

El Estado del Arte en Genética Clínica

Ricardo Cruz-Coke

Al inicio del siglo XXI la Genética clínica ocupa una situación privilegiada en el progreso de las ciencias médicas. En efecto, gracias al éxito del desciframiento completo de la secuencia de los nucleótidos del Genoma humano, se han creado las bases para que la medicina pueda diagnosticar, prevenir y tratar las enfermedades desde las fuentes mismas a nivel molecular.

En febrero de 2002, las revistas Nature y Science publicaron los resultados del desciframiento de las secuencias del ADN humano. Se han contabilizado 39 mil genes, de los cuales 26 mil tienen funciones moleculares reconocidas que producen 26 mil proteínas, de las cuales se han identificado 264 inmunoglobulinas, 100 oncogenes, 1543 receptoras de membrana, etc.

Por otra parte el catálogo de fenotipos de Herencia mendeliana en el hombre, han identificado 1500 trastornos clínicos con alteraciones moleculares. La lista de genes mapeados en los cromosomas sube a 9 mil, por lo que una gran cantidad de enfermedades no tienen aún una base molecular conocida. En los próximos años se completarán estos descubrimientos, y la medicina clínica se beneficiará considerablemente.

Con los actuales descubrimientos se han modificado algunos conceptos sobre enfermedades "monogénicas", producidas por una solo gen. En efecto, existen factores epigenéticos que modifican la acción de un gen único, el cual interactúa con otro similar. De este modo, los síntomas y signos de las enfermedades pueden variar en cada paciente. La complejidad de las funciones moleculares aumenta al expresarse en los fenotipos clínicos. Se han definido así las enfermedades de los trastornos complejos, antiguamente denominadas poligénicas.

Se acepta que la mayoría de las enfermedades crónicas del adulto son la culminación de la interacción prolongada entre los genes predisponentes y los factores ambientales o de estilos de vida. Ejemplos son la hipertensión esencial, obesidad, diabetes, cardiopatías y enfermedades neurodegenerativas.

Los factores ambientales y estilos de vida actuando sobre los genes predisponentes, impactan al fenotipo, emergiendo así la enfermedad. En general, los genes predisponentes están conservados en le curso de la evolución y existen en todas las especies. Estos genes "ortólogos" existen en roedores y hasta moscas. Existen homologías entre los cromosomas del hombre y del ratón que tienen los mismos genes ortólogos. Los genes de la obesidad se descubrieron en el ratón y fueron confirmados en le hombre. Se han descubierto unos 60 genes homólogos en le hombre y el ratón que están asociados a enfermedades humanas. Esto no es de extrañar, ya que durante décadas se investigaron los genes de la hipertensión en ratones.

La complejidad de la etiología de estas enfermedades se ilustra con la genética de la enfermedad coronaria. Hay cuatro

enfermedades monogénicas de la hipercolesterolemia que elevan las tasas de lipoproteínas de baja densidad LDL. Este cuarteto de genes elevan el LDL sobre 300 mg/dl y precipitan los infartos del miocardio al ser gatillados por factores precipitantes como el tabaco, alcohol, drogas, tóxicos y contaminantes. Los genes predisponentes actúan en todas las enfermedades neurodegenerativas como el Huntington, Alzheimer, Parkinson, epilepsia y dislexia. Subyacen en estas enfermedades las mutaciones de trinucleótidos en repetición. La influencia de los genes en la conducta humana es probabilística mas que determinística, y el control de estos efectos moleculares podría en el futuro prevenir el desarrollo de estas afecciones.

Finalmente, hay que destacar el desarrollo de la nueva Farmacogenómica, ciencia que estudia el complejo espectro de genes que determinan las conductas, sensibilidades, eficacia y toxicidad de medicamentos específicos. Se están estudiando los mecanismos moleculares de los efectos farmacológicos y los polimorfismos genéticos que gobiernan el metabolismo de las drogas. Los objetivos de la farmacogenómica están orientados a tratar a cada paciente con una droga específica adaptada al perfil del polimorfismo genético de cada individuo.

Referencia:

1. Cruz-Coke, R. Rev. Med. Chile 2001: 129; 1328-1332