

VI

§ GENÉTICA

- 39** PRINCIPIOS DE GENÉTICA
- 40** GEN, GENÓMICA Y TRASTORNOS CROMOSÓMICOS
- 41** BASES HEREDITARIAS DE LAS ENFERMEDADES COMUNES
- 42** APLICACIONES DE LAS TECNOLOGÍAS MOLECULARES A LA MEDICINA CLÍNICA
- 43** TERAPIA CELULAR Y GÉNICA

PRINCIPIOS DE GENÉTICA

BRUCE R. KORF



La determinación de la estructura y función del genoma es uno de los grandes triunfos científicos del siglo xx. A lo largo de la historia se ha reconocido la relevancia de la herencia para la salud y la enfermedad, pero es sólo a finales del pasado siglo cuando se han aclarado las reglas que gobiernan la herencia y los mecanismos mediante los cuales se almacena y se utiliza la información genética. Hasta ahora, la aplicación de este conocimiento a la práctica médica se ha enfocado a trastornos monogénicos y cromosómicos relativamente raros. Se han realizado contribuciones relevantes en estas áreas en lo relativo al enfoque del consejo genético, las pruebas genéticas, el diagnóstico prenatal, el cribado neonatal, el cribado de los portadores y, hasta cierto punto, el tratamiento. Sin embargo, por muy relevantes que sean estas contribuciones, su impacto ha sido limitado debido a la rareza de estos trastornos. Las potentes herramientas resultantes del Proyecto del Genoma Humano están cambiando esta situación (cap. 42). Se están identificando los factores genéticos que contribuyen a los trastornos comunes y a los raros, lo que desembocará en nuevas estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas. Este capítulo examina el paradigma a partir del cual la genética se está integrando en la práctica rutinaria de la medicina.

CONTRIBUCIÓN GENÉTICA A LA ENFERMEDAD

Es posible afirmar que ningún trastorno está ni totalmente determinado genéticamente, ni totalmente determinado por factores no genéticos. Incluso las enfermedades monogénicas, como la fenilcetonuria, se modifican por el ambiente, en este caso por la ingestión de fenilalanina en la dieta. Se sabe que los factores del huésped determinados genéticamente modifican la susceptibilidad a la infección o a otros agentes ambientales. Incluso las personas que son víctimas de un traumatismo pueden correr riesgos debido, en parte, a rasgos genéticos que afectan al comportamiento o a la capacidad para percibir el peligro o para escapar de él.

Herencia multifactorial

Los rasgos complejos que son relevantes tanto para la salud como para la enfermedad son el resultado de una interacción de múltiples genes entre sí y con el ambiente (fig. 39-1). En algunos casos, los genes individuales o los factores ambientales contribuyen de forma abrumadora a la causa de un trastorno, tanto en una enfermedad genética, como la neurofibromatosis o el síndrome de Marfan, como en un trastorno adquirido, como una infección bacteriana o un traumatismo. Otras veces, pueden intervenir muchos factores, lo que dificulta discernir entre los genes específicos y las exposiciones ambientales.

Desde una perspectiva médica, es útil dividir la contribución genética a la enfermedad en tres categorías: trastornos de alta penetrancia monogénicos o cromosómicos, versiones monogénicas de trastornos comunes y trastornos multifactoriales complejos. Cada uno de ellos tiene un impacto diferente sobre la práctica médica.

Trastornos monogénicos o cromosómicos con alta penetrancia

Los trastornos monogénicos o cromosómicos con alta penetrancia son los que la mayoría de los clínicos consideran «enfermedades genéticas». Incluyen trastornos de un solo gen, raros pero familiares, como la neurofibromatosis, el síndrome de Marfan y la fibrosis quística, y también las anomalías cromosómicas, como la trisomía 21 (síndrome de Down). En la actualidad, se han descrito varios miles de trastornos genéticos humanos distintos que han sido catalogados en la *Mendelian Inheritance in Man* (disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/). Incluyen trastornos mendelianos dominantes o recesivos, trastornos ligados al sexo y enfermedades debidas a mutaciones dentro del genoma mitocondrial de 16,6 kilobases. También incluyen síndromes cromosómicos aneuploides y síndromes destacados resultantes de la duplicación o eliminación de pequeñas regiones del genoma que producen síndromes reproducibles, como el síndrome de Williams (eliminación de loci contiguos de una región del cromosoma 7), o retraso mental inespecífico.

