

La Genética Clínica, de la observación a su aplicación

Clinical genetics, from observation to application

MSc. Dra. Norma Elena de León Ojeda

Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba.

*"...toda práctica médica que no se oriente en el método clínico será ajena a la ciencia
clínica
y en gran parte responsable de la mala práctica médica".*

F. Ilizástigui Dupuy

La Genética, como ciencia, vio la luz en 1900, con la revelación de las leyes de *Mendel* basadas en sus estudios en guisantes, y avanzó vertiginosamente en la segunda mitad del siglo XX: desde *Watson y Crick*, con el descubrimiento de la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN) en 1952, transitando por *Lejeune, Tjio y Levan*, con sus aportes a la citogenética; hasta la secuenciación del genoma humano en los albores del siglo XXI, que prometía ser un punto de llegada, pero ha resultado punto de partida a la era "ómica".^{1,2}

Esta nueva era -así referida debido a las disciplinas que se desarrollan, como la genómica funcional, la proteómica, la metabolómica, entre otras- ha aportado nuevos elementos a la etiología de las enfermedades con similitudes inexplicables en su expresión, que hoy se agrupan en podocitopatías, canalopatías, ciliopatías, y otras.³⁻⁵ Estas definiciones han permitido aportar desde la farmacogenómica y epigenética terapéutica, nuevas estrategias de tratamiento, como la remodelación ósea con bifosfonatos en la osteogénesis imperfecta, el reemplazo enzimático en los errores innatos del metabolismo como la enfermedad de Gaucher, y el uso del losartán para la prevención de la ectasia aórtica en el síndrome de Marfan.⁶⁻⁸ Así, la óptica de la Genética Clínica en este siglo, se va moviendo de la observación a la intervención.

Por otra parte, el avance de los métodos diagnósticos ha sobrepasado el umbral de la observación clínica en esta joven especialidad, pues, en su mayoría, las enfermedades genéticas son también enfermedades raras, con frecuencias inferiores a 1/2 000.⁹ Es por esto que los estudios epidemiológicos se hacen difíciles, así como los estudios de correlación genotipo-fenotipo que emergen como un vínculo estrecho entre los hallazgos moleculares y la expresión clínica, física o bioquímica, como por ejemplo, la

velocidad de los movimientos sacádicos y el número de repeticiones de tripletes poliglutamínicos (CAG) en la ataxia espinocerebelosa tipo 2.¹⁰ Ya se conocen los orígenes génicos comunes de muchos síndromes genéticos descritos como entidades clínicas diferentes; tal es el caso de la GM1 gangliosidosis y la mucopolisacaridosis tipo IV-B, antes denominada enfermedad de Morquio.¹¹ En estas circunstancias, aún la descripción de casos atípicos o infrecuentes y los estudios colaborativos regionales, resultan de mucho valor para la epidemiología genética.

Otro enigma lo constituye el estudio de los efectos epistáticos o de interacción entre productos génicos o entre diversas mutaciones que cambian la expresión fenotípica, como por ejemplo, la hemoglobina S en heterocigosis (estado de "portador") con la beta talasemia, las cuales, conjuntamente, dan un endofenotipo similar a la anemia drepanocítica.¹² Otros fenómenos o interferencias en la expresión génica, como la herencia digénica, trialélica y la impronta genómica, muestran que la herencia monogénica, según los patrones mendelianos clásicos, se expresa eventualmente en el hombre, y da paso a la comprensión de los fenotipos clínicos como parte de un entramado complejo de interacciones, sin negar o aminorar el valor de los postulados mendelianos que han guiado la teoría y práctica de la Genética Humana y Clínica.¹³

Ya la causalidad genética no se concibe sin la interacción con los factores ambientales, que cambian la expresión genómica temporal o permanentemente, objeto de estudio de la Epigenética. Estos cambios no directos a las secuencias codificantes confieren una visión dinámica del ADN en interacción, modificación y adaptación constantes al medio, que dejan huellas, incluso, desde la etapa preconcepcional y prenatal.¹⁴ Algunas temáticas relacionadas en estudio y aplicación son la metagenómica (interacciones del microbioma o microbiota con el genoma humano) y nutrigenómica (interacciones de los nutrientes con el genoma humano), fenómenos que confieren equilibrio al sistema inmune y/o se imbrican en la patogenia, mejoría o cura de la enfermedad.¹⁵

El desarrollo de técnicas para el estudio e intervención del genoma ha generado un enfoque a la causalidad y al determinismo genético con la promisoriosa personalización del tratamiento; pero, aunque se cuente con la secuenciación génica, los perfiles personalizados del ADN y la terapia génica, siempre será necesaria la interacción con la clínica para lograr aplicar estos resultados al fenotipo del individuo.¹⁶ Así, la Genética Clínica trasciende en todas las especialidades médicas con un enfoque transdisciplinar, aún solo con la aplicación del método clínico. Es la observación el pilar fundamental en la búsqueda de respuestas a la etiología de las enfermedades genéticas, aunque no estén disponibles tecnologías de punta para corroborar la sospecha clínica.¹⁷ Es la personalización de la atención médica y no de los perfiles de ADN, lo que da la connotación a la relación médico-paciente desde una perspectiva bioética y práctica a esta especialidad.

