

Genética y genómica en la atención de salud

Silvia Castillo T.

Sección Genética, Departamento de Medicina, HCUCH.

SUMMARY *The adequate use of information on sequences of the genetic material in human and other organisms, as well as technological innovations, will allow significant advances in our understanding of genetically based diseases and, more importantly, how health care is managed. We review the main topics in Genomic Medicine and the skills required in health professionals to apply them. Rare Diseases arise as a health issue in a country with good general indexes like Chile and concerns around one million Chileans at some point in their lives. It emphasizes the importance of sharing data to make progress in knowledge and management, while keeping confidentiality measures. Some preliminary strategies are outlined in Chile to confront Genomic Medicine. The position of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) is presented to the possibilities offered by the development of new technologies such as genomic editing.*

Fecha recepción: mayo 2017 | Fecha aceptación: agosto 2017

INTRODUCCIÓN

Genética y genoma

La genética es la ciencia que estudia la variación en los caracteres biológicos y cómo ellos se heredan a la descendencia: un examen genético evalúa uno o pocos genes. En tanto, la genómica es la disciplina que se ocupa de estudiar el conjunto de la información genética: un examen genómico evalúa muchos o todos los genes. Los humanos tenemos 20 mil genes codificantes de proteínas y 3 mil millones de pares de bases de nucleótidos en cada núcleo.

Las personas no relacionadas por parentesco se diferencian genéticamente en 3,2 millones de bases (0,01% de los 3 mil millones): en esa diferencia reside la información individual sobre la predisposición a enfermedades.

El 96% de nuestros genes también los tienen los chimpancés, la especie más cercana. Con el 4% de diferencia logramos erguirnos, hablar, crear y tener pensamiento lógico.

La promesa de la genómica respecto a mantener la salud, facilitar el diagnóstico y curar o mitigar la enfermedad, dependerá de la traslación adecuada

de la ciencia genómica a la clínica. La utilización de la genómica es preliminar aún para manejar pacientes con determinados cánceres; está aumentando en los diagnósticos y tratamientos y esta tendencia probablemente se extenderá a otras áreas de la práctica médica (Tabla 1). Dadas las reducciones sustanciales en el costo del secuenciamiento del genoma y la creciente relevancia de la información genómica en la práctica de la medicina, es importante subsanar los obstáculos para incorporar estos descubrimientos genómicos al campo clínico.

Educación médica y genómica

Debiera mejorarse el conocimiento sobre genómica de los profesionales de la salud, de forma tal que logren competencias como:

1. Elaborar la historia familiar para obtener y documentar información relevante para el paciente. Conocer los patrones básicos de la herencia mendeliana (o monogénica) y diferenciarla de la herencia multifactorial (o enfermedades comunes), considerando el respeto a la privacidad del paciente y realizando derivaciones a especialistas apropiados según los antecedentes recopilados.
2. Saber indicar exámenes genómicos para guiar el manejo del paciente. Discutir los beneficios, los riesgos y las alternativas para él y su familia. Conocer las implicancias en la confidencialidad de anotar los resultados en la ficha clínica. Discutir la posibilidad de hallazgos incidentales. Prever las implicancias psicológicas, los costos y cobertura: ordenar, interpretar y comunicar los resultados. Realizar derivaciones a especialistas apropiados según los resultados.
3. Conocer sobre tratamientos basados en estudios genómicos. Utilizar esta información para tomar decisiones terapéuticas. Elaborar un plan de manejo *ad hoc*, considerando respuestas alteradas a los medicamentos. Realizar reevaluaciones periódicas.
4. En genómica somática usar información genómica para guiar el diagnóstico y manejo del cáncer y otras enfermedades que involucren cambios genéticos somáticos localizados. Facilitar la realización de exámenes genómicos de tejidos. Explicar los beneficios y las limitaciones respecto a un diagnóstico más preciso y las implicancias pronósticas. Realizar intervenciones y derivaciones oportunas de acuerdo a los resultados.
5. Conocer sobre información genómica microbiana y usar exámenes genómicos que identifiquen la contribución microbiana a la salud y enfermedad humanas, al igual que los exámenes genómicos que guíen la terapia en enfermedades infecciosas. Explicar la contribución de un microbioma normal a la salud y la enfermedad. Educar a los pacientes sobre la transmisión de agentes microbianos en la comunidad. Comunicar resultados a las autoridades de salud de ser procedente.
6. Identificar las fuentes de información de las enfermedades genéticas gratuitas en la red, como