Papel del no especialista

Debido a la rareza de muchas de estas enfermedades, la mayoría de los profesionales tienen una experiencia limitada en un determinado trastorno y es muy probable que necesiten enviar al paciente al especialista apropiado para que ayude en lo que se refiere al diagnóstico y al tratamiento. No obstante, los no especialistas tienen muchos papeles específicos en el cuidado de estos pacientes, que comienzan con el reconocimiento del hecho de que el paciente puede tener un trastorno y con la

organización de una evaluación diagnóstica adecuada. Muchos trastornos genéticos producen signos o síntomas obvios que, al menos, inducen a derivar al paciente incluso aunque no sugieran inmediatamente un diagnóstico. Otros pueden ser más sutiles, aunque con consecuencias significativas si no se diagnostican. Un ejemplo es el síndrome de Marfan (cap. 268). El médico tiene que vigilar las características físicas de los pacientes con síndrome de Marfan porque puede evitarse una disección aórtica potencialmente mortal mediante una monitorización y un tratamiento adecuados. La tabla 39-1 contiene una lista de ejemplos de algunas enfermedades monogénicas que comienzan en la edad adulta, con las que el internista debería estar familiarizado.

Tratamiento de los pacientes con trastornos genéticos

El tratamiento de pacientes con trastornos genéticos puede requerir la ayuda de un especialista, pero es probable que el no especialista sea el primer contacto cuando una persona afectada está enferma. El médico de atención primaria necesita estar familiarizado con el trastorno y con las principales complicaciones potenciales. Por ejemplo, el paciente con neurofibromatosis que padece un dolor de espalda crónico puede presentar un tumor maligno de la vaina del nervio periférico, lo que requiere una evaluación más agresiva que la que sería habitual para una persona no afectada que tuviera dolor de espalda. La formación de una buena relación de trabajo entre el especialista y el no especialista es crucial para asegurar una atención médica eficaz.

El no especialista tiene también un papel básico a la hora de apoyar al paciente y explicar las difíciles opciones que pueden ofrecérselo para el tratamiento de la enfermedad. Esto incluye proporcionar apoyo a los pacientes con trastornos que no puedan ser tratados y ante el impacto emocional que acompaña al conocimiento de que un trastorno puede transmitirse a sus descendientes o compartirse con otros familiares. La mayoría de los pacientes entienden muy poco de los mecanismos de la genética y de la enfermedad genética. Aunque la responsabilidad de explicar estos problemas puede recaer en los especialistas y en los consejeros, el que proporciona la atención primaria tiene un papel de apoyo destacado.

Avances en genética

Aunque muchos de los trastornos de este grupo se conocen desde hace tiempo, los avances recientes en genética han tenido un impacto sustancial en las estrategias diagnósticas y terapéuticas. Las pruebas genéticas se han refinado con la llegada de los análisis de diagnóstico molecular que detectan mutaciones dentro de los genes individuales. Incluso los trastornos raros pueden ser susceptibles de análisis diagnósticos; en internet se puede encontrar una base de datos de laboratorios de análisis (disponible en www.genetests.org). El estudio del genoma completo en busca de pequeñas deleciones o duplicaciones está mostrando la presencia de mutaciones en pacientes con trastornos como el autismo, en el que el análisis cromosómico estándar había sido negativo con anterioridad. Actualmente se ofrece de forma rutinaria el cribado de la población para conocer el estado de portador de algunos trastornos. Algunos análisis se dirigen a grupos étnicos específicos, como los judíos Ashkenazi (enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Canavan, fibrosis quística, enfermedad de Gaucher), o a personas de ascendencia africana, mediterránea o asiática (hemoglobinopatías) (tabla 39-2). Actualmente se dispone de métodos de cribado panétnicos para la fibrosis quística, aunque los riesgos varían entre los distintos grupos étnicos. El cribado neonatal se está extendiendo más allá de los errores congénitos del metabolismo, como la fenilcetonuria y la galactosemia, en especial con la llegada de la espectrometría de masas en tándem y la disponibilidad de baterías de análisis estandarizadas. Finalmente, se está haciendo factible el tratamiento de algunos trastornos monogénicos. La esperanza de vida de los pacientes con fibrosis quística se ha incrementado gradualmente con mejores tratamientos para la enfermedad pulmonar crónica; la terapia dietética está disponible para muchos errores congénitos del metabolismo; terapias novedosas que utilizan fármacos o bien estrategias de reemplazamiento de genes o enzimas están empezando a probarse para muchas enfermedades. Los principios terapéuticos de los trastornos genéticos están evolucionando rápidamente, de modo que el cuidado de los pacientes requiere cada vez más la asociación activa de los especialistas y de los profesionales de atención primaria. Además, las personas con enfermedades congénitas, como el síndrome de Down, sobreviven por lo general hasta la edad adulta y requieren profesionales de atención primaria familiarizados con sus necesidades especiales.

