

# Sobre la utilidad clínica del diagnóstico genético

## *Genetic diagnosis and its clinical usefulness*

Manuel Hermida-Prieto

*Instituto Universitario de Ciencias de la Salud. Hospital Marítimo de Oza, As Xubias*

Aquellos que sigan las noticias relativas a los avances de la genética tendrán tendencia a mostrarse incrédulos ante los cambios revolucionarios que se anuncian con periodicidad quincenal. La vida en la consulta del clínico no parece haber sufrido grandes revoluciones, ni por la finalización del proyecto genoma, ni por la posibilidad de secuenciar miles de fragmentos de ADN a precios cada vez más bajos. Muchos sostienen que los genes, aunque importantes, pertenecen al ámbito de la investigación básica y que transcurrirán muchos años antes de que el nuevo conocimiento se traduzca en un avance útil en la consulta de los clínicos.

Sin embargo, la genética está con nosotros desde hace mucho tiempo. Todo buen clínico incluye en su anamnesis alguna pregunta sobre los antecedentes familiares de enfermedad que pudiera tener su paciente. Hay pruebas clásicas de cuya utilidad nadie duda: los cariotipos que se realizan de rutina en las amniocentesis, por ejemplo. El gran cambio que ahora está ocurriendo se refiere al tipo y la cantidad de información que puede obtenerse. Hace 5 años la cantidad de información que podía aportar un secuenciador de ADN se medía en miles de pares de bases por día. Hoy, cualquiera de los nuevos sistemas de MPS (massive parallel sequencing) es capaz de generar entre 5 y 10 GB de información en un solo día. Sirva como comparación que la secuencia completa del genoma humano ocupa unos 3,5GB. Quiere esto decir que cualquiera de estas máquinas es capaz de generar el equivalente a 2 o 3 genomas humanos por día. Aunque esto sirve más como reclamo publicitario que como me-

didada real del rendimiento de estos equipos, ya que muchas de las secuencias son redundantes, la cuestión es ¿qué hacemos con tantos datos?

El problema reside en la dificultad para extraer información relevante a partir de la ingente cantidad de datos que son capaces de generar los nuevos sistemas de secuenciación. No se trata ya de un problema tecnológico sino de gestión de la información para convertirla en conocimiento. Es en este punto donde veremos más cambios en los próximos años.

Una dificultad añadida es la gran cantidad de variabilidad genética que puede albergar el genoma de un individuo. Solo a título indicativo, se estima que existen unos 12 millones de SNPs en el genoma humano, más de 1 millón de inserciones o deleciones de entre 1 y 1000 nucleótidos de longitud, unas 500 000 repeticiones en tandem (VNTR, también denominadas mini y microsatélites), y unos 1500 loci donde existen variaciones en el número de copias (CNV: es decir, deleciones o multiplicaciones de segmentos de ADN mayores de 1 kb de longitud).

Además se considera que en más del 20% de los genes existen variaciones somáticas y epigenéticas. Las mutaciones somáticas, aquellas que aparecen en células de tejidos pero que no han sido heredadas, pueden ser responsables de algunos tipos de cáncer. El término epigenética se refiere a los procesos de modificación del ADN (metilación) que pueden afectar a la expresión de los genes. Este tipo de variación está empezando a conocerse, requiere tecnología específica que aún no está

*“parecen existir razones que justifican el escepticismo de algunos sobre la utilidad clínica de los análisis genéticos”*

plenamente desarrollada y pasará algún tiempo antes de que su estudio forme parte de los protocolos de diagnóstico genético habituales. A toda esta variabilidad genética hay que añadir una dificultad adicional: esta información a menudo aparece dispersa en diferentes bases de datos o publicaciones científicas. En algunos casos es redundante y en otros contradictoria. Esto ha provocado la aparición de un nuevo tipo de profesional, a caballo entre la biología y la informática, y al que nos referimos como bioinformático. Se trata de un especialista en tratar mediante software los datos provenientes de los sistemas biológicos con el fin de extraer la información relevante contenida en los mismos.

Por tanto, parecen existir razones que justifican el escepticismo de algunos sobre la utilidad clínica de los análisis genéticos. Quizá en el futuro podamos sacarle partido a todo esto, pero a día de hoy las preguntas que se hace el clínico son las mismas que se ha hecho siempre: ¿qué tiene mi paciente? ¿cuál es su pronóstico? ¿cuál es el mejor tratamiento?

Expondré, para iluminación de los escépticos, tres ejemplos significativos donde la práctica clínica y el enfoque de la enfermedad ya han cambiado con la llegada de la genética: la farmacogenética, la oncología y las nuevas propuestas de gestión conjunta de la información genética y clínica en relación con las cardiopatías familiares.

