

Editorial

En este tercer número de la revista se han recopilado trabajos muy variados en cuanto a su contenido que nos muestran un panorama sobre lo que se está investigando en el área de la salud. Contamos con el trabajo del bioquímico Agustín Torchia, en donde desarrolla una visión de la medicina genómica y sus aplicaciones, comentando las herramientas tecnológicas que permiten conocer las causas moleculares de las enfermedades y las soluciones diagnósticas y terapéuticas que la genómica ofrece en la actualidad. Se analiza cómo impactará el uso de estas tecnologías en el ámbito de la salud pública y cómo se puede implementar la medicina genómica en un hospital público.

En esta oportunidad hemos incorporado un interesante documento sobre las nuevas moléculas que regulan el metabolismo del hierro, en el cual se abre un panorama de los avances del conocimiento de esta disciplina.

Además cuenta con la presentación de un caso clínico sobre las consideraciones diagnósticas del lactante sibilante atípico hendidura laríngea, realizado por especialistas que trabajan en el servicio de pediatría de nuestro hospital.

Agradecemos en esta oportunidad a todos los especialistas que colaboran con nosotros e invitamos a usted a participar en los próximos números de la revista.

LA MEDICINA GENÓMICA: Un nuevo paradigma

Autor: Bioq. Agustín Jorge Torchia — Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce
Docencia e Investigación_torchia.a@gmail.com

Resumen:

El objetivo de este trabajo es dar un panorama de la medicina genómica y sus aplicaciones, las cuales están cambiando los paradigmas de la medicina actual, así como realizar comentarios sobre las herramientas tecnológicas que permiten conocer las causas moleculares de las enfermedades y las soluciones diagnósticas y terapéuticas que la genómica ofrece en la actualidad. Finalmente se analizará el impacto del uso de estas tecnologías en el ámbito de la salud pública y la posibilidad de implementar la medicina genómica en un hospital público.

Introducción:

El paradigma de la medicina basada en la evidencia surgió en el Siglo XX y abarcaba la esfera de los cuidados clínicos y la epidemiología en gran escala, cuestionando la práctica médica basada en la experiencia personal. La misma introdujo un arsenal metodológico para evaluar las investigaciones clínicas y al mismo tiempo promovió la investigación documental. [1]

La aplicación de las nuevas tecnologías a la medicina, como la bioinformática, la biotecnología y la irrupción de la biología molecular, desembocó en la genómica.

El término genómica fue introducido por Roderic en 1986 para designar la secuencia de moléculas que constituyen el material genético de un organismo, y hace referencia no sólo al estudio de los genes, sus funciones y relaciones entre sí, sino también a sus relaciones con el medio ambiente. Se inicia un periodo de transición de la medicina donde el conocimiento genético específico empieza a ser crucial para brindar un cuidado efectivo a la salud de cada individuo. [2]

La convergencia entre la medicina y la genómica ha dado una nueva perspectiva para tratar de explicar la vida, la salud y la enfermedad a partir de la presencia y la regulación de las funciones biológicas que realizan las diferentes entidades moleculares de los organismos vivos.

Las áreas de mayor impacto sobre la salud humana en las que estará implicada la medicina genómica en los próximos años son: el diagnóstico molecular de enfermedades; el desarrollo de fármacos individualizados (farmacogenómica); el desarrollo de vacunas génicas y el uso de las terapias génicas. [3]

El Genoma Humano y una nueva era en la práctica médica

El 25 de abril de 2003 en coincidencia con el 50 aniversario del descubrimiento de la estructura del ADN por James Watson y Francis Crick, se dio a conocer la secuencia completa del Genoma Humano.

Hoy sabemos que nuestro genoma contiene 3200 millones de pares de bases. Estas son las bases nitrogenadas que forman los nucleótidos de la estructura molecular del ADN.

Existen dos tipos de ácidos nucleicos: el ADN y el ácido ribonucleico (ARN). Gran parte de la información del ADN se encuentra formando los genes. Un gen consta de un promotor (que regula la expresión del gen), de exones (que contienen la información necesaria para codificar la proteína) y de intrones (zonas no codificantes pero que incluyen las secuencias necesarias para el procesado del ARN mensajero). Básicamente, el ADN se transcribe a ARN y éste se procesa, mediante la eliminación de las secuencias intrónicas y otras modificaciones. Cada secuencia de tres letras o nucleótidos o codón reconoce un aminoácido. El ADN de un individuo no varía entre tejidos, mientras que el ARN que codifica un determinado gen se expresa sólo en los tejidos donde la proteína deberá ejercer su función.