Versiones monogénicas de enfermedades comunes

No todos los trastornos monogénicos producen fenotipos poco evidentes y no todos los trastornos comunes se deben a causas multifactoriales complejas. Algunos trastornos comunes ocurren en ciertas familias como rasgos monogénicos (tabla 39-3). Normalmente esto es sólo cierto para una proporción de las personas afectadas, pero en algunos casos es una proporción significativa y representa un grupo considerable de pacientes que se deben identificar.

Cáncer de mama

Un ejemplo es el cáncer de mama (cap. 204). Alrededor del 10% de los casos de esta forma común de cáncer puede atribuirse a la mutación en uno de estos dos genes: *BRCA1* o *BRCA2*. Las mujeres que heredan una mutación en uno de estos genes se enfrentan a un alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama o de ovario, que supera el 80% hacia los 70 años en el caso del cáncer de mama. Las mujeres con riesgo debido a la mutación no parecen diferentes de las otras mujeres con cáncer de mama esporádico, pero puede distinguirlas por muchas características, como los antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario en múltiples familiares, la edad temprana de aparición del cáncer y la multifocalidad del mismo (p. ej., cáncer de mama bilateral, o cáncer de mama y de ovario).

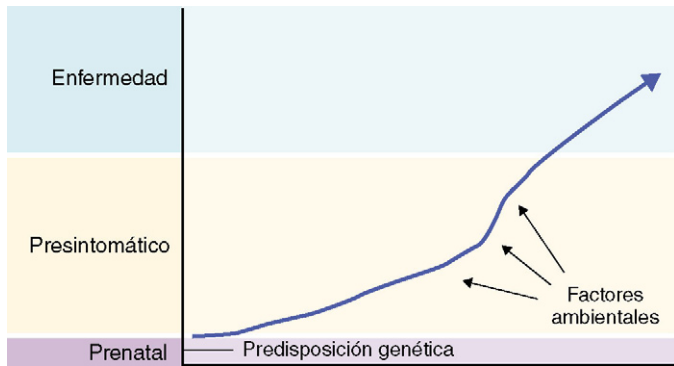


FIGURA 39-1. Etiología multifactorial de la enfermedad. Una persona nace con una predisposición genética, pero permanece en un estado presintomático durante algún tiempo hasta que suceden otros acontecimientos, como la exposición a factores ambientales, que producen que se traspase un umbral que se identifica como *enfermedad*. En los casos de trastornos monogénicos de alta penetrancia, la predisposición genética puede ser abrumadora. En otros casos, los factores genéticos pueden contribuir solo ligeramente al riesgo de enfermedad.

TABLA 39-1 TRASTORNOS MONOGENÉTICOS DE ALTA PENETRANCIA QUE PUEDEN PRESENTARSE EN LA EDAD ADULTA, CON ALGUNAS IMPLICACIONES MÉDICAS SIGNIFICATIVAS*

TRASTORNO	HERENCIA	IMPLICACIONES MÉDICAS PRINCIPALES
CARDIOVASCULAR		
Síndrome de Marfan	AD	Riesgo de disección aórtica, luxación del cristalino
Síndrome de QT largo	AD, AR	Arritmia, muerte súbita
RENAL		
Poliquistosis renal del adulto	AD	Insuficiencia renal
PULMONAR		
Deficiencia de $\alpha 1$ -antitripsina	AR	Enfisema, cirrosis
NEUROLÓGICO		
NF1	AD	Tumores benignos y malignos de la vaina de los nervios, gliomas
NF2	AD	Schwannomas (especialmente vestibular), meningiomas
Von Hippel-Lindau	AD	Hemangioblastoma del cerebelo, tronco del encéfalo, ojo, feocromocitoma, carcinoma de células renales
Enfermedad de Huntington	AD	Trastornos del movimiento, trastornos psiquiátricos, demencia
HEMATOLÓGICO		
Trastornos de la globina	AR	Ictus, sobrecarga de hierro
ENDOCRINO		
Síndromes MEN	AD	Tumores de tiroides y de paratiroides, feocromocitoma

*Véase la tabla 39-3 para ejemplos de trastornos de menor penetrancia. AD = autosómico dominante; AR = autosómico recesivo; MEN = neoplasia endocrina múltiple; NF = neurofibromatosis.

