
EDITORIAL

Oportunidades de secuenciación de exoma para la genética clínica.

Exome sequencing opportunities for clinical genetics.

Araceli Lantigua Cruz.

En el año 2009 se realizó la secuenciación del exoma completo de una pareja con recurrencia de síndrome Miller.¹ La enfermedad en la primera hija de esta pareja fue caracterizada clínicamente por defectos faciales, de manos y pies y de los párpados inferiores.² Hasta ese momento se especulaba sobre posible transmisión autosómica recesiva de este síndrome,³ pero la falta de recurrencia no excluía, para los médicos de asistencia de la pareja, una mutación dominante con una posibilidad de recurrencia menor de un individuo afectado por cada un millón de nacimientos y con ese análisis la pareja fue asesorada después de su primera hija afectada.

El riesgo empírico, basado en la frecuencia de la enfermedad, no pasa de ser un riesgo probabilístico a cuyo fracaso se exponen los asesores genéticos, al no contarse con la evidencia de un patrón mendeliano específico de herencia, aun teniendo presente la posibilidad de un mosaicismo de la línea celular germinal.

Esta familia, en la que se reportó la recurrencia de otro niño con igual síndrome, fue la primera en el mundo a la que se le realizó la secuenciación de todo el exoma y sus resultados fueron publicados en noviembre de 2009 on line y posteriormente en Nature Genetics en el 2010. Este mismo grupo de investigadores trabajó previamente con éxito en la captura y secuenciación del exoma de 12 genomas de humanos.⁴ Sus resultados proporcionaron una oportunidad menos costosa y confiable de esta tecnología molecular para los propósitos de tratamientos y prevención de la genética clínica.

Con el estudio de todo el exoma de los cuatro miembros de la familia se determinó que el gen, cuya mutación se expresa como el síndrome Miller, codifica para una proteína involucrada en la síntesis de nucleótidos (NHODH) y reveló una nueva acción del metabolismo para la piridina en el desarrollo del cráneo, la cara y las extremidades, y la función de la proteína como enzima dihidroorotato deshidrogenasa.⁴ Finalmente, se identificó que la mutación se expresa en el genotipo homocigótico, por tanto el síndrome Miller tiene una herencia autosómica recesiva, con riesgo de recurrencia alto, del 25 %.

Adicional a toda esta información los científicos identificaron una segunda mutación recesiva en el gen DNAH5. Este gen codifica una cadena pesada de dineína que se encuentra en los cilios y mutado es causa de disquinesia ciliar primaria, que afecta el desarrollo de los pulmones y produce

Doctora en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

diversos síntomas pulmonares. En esta familia ambos hijos tenían historia de neumonías recurrentes, bronquiectasias y enfermedades pulmonar obstructiva crónica, síntomas que no se describen en los pacientes con síndrome Miller previamente reportados y por lo cual recibían tratamiento como si tuvieran fibrosis quística.⁴

El genoma de esta misma familia fue estudiada posteriormente a fin de identificar eventos recombinantes entre las dos mutaciones encontradas y polimorfismos SNPs específicos. El análisis genómico familiar permitió definir que la secuenciación de todo el genoma tiene un poder de certeza de identificación de recombinación de un 99,999 %.⁵

Este nuevo conocimiento constituye una fuerte herramienta con fines preventivos ya que permite identificar ligamiento entre el locus comprometido con la mutación en estudio y marcadores en las regiones adyacentes, en pequeñas familias con enfermedades genéticas de muy baja frecuencia.

El costo de la tecnología empleada en la secuenciación de todo el genoma va disminuyendo y al propio tiempo se incrementa la rapidez de análisis de los resultados. Secuenciar todo el genoma para la identificación de una enfermedad poco frecuente en una persona, cuesta ahora 7 500 dólares (EUA), pero para diversos tipos de cáncer se incrementa a 10 000 dólares, ya que se requiere de la secuenciación del genoma de la persona y del genoma de la célula tumoral.¹

La captura y secuenciación del exoma humano ofrece nuevas oportunidades técnicas al analizar solo el 1 % del genoma que contiene información para codificación de proteínas; ha demostrado su eficiencia, en esfuerzos técnicos y costos, para la identificación de mutaciones mendelianas, en especial aquellas que se presentan con muy baja frecuencia y por tanto existe pocas posibilidades de empleo de métodos moleculares indirectos.⁴ Por otra parte, el fenómeno de epistasia, postulado a partir de análisis matemáticos de la segregación y la detección de nuevos fenotipos con expresión monogénica, ahora se hace más comprensible con esta novedosa tecnología que permite identificar y relacionar más de una mutación en exones de diferentes loci, la función de la proteína, la fisiopatología provocada por la mutación y las interrelaciones digénica, oligogénica o poligénica del loci con alelos mutados o polimorfismos, en la expresión variable intrafamiliar o entre familias con enfermedades genéticas monogénicas.⁶

