puesto que los estudios efectuados en el Instituto son incipientes es necesario fomentar la participación de otras áreas hospitalarias para lograr un crecimiento significativo; 2) Metagenómica: es un área de conocimiento de reciente expansión y la generación de investigaciones en este sentido sería enriquecedora; 3) Diagnóstico genético prenatal y preimplantacional no invasivo: hoy día es posible detectar mutaciones y anomalías genéticas en un feto en el suero materno, sin la necesidad de realizar biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis. En el Instituto existen grandes áreas que podrían beneficiarse de investigaciones traslacionales recurriendo a las nuevas tecnologías no invasivas.⁴

Los pasos iniciales hacia el desarrollo de la Medicina genómica ya se dieron; sin embargo, es necesario definir estrategias y planes de acción factibles encaminados a consolidar las líneas de investigación y logros alcanzados para crecer y diversificar los esfuerzos hacia otras áreas de impacto potencial. En el Cuadro 2 se plantean las acciones propuestas para tales fines.

CONCLUSIONES

El desarrollo de la Medicina genómica requiere un esfuerzo multidisciplinario y gran cohesión entre profesionales de la salud, la participación activa de la sociedad civil y miembros de la comunidad educativa, porque no puede importarse o subrogarse: está en nuestro ADN como

Cuadro 2. Acciones encaminadas a la consolidación y crecimiento de la División de Investigación Biomédica

Acción	Área del conocimiento	Impacto
Capacitación de investigadores adscritos y alumnos en el área de análisis de datos y herramientas electrónicas	Bioinformática	Actualmente el uso de la tecnología biomédica implica la utilización de grandes cantidades de datos que deben ser manejados por los investigadores de una manera rápida. La formación básica en bioinformática es crucial, en los próximos años "BIG DATA" y "CLOUD COMPUTING" serán más comunes en las actividades científicas y será necesario capacitar al personal para ello.
Vinculación con la sociedad civil y la academia	Medicina traslacional	Sin duda uno de los objetivos cruciales a considerar en el mediano plazo es "trasladar" los conocimientos generados por las investigaciones realizadas en la División en beneficios para los derechohabientes. En este sentido es necesario contar con una estrecha interacción con miembros de asociaciones civiles y representantes de universidades e instituciones educativas para realizar mesas de trabajo con el objetivo de unir esfuerzos y lograr la asimilación del conocimiento y difusión de prácticas médicas basadas en evidencia científica.
Formalización del trabajo científico	Gestión en políticas de salud	Para lograr los objetivos planteados es necesario que la labor científica sea reconocida y remunerada como tal. El ISSSTE, a diferencia de los Institutos Nacionales de Salud y el Instituto Mexicano del Seguro Social, no cuenta con un "perfil de investigador", lo cual pone en franca desventaja el desarrollo de la investigación en el ISSSTE. Sin embargo nuestras investigaciones respaldan con resultados la calidad del quehacer científico. Sin duda el desarrollo de la ciencia y tecnología dentro del Instituto se consolidarían a través de un perfil laboral que dignifique la labor de nuestros trabajadores.

humanos en la continua búsqueda de mejoras en la práctica médica. La medicina genómica la hacemos todos.

REFERENCIAS

1. Ioannidis JP. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine. *J Transl Med* 2004;2(1):5.
2. Jimenez-Sanchez G, Silva-Zolezzi I, et al. Genomic medicine in Mexico: initial steps and the road ahead. *Genome Res* 2008;18:1191-1198.
3. Patrinos GP, Smith TD, et al. Human Variome Project country nodes: documenting genetic information within a country. *Hum Mutat* 2012;33:1513-1519.
4. Ritchie MD, Andrade M, et al. The foundation of precision medicine: integration of electronic health records with genomics through basic, clinical, and translational research. *Front Genet* 2015;6:104.
5. Tekola-Ayele, F. and C. N. Rotimi. Translational Genomics in Low- and Middle-Income Countries: Opportunities and Challenges." *Public Health Genomics* 2015;18:242-247.