Cáncer de colon y otras enfermedades frecuentes

Otro ejemplo de la genética del cáncer es el cáncer de colon (cap. 199). Hay dos síndromes, la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer de colon no polipósico hereditario, que se heredan de forma autosómica dominante y conllevan un alto riesgo de cáncer de colon. Otro ejemplo no relacionado con el cáncer es la hemocromatosis (cap. 219), en la que la cirrosis, la miocardiopatía, la diabetes, las enfermedades de las articulaciones y otros problemas provienen de una excesiva absorción del hierro; el 10% de las personas de raza blanca son portadores de un alelo que predispone a este trastorno recesivo. Las mutaciones en el gen del factor V o en el gen de la protrombina ocurren de manera general y predisponen a una trombosis venosa profunda (cap. 179). Entre los ejemplos más raros se encuentran las formas heredadas de miocardiopatía, hipertensión y la hipercolesterolemia familiar.

Tratamiento

Puede que se consulte con el médico para tratar estos trastornos de muchas maneras. Hay una razón imperiosa para realizar un diagnóstico precoz de la hemocromatosis, porque las complicaciones se pueden prevenir, pero no revertir, mediante flebotomía y monitorización subsiguiente de los depósitos de hierro. A las personas con riesgo de cáncer de colon se les puede monitorizar mediante colonoscopia o resección quirúrgica del colon para reducir el riesgo de cáncer. Asimismo, a las personas con riesgo de cáncer de mama o de ovario se les puede ofrecer monitorización, quimioprofilaxis o cirugía. En otros casos, los beneficios del conocimiento de los riesgos genéticos son menos evidentes. A los portadores de la mutación del factor V Leiden no se les debería tratar con anticoagulación hasta después de un caso de trombosis, y el tratamiento no debería ser diferente para un portador que para un no portador. Sin embargo, en algunos casos el conocimiento del estado del portador podría ayudar a la hora de asegurar un diagnóstico rápido o de evitar situaciones de alto riesgo.

TABLA 39-2 PRINCIPALES TRASTORNOS RECESIVOS PARA LOS QUE SE OFRECE EL CRIBADO DE LOS PORTADORES EN ESTADOS UNIDOS

TRASTORNO	PRINCIPAL POBLACIÓN DE RIESGO	FRECUENCIA DEL PORTADOR
Fibrosis quística	Blancos	1:25
	Judíos Ashkenazi	1:29
Anemia drepanocítica	Afroamericanos	1:10
β -Talasemia	Mediterráneos	1:30
α -Talasemia	Sudeste asiático, chinos	1:30
Enfermedad de Tay-Sachs	Judíos Ashkenazi	1:30
	Franco-canadienses	1:30
Enfermedad de Canavan	Judíos Ashkenazi	1:40
Disautonomía familiar	Judíos Ashkenazi	1:30

TABLA 39-3 TRASTORNOS MONOGENÉTICOS CON PENETRANCIA INCOMPLETA QUE PUEDEN SER RESPONSABLES DE FORMAS HEREDADAS DE CIERTOS TRASTORNOS COMUNES

TRASTORNO	HERENCIA: GENES	PRINCIPALES IMPLICACIONES MÉDICAS
Hemocromatosis	AR: <i>HFE</i>	Cirrosis, miocardiopatía, diabetes mellitus
Trombofilia	AD, AR: múltiples genes	Trombosis venosa profunda
Cánceres de mama y ovario	AD: <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i>	Cánceres de mama y ovario
Poliposis adenomatosa familiar	AD: <i>APC</i>	Pólipos colónicos múltiples, cáncer de colon
Cáncer colorrectal no-polipósico hereditario	AD: genes de reparación de ADN mal emparejado	Cáncer colorrectal, cáncer endometrial
Diabetes juvenil de inicio en la madurez	AD: múltiples genes	Diabetes mellitus
Miocardiopatía	AD: genes implicados en el aparato de la contracción cardíaca	Arritmia, insuficiencia cardíaca

AD = autosómico dominante; AR = autosómico recesivo.

Pruebas genéticas

Al igual que con otras pruebas médicas, el clínico debe considerar cuidadosamente los riesgos, las ventajas y la utilidad clínica a la hora de decidir la utilización de una prueba genética. Algunas pruebas genéticas conllevan unos riesgos éticos y legales específicos, como la ansiedad, la estigmatización, la culpa y, posiblemente, la discriminación respecto a los seguros o el empleo. Algunos de estos riesgos pueden estar contemplados por la legislación para preservar la privacidad de la información genética (como la ley estadounidense Genetic Information Nondiscrimination Act), pero los riesgos de ansiedad, culpa y estigmatización no pueden ser legislados. Hasta cierto punto, una mayor investigación puede mejorar la base para la vigilancia o conducir a tratamientos efectivos. Hasta ahora, muchos de estos trastornos son un arma de doble filo, al permitir un conocimiento potencialmente útil y una información potencialmente peligrosa.