Tabla 1. Principales áreas de la medicina genómica

Área	Aportes
Enfermedades raras	Fin de la búsqueda diagnóstica
Oncología	Prevención para familias de alto riesgo, mejores diagnósticos, terapias más precisas y efectivas
Farmacogenética	El medicamento justo en la dosis precisa al paciente adecuado
Microbiología	Diagnósticos más rápidos y específicos, terapias más precisas y efectivas
Enfermedades comunes	Mejores diagnósticos y terapias más efectivas

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), GeneReviews y Orphanet.

7. Saber reconocer que poner la información médica y genética a disposición de otros profesionales de la salud, requiere de la previa obtención del consentimiento informado y que deben mantenerse los intereses del paciente como la prioridad primaria^(1,2).

Enfermedades raras

Las enfermedades raras (ERs) son un grupo heterogéneo de enfermedades con baja frecuencia, que afectan a 1 de cada 2.000 personas según la Organización Mundial de la Salud. Hay cerca de 7.000 patologías, el 80% sería de origen genético. Otras causas de origen son las infecciosas, inmunológicas, degenerativas u oncológicas.

La mayoría de las ERs son poco conocidas por el personal de salud, lo que origina errores y dificultades en el diagnóstico. Algunas tienen un tratamiento farmacológico específico; los medicamentos “huérfanos” que son terapias exclusivas de alto costo. En Chile existe poca información sobre la frecuencia y la distribución de ERs y la disponible ha sido recolectada por agrupaciones de pacientes.

Las ERs afectan al 7% de la población que equivale a millones de personas en el mundo y son responsables de inmensos gastos en términos de salud física y mental. En Chile se estima un número de afectados en torno al millón de pacientes.

El 95% de los pacientes con ERs no requiere tratamiento, el 3,5% utiliza medicamentos convencionales. Sólo un 1,8% de pacientes con ERs requiere drogas huérfanas (definición de la Unión Europea: aquellas que se destinan a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una ER; al tratamiento de una enfermedad grave o que produzca incapacidades y cuya comercialización resulte poco probable sin me-

didias de estímulo). De ese 1,8% que necesita medicamentos huérfanos, 51% corresponde a drogas oncológicas, 13% a inmunológicas, 12% a las enfermedades neurológicas, 12% a patologías metabólicas y 12% a enfermedades cardiorrespiratorias⁽³⁻⁷⁾.

Existen grandes y generosas alianzas que se ocupan de las ERs, tales como la Organización Nacional de Enfermedades Raras (NORD) y la Genetic Alliance en Estados Unidos, la Organización Europea de ERs (EURORDIS) y Orphanet en Europa, la Fundación Geiser en Argentina y la Federación Chilena de ERs (FECHER) y el Centro de Manejo Integral de Pacientes con Enfermedades Raras (CEMINER) en Chile, las cuales brindan apoyo e información acerca de una condición y de los recursos disponibles para el diagnóstico, protocolos de investigación sobre posibles tratamientos en desarrollo y requisitos para postular. Específicamente en Chile, CEMINER fue creada en 2005 en el Hospital Clínico Universidad de Chile. Es accesible a través de ceminer@hcuch.cl y sus objetivos son ofrecer asistencia en el diagnóstico clínico de pacientes por médicos especializados y calificados, brindar asesoramiento en la recomendación de exámenes o de pruebas de investigación con utilidad diagnóstica e integración del conocimiento genético, ayudar en la interpretación de los resultados de estudios citogenéticos o genéticos moleculares, dar consejo genético a los pacientes y sus familiares, y facilitar el contacto e información sobre agrupaciones de apoyo.