#### **La farmacogenética**

Es evidente que la variación genética contenida en el genoma es responsable de las diferencias entre individuos. Y entre esas diferencias

se encuentra la diferente respuesta a los fármacos. En algunos casos el grado de evidencia es lo suficientemente alto para afectar a la práctica clínica. A día de hoy existe evidencia probada consistentemente de la relación entre determinados polimorfismos en los genes de los citocromos P450 2D6, P450 2C19 y p450 2C9 y la respuesta a numerosos fármacos psicotrópicos, a antitrombóticos, a antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes orales y un largo etcetera que sobrepasa la centena e principios activos usados habitualmente en el tratamiento de enfermedades.

Incluso la farmacogenética ha cambiado las prácticas y los requerimientos en la investigación preclínica y clínica en el desarrollo de fármacos. Los grandes ensayos clínicos sin un estudio farmacogenómico asociado comienzan a ser una minoría. Ya existen fármacos (por ejemplo el copidogrel) en los que la FDA solicita el estudio genético para discriminar entre pacientes respondedores y no respondedores. Recomiendo la lectura de la excelente revisión sobre el tema de Brockmoller y Tzvetkov<sup>1</sup>.

#### **La oncología**

Hay especialidades que se han transformado en los últimos años con la irrupción de los análisis genéticos: una de ellas es la oncología. El cáncer es una enfermedad genética, heredable o no, pero que en todos los casos implica la desregulación de genes relacionados con los procesos de diferenciación y división celular. Es paradigmático el caso del gen BRCA1. Se sabe que el 80% de las mujeres con antecedentes familiares y poseedoras de una mutación en este gen desarrollarán un cáncer de

*“los ejemplos de estos tres campos ilustran que la Genética es actualmente una prueba complementaria más, y que adecuadamente informada, es de utilidad indiscutible”*

mama. Este es un riesgo mucho mayor que el de la población general donde se estima que solo un 10% de las mujeres sin antecedentes familiares desarrollarán un cáncer de mama. Es evidente el beneficio de estratificar el riesgo en estos casos<sup>2,4</sup>.

### Las cardiopatías familiares

Por último un novedoso enfoque multidisciplinar está permitiendo la aproximación de la genética y la práctica clínica en el caso de las cardiopatías familiares. Según este enfoque la genética se entiende como una prueba complementaria informada, es decir, los resultados de un análisis genético se presentan de forma comprensible con la finalidad de orientación al clínico.

El enfoque multidisciplinar se manifiesta en la participación de informáticos capaces de crear y gestionar bases de bases de datos complejas, documentalistas capaces de recuperar toda la información publicada en la bibliografía mundial, expertos en genética y bioinformática que identifican y catalogan las mutaciones conocidas, los dominios funcionales afectados, y los posibles efectos funcionales de las mismas, y de cardiólogos expertos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Este enfoque permite asociar los aspectos clínicos de la enfermedad en asociación con el background genético específico de los pacientes donde esa mutación ha sido descrita. De este modo, realizando un complejo metanálisis de toda la información disponible –y que es permanentemente actualizada conforme aparecen nuevos datos- es posible tener una indicación de la repercusión clínica que tiene la presencia de una mutación determinada en el genoma de un paciente.

Sólo por citar las utilidades más relevantes que actualmente tiene este enfoque multidisciplinar en el diagnóstico genético de las cardiopatías familiares y en particular en la miocardiopatía hipertrófica, dilatada, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, canalopatías (QT largo y Brugada): es útil para la identificación de la causa específica de la enfermedad en pacientes con diagnóstico clínico establecido, para confirmar el diagnóstico clínico y para el diagnóstico diferencial en casos difíciles, para el diagnóstico preclínico y predictivo en familiares, para la determinación de la causa de muerte súbita, para confirmar un diagnóstico clínico dudoso o el diagnóstico clínico diferencial<sup>5</sup>.

Creo que los ejemplos de estos tres campos ilustran que la Genética es actualmente una prueba complementaria más, y que adecuadamente informada, es de utilidad indiscutible en la práctica clínica.

### Referencias bibliográficas

1. Brockmüller J, Tzvetkov MV. Pharmacogenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:133-57
2. Y Miki, J Swensen, D Shattuck-Eidens, PA Futreal, K Harshman, S Tavtigian, Q Liu, C Cochran, LM Bennett, W Ding et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71
3. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2008; 40: 17-22.
4. T Ripperger, D Gadzicki, A Meindl, B Schlegelberger. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17: 722–731;
5. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2715-26.