Papel del médico

El papel del médico en el tratamiento de los trastornos genéticos engloba la identificación de las personas con riesgo y la participación a la hora de elaborar un plan de cuidados. Las personas con riesgo no pueden identificarse por el aspecto físico y, por lo general, no son evidentes a partir de la anamnesis ni de la exploración física. La herramienta de cribado más valiosa son los antecedentes familiares. La anamnesis dirigida sobre los antecedentes familiares de los principales trastornos monogénicos, especialmente los de cáncer de mama, de ovario y de colon, así como la hipercolesterolemia, hipertensión, trombosis venosa profunda, cirrosis y diabetes, pueden identificar los casos esporádicos de pacientes con segregación mendeliana de estos trastornos comunes. Incluso si la información tiene una fiabilidad incierta, la aclaración de los antecedentes familiares puede incitar a derivar al paciente para que se le haga una evaluación adicional, documentar sus antecedentes familiares y considerar las pruebas genéticas. El trabajo del médico no es sólo identificar a las personas con riesgo, algunas personas creen que son pacientes de alto riesgo incluso en ausencia de factores de riesgo bien documentados. Resolver esas ideas falsas puede aportar tranquilidad y, por lo general, no requiere pruebas genéticas.

Trastornos complejos multifactoriales

Comprender la genética de los trastornos comunes es uno de los grandes retos de la medicina moderna, con la promesa de obtener resultados significativos en lo referente a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. La etiología de estos trastornos es compleja, ya que es el resultado de una interacción de múltiples genes entre sí y con los factores ambientales. Los genes específicos que son relevantes pueden ser diferentes de una persona a otra. La identificación de estos genes es difícil, dada esta heterogeneidad y el impacto relativamente pequeño que un gen concreto puede tener en una persona dada.

Estudios de población

La disección de la contribución genética a los trastornos comunes no puede realizarse con los enfoques genéticos estándar, que conciernen al estudio de las variantes raras o los estudios de ligamiento basados en familias. Los esfuerzos más recientes se han centrado en el estudio de amplios grupos de pacientes, comparando la prevalencia de marcadores genéticos particulares en pacientes caso y sujetos control. La disponibilidad de marcadores se ha reforzado por la identificación de los polimorfismos mononucleótidos (SNP) (cap. 42), que son diferencias interindividuales de bases únicas de ADN que ocurren cada varios cientos de bases. Algunas son responsables de las diferencias genéticas entre las personas, como las diferencias que pueden contribuir a la enfermedad. En la actualidad, el mapa de los SNP incluye varios millones de variantes, se ha encontrado que el genoma ha evolucionado como bloques de grupos de genes, lo que posibilita utilizar solamente un número limitado de SNP dentro de una región dada para determinar si hay un gen en esa región que esté asociado a una enfermedad. Desde la finalización del Proyecto HapMap, se ha incrementado de forma espectacular el número de SNP asociados con enfermedades comunes. A medida que se esclarecen los factores de riesgo genéticos para las enfermedades comunes, es probable que se logren avances en la evaluación del riesgo, la estratificación de las enfermedades y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Evaluación del riesgo genético

El objetivo de la evaluación del riesgo genético es la identificación de las personas con riesgo de padecer una enfermedad antes de la aparición de signos o síntomas. En principio, los factores genéticos podrían identificarse en el nacimiento, o en cualquier otro momento de la vida, analizando una muestra de ADN. A las personas identificadas como de riesgo se les podría ofrecer un tratamiento antes de la aparición de la enfermedad para evitar complicaciones o podría aconsejarseles modificar su estilo de vida para evitar su exposición a factores ambientales que podrían incrementar su riesgo de enfermedad. Varias compañías han comenzado a ofrecer análisis genómicos personalizados. El acceso a los análisis suele realizarse a través de una página de internet sin la intervención de un profesional sanitario e implican el análisis de cientos

de miles de SNP en un laboratorio clínico. Los resultados se ofrecen mediante una página segura de internet, en ocasiones con la opción de recibir consejo genético.