Por otra parte, en 2015 se promulgó en Chile la Ley del Sistema de Protección Financiera para el Diagnóstico y Tratamientos de Alto Costo, conocida como Ley Ricarte Soto (LRS). Esta ley es parte del régimen general de garantías de salud y procura un sistema de salud que brinde una atención adecuada y oportuna y busca alcanzar una cobertura universal en salud. Incorpora plazos de atención y de acceso diagnóstico y tratamientos

que los usuarios podrán exigir a la autoridad. Considera los tratamientos basados en medicamentos, dispositivos médicos y alimentos de alto costo con efectividad probada. En la actualidad hay 14 condiciones incluidas en esta ley⁽⁸⁾.

Cada una de las 7.000 ERs presenta considerable variabilidad clínica. Ninguna es común individualmente. Además muchas enfermedades comunes con influencia genética pueden tener variantes raras asociadas. Una vasta heterogeneidad subyace a la mayoría de las enfermedades genéticas, cuyos efectos están dados por variación genómica que puede afectar su presentación clínica.

Esta diversidad importante asociada a su baja frecuencia, deja claro que ningún laboratorio, centro médico, región o país, tendrá el conocimiento suficiente y necesario para el mejor cuidado requerido. Aún cuando las variantes patogénicas fueran pocas, variantes en otros alelos pudieran contribuir a la variación genómica y manifestaciones clínicas de la enfermedad. Para condiciones genéticas complejas como la fibrosis quística, con más de 1.500 mutaciones diferentes descritas⁽⁹⁾, el 10% de los casos tiene una variante del gen *CFTR* tan rara que está representada en solo una o dos personas en las bases de datos, situación similar en muchas enfermedades genéticas. Los ensayos clínicos sobre nuevos tratamientos pueden ser difíciles por el número de casos con determinadas alteraciones.

Para asegurar que los pacientes reciban su manejo más informado, es necesario e importante poder compartir los datos de laboratorio y clínicos de los individuos que se han sometido a exámenes genómicos. Esta iniciativa se preconiza desde el mundo desarrollado, dado que otros pacientes pudieran beneficiarse de este conocimiento ampliamente disponible.

Es importante la comprensión de los riesgos asociados con resultados de los exámenes genéticos que posicionan a individuos asintomáticos/presintomáticos en alto riesgo de desarrollar una enfermedad genética.

Compartir datos constituirá un recurso para los laboratorios para interpretar resultados de exámenes y su validez clínica, para desarrollar nuevos exámenes y plataformas. Contribuir a las bases de datos clínicos públicos significa asimismo reconocer que la información sobre enfermedades genéticas es densa y se está acumulando rápidamente, que las ciencias de la información están empoderando la utilización de los *big data*.

La comunicación de casos podría ser casi en tiempo real y compartir información clínica y de investigación permitiría mayores avances en el conocimiento, por lo cual se están gestionando políticas para compartir datos genómicos que empoderarán a los manufactureros de marcadores y drogas en el extranjero para que desarrollen exámenes y tratamientos para pacientes.

Las potencialidades son el poder describir atributos clínicos claves del fenotipo de aquellos con enfermedades genéticas y así establecer una asociación con poder cualitativo entre las enfermedades genéticas y los genes causantes subyacentes⁽¹⁰⁾.

Desarrollo de genética y genómica en salud

Propuesta de la Sociedad de Genética de Chile: desde agosto de 2015 trabaja una comisión de genómica (con genetistas básicos, clínicos y de laboratorio) para proponer un plan en el Ministerio de Salud que permita la implementación de medidas que puedan beneficiar a la población. Los temas son:

1. Atención en salud: mejorar las capacidades del sistema para atenciones genéticas y el acceso a

diagnósticos y tratamientos. Se plantea una extensión del programa de formación en genética clínica, utilizar telegenética como interconsulta a lo largo de Chile, revisar aspectos genéticos que faltarían en las guías de Garantías Explícitas en Salud (GES) y Ley Ricarte Soto (LRS) y participar en el Plan Nacional de Cáncer.