Perdidos en ese mar de pares de bases se encuentran los aproximadamente 25.000 genes que tienen la información necesaria para construir las más de 100.000 proteínas distintas que contienen las células del organismo humano. [4]

El gen, en una analogía con la informática, sería el programa fuente que cuando se ejecuta se convierte en una proteína que es la que tiene una función concreta en la célula, como por ejemplo el gen de la insulina.

Al comparar nuestro genoma con el de otras personas, se encontró que entre un individuo y otro, las diferencias son del orden del 0,1 %. Es decir que cada mil pares de bases, somos idénticos en 999 y diferimos en una sola. Si comparamos en cambio nuestro genoma con la especie más próxima, los chimpancés, encontramos una diferencia del 2 %, que representa que cada 100 pares de bases, dos serán diferentes. [5]

Por convención, en los estudios de genética humana cualquier variante genética con una frecuencia menor al 1 % se lo denomina mutación o polimorfismo poco frecuente. El término polimorfismo se aplica a variaciones del genoma superiores al 1%.

Las variaciones del Genoma Humano pueden presentar diferentes formas y rangos de tamaño, que van desde grandes anomalías cromosómicas (cambios o pérdidas de millones de bases) visibles con un microscopio, a la sustitución de una base o nucleótido.

Los cambios de un sola base se denominan polimorfismos de un solo nucleótido, en inglés single nucleotide polymorphisms (SNP). Los SNPs son la menor alteración que puede experimentar la secuencia de bases de un individuo, se origina en el cambio o sustitución de una base nitrogenada; por ejemplo una guanina es sustituida por una citosina. [6]

Estos cambios o mutaciones puntuales no deben ser considerados siempre como perjudiciales, porque son la base de la evolución y la aparición de características favorables de adaptación. Otras veces, si el cambio no está

en una región crucial del gen, éste no implicará ninguna consecuencia. [7]
Si el cambio o sustitución de una base nitrogenada por otra está en una región del gen que se expresa y, por ejemplo, es importante para la estructura de la proteína que se va a sintetizar, puede originar cambios desfavorables para ese individuo.

Las posibles combinaciones de variaciones genéticas nos confieren la individualidad genómica, las cuales en interacción con los factores ambientales y los estilos de vida nos pueden originar susceptibilidad a enfermedades comunes tales como: diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer o tuberculosis entre otras. [8]

Técnicas para el estudio del ADN y ARN

El desarrollo de las técnicas para el estudio del ADN y el ARN ha experimentado una revolución en los últimos años, aumentando el número de métodos en forma exponencial. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue lo que permitió este avance debido a que permite obtener la amplificación de los fragmentos de interés o en estudio del ADN y ARN. Las técnicas dependerán del tipo de análisis genético que se pretenda realizar. [9]

Para estudiar los SNPs se han desarrollado métodos de secuenciación del ADN de bajo, medio y alto rendimiento. En los de bajo rendimiento se obtienen cientos de datos, utilizando enzimas de restricción y sondas ASO. En los de rendimiento medio se obtienen miles de datos, utilizan la PCR de tiempo real, la mini secuenciación y electroforesis capilar. En cambio los métodos de alto rendimiento permiten el análisis de millones de datos por día y se basan en sistemas de secuenciación masiva SNPlex y micromatrices.

Las tecnologías basadas en micromatrices (microarrays) de ADN también conocidos como biochips fueron puestas a punto en California en el año 1991, siendo un claro ejemplo de interacción entre la biología y la tecnología informática. En un espacio no mayor que un portaobjetos se ha conseguido integrar hasta 300.000 fragmentos de ADN en forma ordenada o de matriz. Esta técnica en particular permite analizar la expresión génica de muestras de tejidos, sangre y otros materiales biológicos. Se puede conocer en forma rápida qué genes estaban activos o qué mutaciones o SNPs estaban presentes en el genoma de un individuo. [10] [11]

La tecnología de los microarrays ha sido aplicada al estudio de tumores sólidos y también en oncohematología, las investigaciones se orientan hacia el estudio de la funcionalidad génica, en la definición de subtipos clínicos e histopatológicos, la agresividad tumoral, la existencia de enfermedad mínima residual, la respuesta al tratamiento y la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos.