Aunque el concepto de la evaluación del riesgo genómico podría parecer un paradigma atractivo, pueden surgir muchas cuestiones sobre la posibilidad de ponerlo en práctica e implantarlo. En primer lugar, las pruebas predictivas serían útiles solo en la medida en que guiaran el tratamiento posterior de la enfermedad. Lo más probable es que se trate de un objetivo modificable, ya que la capacidad para realizar pruebas sobre el riesgo puede avanzar más rápidamente que la capacidad para modificar dicho riesgo. Diferentes personas pueden valorar la utilidad de las intervenciones de modo distinto. Esto ya ha sucedido con las pruebas para diagnosticar trastornos como el cáncer de mama. Algunas mujeres con riesgo eligen no conocer su estado respecto al gen *BRCA1* porque las opciones, incluidas la vigilancia y la cirugía profiláctica, les resultan inaceptables. Si hubiera un tratamiento barato, seguro y eficaz que neutralizase cualquier riesgo, la decisión de realizar pruebas sería muy sencilla, pero, al no ser así, existen argumentos razonables tanto para decidir si se deben realizar las pruebas como si no. Para muchos trastornos, se necesitará mucho tiempo hasta demostrar la eficacia de cualquier intervención porque puede haber un período de muchos años entre las pruebas y la aparición del trastorno. A no ser que puedan identificarse marcadores sustitutos y hacer su seguimiento, la tarea de demostrar el beneficio de las pruebas predictivas puede tardar años o décadas en algunos casos.

Valores predictivos de las pruebas genéticas

Un segundo problema surge del grado en el que las pruebas genéticas podrían ser predictivas. La mayoría de ellas incluyen probablemente la detección de alelos polimórficos relativamente comunes, que son responsables de pequeños incrementos del riesgo relativo de la enfermedad. El valor predictivo de estas pruebas sería modesto y quizá demasiado bajo para inducir a una persona a modificar su conducta o a tomar medicación. Una vez más, aquí se depende mucho de la eficacia de cualquier intervención que se pueda ofrecer. Puede haber algunos trastornos para los que las pruebas tendrían un valor predictivo y una utilidad clínica sustanciales y otros en los que las pruebas no estarían justificadas.

Problemas sociales y éticos

Una tercera preocupación es la relacionada con los problemas éticos y sociales. ¿Utilizará la gente los resultados de las pruebas como excusa para llevar a cabo conductas autodestructivas al haber recibido lo que puede ser una falsa seguridad tranquilizadora de inmunidad? ¿Exacerbarán más las pruebas genéticas la división entre quienes pueden pagarse su tratamiento y los que no? ¿Interpretará mal la gente los resultados de las pruebas como una noción simplista de determinismo genético, creyendo erróneamente que su futuro está escrito, no dejándoles más recurso que el de afrontar su destino? El rápido ritmo del cambio tecnológico pondrá a prueba la capacidad de los sistemas sociales y legales para mantenerse a la par.

Modelos de servicio

Por último, surgen dudas sobre cuál es el contexto ideal para ofrecer estas pruebas. Las compañías de genómica personal proporcionan sus servicios directamente al consumidor en la mayoría de los casos. Esto crea el riesgo evidente de que el paciente malinterprete los resultados, aunque no está claro que los profesionales sanitarios estén preparados para enfrentarse a los retos de interpretar estudios del genoma completo. Estas dificultades no harán más que aumentar si se pudiese disponer de la secuenciación del genoma completo a un precio módico (p. ej., menos de 1.000 dólares), como se prevé de forma generalizada.

Estratificación de las enfermedades

Una segunda aplicación de la genómica en la práctica médica se refiere a la estratificación de las enfermedades. Incluso aunque las pruebas genéticas no se utilicen para predecir las personas con riesgo, pueden muy bien utilizarse para determinar el tratamiento más apropiado para un trastorno diagnosticado clínicamente. Es probable que los trastornos más comunes, como la hipertensión y la diabetes, sean síntomas complejos que provienen de diversas causas. La combinación específica de causas puede diferir entre las diferentes personas y puede responder a distintos tratamientos. La selección de un fármaco antihipertensivo puede depender de alguna manera de las pruebas genéticas que se hagan para determinar la causa específica de la hipertensión en un paciente. Ya hay ejemplos de genotipos que predicen la respuesta a los fármacos, como el cáncer de pulmón. Es posible que finalmente las pruebas genéticas acompañen a muchas, sino a la mayoría, de las decisiones terapéuticas.