2. Investigación: generar conocimiento local en medicina genómica para mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento para la población chilena.
3. Regulación: desarrollar un marco regulatorio para la medicina genómica, protegiendo los intereses de personas y comunidades.
4. Educación y participación ciudadana: educar a la población sobre genética y genómica y su impacto en salud.
5. Cooperación internacional: generar y fortalecer vínculos de colaboración con otros países para el desarrollo de la medicina, tanto a nivel latinoamericano como global.

Rol del genetista clínico

Los genetistas médicos proveen diagnóstico; consejo genético (proceso de comunicación que trata de la ocurrencia o riesgo de recurrencia de una enfermedad genética en la familia, basado en un diagnóstico, la discusión de las opciones disponibles y colaborar con el contacto y apoyo) y manejo y tratamiento para individuos y familias afectados

por enfermedades genéticas. Estas enfermedades son debidas a variaciones genéticas que pueden ir desde ganancia o pérdida de cromosomas enteros hasta a alteraciones que involucran sólo un par de bases de ADN. Las opciones de manejo incluyen guías anticipatorias, vigilancia de complicaciones, cirugías, manejo dietario, medicaciones, y, en instancias recientes, terapia de reemplazo génico. En clínica genética se examinan pacientes con alteraciones cromosómicas que causan defectos congénitos y pueden ser sospechados prenatalmente, pacientes con retardo mental y/o con problemas reproductivos. También se evalúan pacientes con trastornos monogénicos como displasias esqueléticas, distrofias musculares, cuadros neurodegenerativos, síndrome de Marfan. Consultan asimismo pacientes con sospecha de ser portadores de una forma de cáncer familiar o con síndromes que aumentan la probabilidad de tener cáncer, como cáncer colorectal y neurofibromatosis; pacientes con anomalías congénitas que pueden tener un componente genético como fisura labiopalatina o cardiopatías congénitas; niños con trastornos del comportamiento, del lenguaje o del aprendizaje y progresivamente pacientes afectados por enfermedades comunes con un mayor riesgo genético como enfermedad coronaria o diabetes. El progreso en estas áreas ha traído bienestar, esperanza y alivio a muchos pacientes y familias que viven con condiciones genéticas, algunas de las cuales tienen efectos devastadores en la salud y la calidad de vida⁽¹¹⁻¹⁶⁾. (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Indicaciones de derivación relacionadas a genómica

- Colaboración y guía sobre la recolección y envío apropiados de las muestras para estudios genéticos moleculares
- Interpretación de los resultados y reconocimiento de los diversos estados de los hallazgos como patogénicos, probablemente patogénicos, de significado incierto (VUS) y benignos
- Conocimiento de los tratamientos basados en los resultados genómicos. Utilizar esta información para tomar decisiones terapéuticas. Consideración de las posibles implicancias para familiares.
- Consulta sobre los protocolos de investigación atinentes en desarrollo y con los recursos en línea de organizaciones confiables

Edición genómica

Debido a que las causas subyacentes de estas condiciones pueden ser cambios en la estructura de un gen o una región en el genoma, una pregunta que surge es si es posible alterar el código genético en un individuo afectado para aliviar la enfermedad. En principio, esto podría ser realizado en células somáticas para restaurar la función en el tejido comprometido o podría llevarse a cabo en el embrión, tanto para tratar al individuo como para remover la variante de la línea germinal. Hasta recientemente, este tipo de enfoque estaba técnicamente fuera de alcance, pero con la llegada de la posibilidad de edición genómica, especialmente CRISPR/Cas9, se está volviendo paulatinamente factible. Descrita en Japón por Ishino en 1987, en el año 2000 se hicieron experiencias en eucariotes y en 2015 Huang en China hizo la edición en cigotos humanos. CRISPR/Cas9 es un sistema de nucleasa guiada por ARN de origen bacteriano que puede ser arreglado para dirigirse a una secuencia específica en el genoma donde la proteína Cas9 causa un corte preciso en la doble hebra del ADN. La reparación subsecuente del ADN por la maquinaria celular resulta ya sea en una reparación imprecisa por la reunión no homóloga de los extremos o por una reparación precisa homóloga dirigida por un templado.