Un ejemplo de aplicación de esta técnica es el esclarecimiento de los mecanismos moleculares implicados en la enfermedad de Alzheimer. Se

ha demostrado que la presencia de un SNP o mutación puntual en el gen que codifica para la apolipoproteína E es un factor de riesgo para esta enfermedad, el predominio de la isoforma E4 sobre la E3 promueve el depósito cerebral de péptidos beta amiloideos, responsables del déficit sináptico colinérgico. La identificación de los portadores de esta mutación posibilita una intervención temprana. [12]

La medicina genómica y las enfermedades comunes

En la genética clásica el abordaje molecular se restringe al estudio de un solo gen asociado a una enfermedad específica (se conocen unas mil enfermedades monogénicas en la actualidad). Un ejemplo de aplicación que ha tenido un gran impacto es en el estudio del cáncer de mama y ovario. Las mutaciones en los genes BRCA1 y el BRCA2 son las que más a menudo se relacionan con las formas familiares de cáncer de mama. La prevalencia de mutaciones BRCA1 aumenta hasta 5% entre los casos con antecedente familiar de cáncer de ovario. La detección de estas mutaciones es una prueba molecular con la que se puede establecer un plan de seguimiento y quimioprevención para mujeres asintomáticas de familias con varios casos de la enfermedad. [13].

La medicina genómica busca la comprensión de enfermedades comunes como la diabetes, la obesidad, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular entre otras a través del análisis de variaciones de las secuencias de múltiples genes o del genoma completo. Estas enfermedades son poligénicas y multifactoriales, en los que los factores ambientales y el estilo de vida interactúan con la susceptibilidad dada por los genes.

Es conocida la frecuente asociación entre la nefropatía de la diabetes con la hipertensión arterial y la elevación plasmática de angiotensinógeno, se encontró un polimorfismo del gen que codifica para el angiotensinógeno donde se reemplaza por una timina por una citosina, estaba asociada a la presencia de microalbuminuria y mayor predisposición a la nefropatía diabética. Aún cuando estas variaciones del gen del angiotensinógeno se asocian a la predisposición a la nefropatía diabética es probable que requieran de un segundo factor ya sea genético o ambiental para hacerse evidente como enfermedad. [14][15]

Farmacogenética

La genómica también permite estudiar la respuesta individual a los fármacos, esto permitiría contar con medicamentos menos tóxicos y de acuerdo a las características de los grupos poblacionales y de los individuos.

Por ejemplo se han detectado SNPs en el gen del citocromo P450, los citocromos son hemoproteínas localizadas en las mitocondrias, que intervienen en la metabolización de ciertas drogas y están involucradas en

la aparición de efectos colaterales, incompatibilidad y/o variación en la eficacia terapéutica de más de 30 compuestos farmacéuticos. [16]

La medicina personalizada permitirá prescribir el medicamento apropiado, en la dosis que se requiere y durante el tiempo adecuado, lo que se reflejará directamente en la exactitud, eficacia e inocuidad de un fármaco en particular administrado a un paciente específico. [17]

Terapia Génica

Es la manipulación deliberada del ADN de células vivas con el propósito de prevenir o tratar algunas enfermedades. Se puede hacer en células somáticas, en cuyos casos los cambios no se transmiten a los hijos, o en células germinales en que los cambios sí se transmiten a los hijos.

Todavía hay múltiples problemas metodológicos que la terapia génica tiene que resolver tales como la eficiencia de la incorporación del ADN en las células, la expresión regulada del gen introducido y los posibles efectos asociados a la administración repetida de virus como vectores del material génico. [18]

Genómica y salud pública

La medicina genómica está en sus inicios en los países desarrollados. A corto plazo tendrá un gran impacto en la epidemiología de esas naciones y servirá de base para el diseño de nuevos mecanismos de atención de la salud en las instituciones responsables de la misma. Asimismo generará la creación de nuevos programas de estudio en las escuelas de medicina y el dictado de cursos de perfeccionamiento que involucren la genómica.