Efectos e identificación de fármacos

Además de ayudar a elegir el medicamento más eficaz, las pruebas genéticas pueden ayudar a evitar los efectos secundarios y a determinar la posología adecuada. Se sabe que muchos medicamentos se asocian a efectos secundarios raros, algunos de los cuales son lo bastante graves como para que haya que retirarlos del mercado. Algunos de estos efectos pueden ocurrir solamente en personas susceptibles debido a que tienen un alelo particular en un locus polimórfico. Un ejemplo es la asociación

TABLA 39-4 GENES EN LOS QUE POLIMORFISMOS COMUNES AFECTAN A LA VELOCIDAD DEL METABOLISMO DEL FÁRMACO O A SU ACCIÓN

GEN	FÁRMACOS (EJEMPLOS)
CYP2C9	Difenilhidantoína, warfarina
CYP2D6	Debrisoquina, β-bloqueantes, antidepresivos
VKORC1	Warfarina
UGT1A1	Irinotecán
Tiopurina metiltransferasa	Mercaptopurina, azatioprina
N-acetiltransferasa	Isoniazida, hidralazina
CYP2C19	Clopidogrel

de polimorfismos en ciertos genes de los canales de sodio o potasio con el riesgo de arritmia ante la exposición a fármacos específicos.

La absorción y el metabolismo de los fármacos están en gran parte bajo control genético. Se sabe que algunos polimorfismos llevan a un metabolismo rápido o lento, siendo responsables de que algunas personas experimenten efectos secundarios relacionados con la dosis o con la falta de eficacia de las dosis estándar (tabla 39-4). La detección de estos polimorfismos permitiría individualizar la posología en función del patrón metabólico de la persona, lo que incrementaría la probabilidad de eficacia sin necesidad de un período prolongado de prueba y error de la posología. Ha habido un gran interés por aplicar este paradigma a la posología de la warfarina, aunque persisten dudas sobre la rentabilidad y los aspectos prácticos de las pruebas genéticas en el uso rutinario de este fármaco.

El mayor regalo de la genética y de la genómica a la medicina puede ser la capacidad para identificar nuevas dianas farmacológicas y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. La identificación de los genes que contribuyen a los trastornos comunes está revelando los mecanismos celulares causantes de enfermedades. Este conocimiento ofrece la oportunidad de desarrollar nuevos agentes farmacéuticos que se dirigirían con mayor precisión a los mecanismos fisiológicos, conduciendo a medicamentos que funcionen mejor, con menos efectos secundarios. También pueden desarrollarse nuevos enfoques para el reemplazo o la inserción de genes en las células, como sistemas de entrega localizada del medicamento. Es probable que el tratamiento de los trastornos comunes conlleve el uso de estrategias desarrolladas como resultado de la genómica, incluso en casos en los que las pruebas genéticas no se utilicen para predecir quiénes son las personas con riesgo.

CONCLUSIÓN

El Proyecto del Genoma Humano comenzó después de que la mayoría de los médicos actualmente en activo completaran su formación médica, y pocos están familiarizados con los métodos y enfoques de la genética y genómica médicas. Sin embargo, a lo largo de los próximos años los médicos utilizarán cada vez más los productos del proyecto genoma en su práctica diaria. Ya sea durante la asistencia a un paciente con un trastorno genético raro o bien a un paciente con una enfermedad común no considerada por lo general como genética, las opciones terapéuticas vendrán determinadas cada vez más por la información de pruebas y tratamientos que, de alguna manera, se basan en datos obtenidos a partir de la secuencia del genoma.

La esencia del encuentro entre el médico y el paciente puede reducirse a dos preguntas: ¿Por qué esta persona? ¿Por qué ahora? Una persona que busca asistencia médica lo hace como producto de la evolución humana, al tener antepasados con ciertas vulnerabilidades genéticas, por la herencia de ciertos factores de riesgo familiares, por la exposición a algunos factores ambientales, porque salió mal un proceso fisiológico particular, por los rasgos conductuales que llevan a la persona a solicitar asistencia médica, porque la familia o los amigos le animan a ir al médico, porque la sociedad hace disponibles los servicios médicos y porque la persona puede permitírselo económicamente. La genética no puede responder a todas estas preguntas, pero está proporcionando la clave para dirigir muchas de las cuestiones biológicas que subyacen a los misterios médicos que han intrigado a la humanidad durante generaciones.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res*. 2009;154:277-278. *Revisión del papel creciente de la genética y la genómica en la práctica médica*
- Guttmacher AE, McGuire AL, Ponder B, y col. Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. *Nat Rev Gen*. 2010; 11:161-165. *Opiniones distintas de cuatro expertos sobre el campo de la medicina genómica*
- Khoury MJ, McBride CM, Schully SD, y col. The Scientific Foundation for personal genomics: recommendations from a National Institutes of Health-Centers for Disease Control and Prevention multidisciplinary workshop. *Genet Med*. 2009;11:559-567. *Descripción de una reunión sobre aspectos relacionados con las pruebas genómicas personales.*