La edición genómica es un área de cambio tecnológico muy rápido. Así, lo que hoy no es posible, podría convertirse en realidad en un futuro muy cercano.

Como consecuencia, el American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), hizo los siguientes planteamientos sobre la potencial aplicación clínica de la edición genómica en seres humanos:

1. ACMG aplaude la investigación en las tecnologías de edición del genoma para desarrollar

modelos de enfermedades y estudiar los mecanismos de la enfermedad, pero antes de su aplicación clínica deben superarse los efectos colaterales o no específicos.

2. La aplicación de las tecnologías de edición del genoma para modificar variantes patogénicas en células somáticas genera expectativas en el tratamiento de individuos con enfermedades debidas a variantes en un gen que afectan primariamente determinados tejidos, como el hígado o la sangre. Al igual que cualquier intervención clínica nueva, la aplicación clínica de la tecnología de edición del genoma requerirá estricta revisión médica y genética. Entre las preocupaciones que deben considerarse está la necesidad de asegurar que:
 - a. La variante patogénica subyacente ha sido corregida a una forma que no sea patogénica.
 - b. No se han introducido otras variaciones genéticas en el proceso de edición de la variante patogénica.
 - c. Las células que han sido editadas no han adquirido otras variantes genéticas como parte del proceso de tratamiento, por ejemplo, durante el cultivo celular.
 - d. Las células tratadas no tienen marcas epigenéticas que resultarán en función anormal si se transplantan de nuevo en el individuo. (Epigenética es la modificación funcional hereditaria del ADN que no involucra una alteración de la secuencia. Está dada por factores moleculares y procesos en el ADN que regulan la actividad genómica independientemente de la secuencia del ADN. Este genoma dinámico se contrapone al dogma del código genético y refleja una constante interacción entre el ADN y su ambiente).
3. La aplicación de la edición del genoma a nivel del embrión genera numerosas preocupaciones técnicas y éticas, incluyendo:

- a. El riesgo de efectos fuera de objetivo de la edición genómica puede tener consecuencias impredecibles en el embrión y porque está involucrada la línea germinal, también a futuras generaciones. Cualquier potencial efecto adverso podría tener repercusiones de gran alcance y podría tardar años e incluso décadas en ser reconocidos.
- b. Las consecuencias de editar una variante patogénica pueden tener efectos epigenéticos desconocidos que pueden alterar los patrones normales de expresión génica en algunos tejidos.
- c. La decisión sobre cuáles variantes genéticas específicas debieran estar sujetas a requerimientos de edición genómica necesita una mayor discusión a nivel de la sociedad. Algunas variantes asociadas a enfermedades con alta penetración con efectos mayores en la salud y la calidad de vida podrían ser mejores candidatas para edición terapéutica. Es inevitable; sin embargo, que también se considere editar variantes asociadas a fenotipos que no sean completamente penetrantes y cuyos efectos en la calidad de vida sean menos claros. Por último, se puede prever esfuerzos a editar variantes que estén asociadas a rasgos que no produzcan enfermedad o que contribuyan a enfermedades multifactoriales de formas impredecibles.

En vista de estas serias preocupaciones, el directorio de ACMG considera que la edición del genoma en el embrión humano es prematura y debiera estar sujeta a un intenso debate ético y refinamiento de los temas tecnológicos⁽¹⁷⁾.