La pregunta es ¿cómo las naciones en vías de desarrollo pueden tener acceso a los beneficios de la genómica? Nuestro país comparte con las naciones desarrolladas el hecho de que muchos de sus habitantes alcanzan la vida longeva, y con los países subdesarrollados, una amplia capa de población con las necesidades básicas insatisfechas con su secuela de enfermedades infecciosas como la tuberculosis, el SIDA, la diarrea y otras. La sociedad en Argentina tiene un gran desafío en materia de salud, introducir a la genómica y sus tecnologías. Se necesitará el apoyo de políticas gubernamentales para la creación, utilización y difusión de la medicina genómica. [19][20]

Como un primer paso para introducir la medicina genómica en el hospital se ha firmado recientemente un convenio de colaboración e intercambio entre el Hospital Clínico Universitario de Valencia (España) y el hospital El Cruce para realizar un estudio sobre "Daño orgánico en la diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes, factores de riesgo e influencia de los factores de riesgo asociados al sistema renina angiotensina aldosterona y estrés oxidativo-óxido nítrico", el cual pretende ser un avance hacia futuros desarrollos.

Más del 80% de las enfermedades del adulto están vinculadas a formas poligénicas de disfunción genómica, y en el futuro se podrán detectar estas patologías antes que sus síntomas.

La prevención reemplazará a la intervención, la medicina genómica llegó para quedarse.

Bibliografía:

- 1.- Cid I. Breve historia de las Ciencias Médicas. Expaxs. Barcelona 26, 1990.
- 2.- Guttmacher AE, Collins FS. Welcome to the genomic Era. N.Engl JMed ;349 996-998,2003.
- 3.- Russell RB, Eggleston DS. New roles for structure in biology and drug discover. Nat.Struct Biol; 7 (5: 928-930) 2000.
- 4.- Taillon Miller P, Pierrot CE; Knoc PY. Efficient aproach to unique single-nucleotide polymorphims discovery. Genome Res 1999; 9: 499-505.
- 5.- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, et al. Large-scale identification mapping and genotyping of single nucleotdide polymorphisms in the human genome. Science 1998; 286: 1077-82.
- 6.- Mansego ML, Abellán R, Chaves FJ. Tipos de mutaciones y polimorfismos. Posibles aplicaciones en terapia génica de la diabetes. Av Diabetol 2007; 23 (6): 425-431.
- 7.- Jimenez-Sanchez G. Human disease genes. Nature, 2001; 409:853-855.
- 8.- Jiménez-Sánchez G. La Medicina Genómica: Un nuevo paradigma en el cuidado de la salud.MedicaSur, 2000; 7:4-5.
- 9.- Martínez-Hervás S, García-García AB, Chaves FJ. Técnica para el estudio del ADN y ARN.Av Diabetol. 2007;23(6): 419-424.
- 10.- Okamoto T, Suzuki T, Yamamoto N. Microarray fabri-cation with covalent attachment of DNA using bubble jet technology. Nat Biotechnol 2000;18:438-41.
- 11.-Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingeras TR et al. High density synthetic oligonucleotide arrays.Nat Genet 1999; 21: 20-4.
- 12.- Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA et al. Apolipo-protein E epsilon4 allele, pathology, and the clinical expression of Alzheimer's disease. Arch Nuerol. 2003; 60: 246-52.
- 13.-Mettlin C, Croghan I, Natarajan N, Lane W. The association of age and familial risk in a case-control study of breast cancer. Am J Epidemiol 1990; 131 (6):973-83.
- 14.-Ishikawa K, Baba S, Katsuya T, et al. T+31C polimor-phism of angiotensinogen gene and essential hyperten-sion. Hypertension 2001; 37: 281-5.
- 15.- Hegele R, HarrisSB, Harley AJ, et al. 6A promoter variant and microalbuminuria in CanadianOji Cree with type 2 DM. Clin Biochem 1999; 32:201-5.
- 16.- Stamer UM, Bayerer B, Wolf S et al. Rapid and Realiabe method for cytochrme P450 2D6 genoty-ping. Clin Chem 2002; 48: 1412-7.
- 17.-Ginsburg GS, McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. Trends Biotechnol 2001; 19(12):491-6.
- 18,- Risch N,Searching for genetic determinants in the new millenium. Nature 2000; 405:847-856
- 19.-Khoury MJ. From genes to public health: the applications of genetic technology in disease prevention. Am J Public Health 1996;86(12):1717-22.
- 20.- Coughlin SS. The intersection of genetics, public health, and preventive medicine (editorial). Am J Prev Med 1999; 16 (2):89-90.