- Limdi NA, Veenstra DL. Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics. *J Clin Epidemiol*. 2009;63:960-969. *Revisión del uso de la farmacogenética en medicina.*
- Rotimi CN, Jorde LB. Ancestry and disease in the age of genetic medicine. *N Engl J Med*. 2010;363:1551-1558. *Revisión.*

40

GEN, GENÓMICA Y TRASTORNOS CROMOSÓMICOS

PAWEL STANKIEWICZ Y JAMES R. LUPSKI

EL GENOMA HUMANO

Los avances tecnológicos sin precedentes logrados en biología molecular durante las dos últimas décadas han permitido la determinación de toda la secuencia del ADN (ácido desoxirribonucleico) del genoma humano (Proyecto Genoma Humano, PGH, www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml) y el establecimiento de un genoma haploide de referencia. Hasta la fecha, se han secuenciado otros genomas diploides humanos personales, y la enorme cantidad de datos disponibles de la secuencia del ADN ha ampliado nuestra visión de las bases genéticas de la enfermedad.

El ADN genómico humano está empaquetado dentro del núcleo en 23 pares de cromosomas, los 22 autosomas y dos cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los varones). El genoma diploide (2n) de cada célula se compone de dos copias haploides idénticas de alrededor de 3×10^9 pares de bases (pb), lo que supone un total de 6 mil millones de nucleótidos. La mayor parte del genoma humano se compone de elementos repetitivos: repeticiones en tándem (por ejemplo, las secuencias satélite en los centrómeros), repeticiones teloméricas, los satélites, los micro-minisatélites y elementos retrotransponibles cortos y largos intercalados (p. ej., los elementos *Alu* y los elementos LINE, respectivamente) (tabla 40-1). Estos elementos forman la heterocromatina; sin embargo, su papel funcional sigue siendo desconocido en su mayor parte. Las secuencias de ADN específicas que constituyen la eucromatina componen la menor parte de nuestro genoma y engloban entre 20.000 y 25.000 genes, 700 genes de micro-ARN, pseudogenes, fragmentos de genes, secuencias no génicas y elementos reguladores. Aunque las secuencias de codificación de proteínas ocupan solamente alrededor del 2% del genoma humano, se ha demostrado recientemente que la mayoría de nuestro ADN puede ser transcrito en ARN.

Alrededor del 4-5% del genoma humano, incluidas tanto las secuencias repetitivas como las específicas, está presente en dos o más copias en el genoma haploide. Los fragmentos de ADN mayores de 1 kb de tamaño y con una identidad de secuencia de ADN mayor del 90% se han denominado *repeticiones de bajo número de copias* (LCR por su acrónimo en inglés) o duplicaciones segmentarias (SD). La mayoría de LCR han surgido durante la especiación de los primates. Un subconjunto de LCR con una identidad de la secuencia de ADN mayor del 95-97% y más larga de 10 kb puede causar inestabilidad genómica local durante la división celular tanto meiótica (constitucional) como mitótica (somática), lo que provoca reordenamientos genómicos.

GEN

El concepto de gen se remonta a 1865, cuando Gregor Mendel observó la herencia de los rasgos fenotípicos en el guisante de jardín, *Pisum sativum*. Mendel observó que dos *factores*, que ahora sabemos que son los loci de ADN correspondientes (alelos) localizados en los cromosomas homólogos, se separan entre sí durante la meiosis y se segregan en dos gametos diferentes. Este fenómeno de la segregación independiente ahora se denomina *Primera Ley de Mendel*. La *Segunda Ley de Mendel* describió la segregación independiente de los dos loci diferentes (no alélicos) durante la formación de gametos. Los *factores hereditarios* o *unidades de herencia* que codifican la información genética se denominaron más adelante genes. En la actualidad, un gen se define como un fragmento de ADN que transporta la información utilizada para transcribirlo en un ARN (ácido ribonucleico) funcional.

La doble hélice del ADN se compone de cuatro nucleótidos: dos bases púricas, adenina (A) y guanina (G), y dos bases pirimidínicas, timina (T) y citosina (C), conectadas a un esqueleto del monosacárido desoxirribosa y unidas por enlaces fosfodiéster en los carbonos 5' y 3' del monosacárido (en el ARN, la timina se sustituye por uracilo, U). Tres nucleótidos consecutivos (codón-triplete) de ADN codificante codifican un aminoácido. Hay 64 posibles codones diferentes (4^3 combinaciones), pero sólo 20 aminoácidos, por tanto, el código genético se ha denominado *degenerado*. La mayoría de los genes de nuestro genoma comprenden varias regiones codificantes o exones que están separadas por intrones no codificantes. El gen completo (exones e intrones) se transcribe en ARN mensajero (ARNm) por la ARN polimerasa II a