Medicina genómica: aspectos éticos, legales y sociales

Sobre estos aspectos resultan esenciales de considerar:

- La privacidad y confidencialidad de la información genética
- El impacto psicológico, vulnerabilidad, estigmatización y discriminación
- Los aspectos clínicos y reproductivos
- Las incertezas asociadas a exámenes de genes para susceptibilidades y condiciones complejas
- El acceso diferenciado a las tecnologías genómicas avanzadas por falta de recursos económicos

Es importante la educación a los investigadores y la elaboración de regulación y normas sobre aspectos genómicos ante la posibilidad de generarse un conflicto entre proteger la confidencialidad y la necesidad de identificar casos para facilitar el tratamiento médico y/o la investigación biomédica, para lo cual el consentimiento informado es una herramienta clave de respaldo en toda investigación⁽¹⁸⁾.

En conclusión, la medicina genómica es una disciplina médica emergente que implica el uso de información genómica sobre un individuo como parte de su atención clínica para la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas. Entender la enfermedad a nivel molecular y aumentar nuestra capacidad de aplicar ese conocimiento para mantener a la población saludable y hacer más para ayudar a los enfermos, es la esencia de la medicina genómica.

REFERENCIAS

1. Korf BR, Berry AB, Limson M, Marian AJ, Murray MF, O'Rourke PP *et al.* Framework for development of physician competencies in genomic medicine: report of the Competencies Working Group of the Inter-Society Coordinating Committee for Physician Education in Genomics. *Genetics in Medicine* 2014;16:804-9.
2. Castillo Taucher S. Medical genetics and genomic medicine in Chile: opportunities for improvement. *Mol Genet Genomic Med* 2015;3:243-7.
3. Dossiê de doenças raras e drogas orfãs: entendendo a situação brasileira no contexto global (IMS Health – Junho 2012).
4. Castilla E E, Orioli IM. ECLAMC: the Latin American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet* 2004;7:76-94.
5. Castillo Taucher S. Genetic services in Chile. *Community Genet* 2004;7:121-5.
6. Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, Valiente A, Becerra C, Opazo M *et al.* Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(Suppl 3):S301-6.
7. Nazer J, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Rev Méd Chile* 2011;139:72-8.
8. <http://www.minsal.cl/leyricarte/>
9. https://www.acmg.net/StaticContent/ACT/CF_Mutation_not_R117H.pdf
10. Laboratory and clinical genomic data sharing is crucial to improving genetic health care: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics ACMG Board Genet Med advance online publication, January 5, 2017. doi:10.1038/gim.2016.196
11. Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, Boehm C3, Sobreira N3, Smith JD *et al.* The genetic basis of Mendelian phenotypes: discoveries, challenges, and opportunities. *Am J Hum Genet* 2015;97:199-215.
12. Severin F, Borry P, Cornel MC, Daniels N4, Fellmann F5, Victoria Hodgson S *et al.* Points to consider for prioritizing clinical genetic testing services: a European consensus process oriented at accountability for reasonableness. *Eur J Hum Genet* 2015;23:729-35.
13. Cortes F, Mellado C, Pardo RA, Villarroel LA, Hertrampf E. Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile. *Am J Med Genet* 2012;158A:1885-90.
14. Margarit S B, Alvarado M, Alvarez K, Lay-Son G. Medical genetics and genetic counseling in Chile. *J Genet Couns* 2013;22:869-74.
15. WHO. 2012. Global Health Observatory Data Repository. Retrieved from <http://apps.who.int/ghodata/>
16. Pardo RA, Aracena M, Aravena T, Cares C, Cortés F, Faundes V *et al.* Consenso de la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría sobre las anomalías congénitas de mal pronóstico vital (ACMPV). *Rev Chil Pediatr* 2016;87:422-31.

17. Genome editing in clinical genetics: points to consider—a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics ACMG Board of Directors *Genet Med* advance online publication, January 26, 2017.
18. Hansson MG, Lochmüller H, Riess O, Schaefer F, Orth M, Rubinstein Y *et al.* The risk of re-identification versus the need to identify individuals in rare disease research. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1553-8.

CORRESPONDENCIA



Dra. Silvia Castillo Taucher
Sección Genética, Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia
E-mail: scastill@hcuch.cl
Fono: 562 2978 8513