En Cuba, el nuevo enfoque de la Genética Humana hacia la vertiente clínica fue introducido por eminentes pediatras, endocrinólogos, hematólogos e internistas, como los profesores doctores *Liane Borbolla Vacher*, *Joaquín Pascual Gispert*, *Ricardo Güell González*, *Ernesto de la Torre Montejo*, *Wilfredo Torres Iribar* y *Antonio Diez Betancourt*, quienes siguieron los avances de la Genética en la medicina y la aplicaron a sus especialidades médicas.¹⁸ Previamente, en el Boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría, de 1943, volumen 15, en sus páginas 900-22, el doctor *Antonio Béguéz César* publicó bajo el título de "Neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos", los primeros casos de esta entidad, que otros inescrupulosamente publicaron después como síndrome de Chediak-Higashi, sin mencionar a *Béguéz César* que debió aparecer como el primer descriptor.^{19,20} Después que se aprobó como especialidad médica la Genética Clínica en el país, en 1977, se han fomentado y ejecutado programas de prevención de las enfermedades genéticas

desde la etapa preconcepcional, prenatal, neonatal y posnatal, que se articulan en una red de base comunitaria y constituyen una fortaleza de la práctica médica en el país.

Uno de los programas consolidados es el de Diagnóstico Prenatal, con más de 30 años de madurez. Este comienza desde el primer trimestre del embarazo, con la captación de la gestante, la estimación de riesgo genético y la pesquisa de marcadores sonográficos para la sospecha y diagnóstico precoz de defectos congénitos. Hoy, desde la clínica, podría fortalecerse con estudios prospectivos de seguimiento posnatal, para comunicar los pronósticos ajustados e individualizados durante el asesoramiento genético. Este proceso de comunicación de información constituye una herramienta indispensable en la relación médico-paciente basada en el diálogo y la no directividad, que podría ser extrapolable a otros campos de la práctica médica.

La sospecha de condiciones genéticas permite la evaluación integral en la prevención primaria, secundaria y terciaria, desde la detección de familias de riesgo hasta la aplicación de técnicas avanzadas, que permitan corroborar los diagnósticos clínicos y optimizar tratamientos. La Genética Clínica, en su aplicación a la práctica comunitaria en Cuba, necesita seguir fortaleciéndose sobre los sólidos cimientos del método clínico, pilar indiscutible de la práctica médica contemporánea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dunwell JM. 100 years on: a century of genetics. *Nature Reviews/Genetics*. 2007;8:231-5.
2. Sheppard D. Aspen Lung Conference 2010. Systems Biology of Lung Diseases-Progress in the Omics Era. *Proc Am Thor So*. 2011;8:199-202.
3. Laura Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advances in the Biology and Genetics of the Podocytopathies. Implications for Diagnosis and Therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 February;133(2):201-16.
4. Pi-Yin Hsiao PY, Tien HCh, Lo ChP, Jimmy Juang JM, Wang YH, Sung RJ. Gene mutations in cardiac arrhythmias: a review of recent evidence in ion channelopathies. *The Application of Clinical Genetics*. 2013;6:1-13.
5. Armengot M, Mata M, Milara X, Cortijo J. Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(2):149-59.
6. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Idolazzi L, Adami S. Clinical development of neridronate: potential for new applications. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:139-47.
7. Campbell TN, Choy FYM. Gaucher disease and the synucleinopathies: refining the relationship. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7:12.
8. Doyle JJ, Gerber EE, Dietz HC. Matrix-Dependent Perturbation of TGF β Signaling and Disease. *FEBS Lett*. 2012 July 4;586(14):2003-15.
9. Hanna I Hyry HI, Roos JCP, Manuel J, Cox TM. The legal imperative for treating rare disorders. *Orph Jo Rare Dis*. 2013;8:135.

10. Velázquez Pérez L. Ataxia espinocerebelosa tipo 2: diagnóstico, pronóstico y evolución. 3ra. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 72.
11. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th Ed. Montreal: W.S Saunders Company; 2006. p. 518-38.
12. Alexandros Makis A, Challa A, Hatzimichael E, Briasoulis E, Siamopoulou A, Chaliasos N. Adipocytokines are related to haemolytic and inflammatory biomarkers in sickle cell beta thalassaemia. *British Journal of Haematology*. 2013;163:123-44.
13. Pott M. From single locus mendelian syndromes to multilocus genetic-epigenetic networks in Human Genetics. *Mol Syndromol*. 2013;4:211-2.
14. de León-Ojeda NE. Genética y epigenética. En: Coto C. *Reumatología Pediátrica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 59-73.
15. Schwartz S, Friedberg I, Ivanov IV, Davidson LA, Goldsby JS, Dahl DB, et al. A metagenomic study of diet dependent interaction between gut microbiota and host infants reveals differences in immune response. *Genome Biology*. 2012;13:r32.
16. Zhang W, Huang RS, Dolan ME. Integrating epigenomics into pharmacogenomic studies. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2008;1:7-14.
17. de León Ojeda NE. Dimensión de la acción médica y relación médico paciente en el contexto clínico pediátrico de la genética. *Bioética*. sept-dic 2008:17-22.
18. Lantigua A, Lucas N. Desarrollo de la Genética Médica en Cuba: 39 años en la formación de recursos humanos. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2009;(2-3):3-23.
19. Beguez-Cesar AB. Neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. *Bol Soc Cubana Pediatr*. 1943;15:900-22.
20. Machín S, Svarch E, González A, Menéndez A, Hernández A, Serrano J, et al, Síndrome Beguez-Chediak-Higashi. Comunicación de un nuevo caso en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2011;27(3):435-40.

Recibido: 16 de octubre de 2013.

Aprobado: 18 de octubre de 2013.

Norma Elena de León Ojeda. Hospital Pediátrico Docente "William Soler". San Francisco # 10 112, esquina Perla, Reparto Altahabana, municipio Boyeros. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: norma.deleon@infomed.sld.cu