El genoma completo tiene 6 000 millones de nucleótidos, 1.63 millones de variantes de un solo nucleótido, 9 531 variantes que codifican proteínas, 4 605 variantes que cambian a un aminoácido por otro, 77 variantes raras que pueden estar relacionadas con enfermedades poco frecuentes.¹ Pero estos conocimientos varían con gran rapidez. Ya se encuentra en ejecución un nuevo proyecto para hacer más efectivo el estudio de las mutaciones en cáncer utilizando el estudio del transcriptoma y otros métodos de secuenciación.⁷

Esta evolución continua de la genética y su impacto en la medicina genómica constituyen un verdadero reto para las necesidades educativas y competitivas de los profesionales de la salud, que requieren para su práctica profesional de una integración armónica en la atención de las personas afectadas y

objetivos preventivos a los que se aspire, y para lograrlo, ha de conducirse inteligentemente el diseño del aprendizaje de los contenidos y conceptos de la genética médica en los currículos de todos los profesionales involucrados en el sistema de salud y de educación.

El artículo de Heather Skirton y colaboradores⁸ expone un excelente cuadro de identificación de competencias necesarias en la labor integrada de los profesionales de la salud para lograr una excelencia en la atención a pacientes con enfermedades genéticas o en la integración necesaria para políticas individuales, familiares o sociales de carácter preventivo.

Si se tiene en cuenta que el 20 % de las enfermedades genéticas requieren de hospitalizaciones pediátricas, que el 75 % de las mutaciones que expresan enfermedades genéticas son multisistémicas y la complejidad en el análisis y comprensión de los resultados de estos estudios genómicos, es posible identificar rápidamente la necesidad de los conocimientos sobre biología celular y molecular y de la genética general, humana, médica y clínica, para los profesionales de las ciencias médicas y asesores genéticos, que tendrán un protagonismo de primera línea en la atención de los niños y familias afectadas.

Para las autoridades de salud que realizan un esfuerzo para hacer eficiente, oportuna, justa y con equidad sustentable la atención a estos enfermos, no debe perderse de vista mantener las inversiones, con visión de futuro, en la actualización de los especialistas e investigadores sobre los aspectos relacionados con la medicina genómica y la informática, y apoyar y motivar el desarrollo de programas académicos tales como diplomados, maestrías, entrenamientos y otras actualizaciones sobre la genética médica. Sin dudas, este enfoque docente permitirá disponer de profesionales preparados para asumir los retos asistenciales, científicos y éticos actuales en los tres niveles de atención y en los tres niveles de prevención, y muy en especial, en el nivel primario de salud.

Cuba tiene hoy en el mundo una posición privilegiada en cuanto a profesionales de la salud con conocimientos sobre genética médica y asesoramiento genético, el reto está en, no solo mantenerla, sino tener la visión de inversión para el futuro inmediato que este tipo de actualización y ampliación de estos conocimientos requiere, en la calificación y recalificación de los profesionales de la salud cubanos comprometidos en la asistencia, docencia e investigación y que tiene un objetivo común, brindar un servicio médico actualizado y de excelencia.

Referencias bibliográficas

1. Maher B. Genomes on prescription. *Nature*. 2011;478: 22-24.
2. Jones, K L. Smiht. *Patrones reconocibles de malformaciones humanas*. Sexta Edición. Madrid: ELSEVIER; 2007: 286-287.
3. Ogilvy-Stuast AL, Parsons AC. Miller syndrome (postaxial acrofacial dysostosis): Further evidence for autosomal recessive inheritance and expansion of the phenotype. *J Med Genet*. 1991;28: 693-700.

4. Ng SB, Buckingham KJ, Choli Lee, Abigail W Bigam, Holly K Tabor, Karin M Dent, Chad D Huff, Paul T Shannon, Ethylin Wang Jabs, Deborah A Nickerson, Jay Shendure and Michael J Bamshad. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nature Genet.* 2010;42: 30-35.
5. Roach JC, Glusman G, Smit AFA. Huff CD, Hubley R, Shannon PT, Rowen L, Pant KP, Goodman N, Bamshad, M, Shendure J, Drmanac R, Jorde LB, Hood L, Galas DJ. Analysis of Genetic Inheritance in a Family Quartet by Whole-Genome Sequencing. *Science* 2010; 328:636-639.
6. Boyadjiev SA, Kim S-D, Hata A, Haldeman-Englert C, Zackat EH, Naydeman C, Hamamoto S, Schekman BW , Kim J. Crabio-lenticulo-sutural dysplasia associated wick defects in collagen secretion. *Clin Genet.* 2011;80:169-176.
7. Welch JS, Westervelt P, Ding L, Larson DE, Klco JM, Kulkarni S, Wallis SJ, Chen K, Payton JE, Fulton RS, Veizer J, Schmidt H, Vickery TL, Heath S; Watson MA, Tomasson, MH, Link DC, Graubert TA, DiPersio JF, Mardis ER, Ley TJ, Wilson RK. Use of Whole-Genome Sequencing to Diagnose a Cryptic Fusion Oncogene. *Am Med Assoc.* 2011;305: 1577-1584.
8. Skirton H, Celine Lewis C, Kent A, Coviello DA. Genetic education and the challenge of genomic medicine: development of core competences to support preparation of health professionals in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18:972-977.

Dra. CM. Araceli Lantigua Cruz

