

## *Presente y futuro de los avances en genómica y sus consecuencias en la práctica de la medicina de familia*

La genética es una ciencia nueva pues tiene poco más de un siglo. Y esto es aun más verdad si consideramos que el genial descubrimiento de Mendel, pasó desapercibido hasta que fue redescubierto en el año 1900 y en este tiempo está produciendo una auténtica revolución en medicina, pero fue en los últimos 15 años donde esta revolución se hizo realmente patente.

La genética molecular humana ha experimentado un desarrollo espectacular en los últimos años. El avance de nuestros conocimientos sobre el conocimiento del genoma ha dado lugar a la creación del término medicina genómica y su extensión al estudio de los componentes moleculares que constituyen la base de los diferentes procesos biológicos y su aplicación a la enfermedad al término de medicina molecular. Ya en este momento no hay ninguna especialidad médica que no se haya visto inundada por este tipo de conceptos, pero sin duda la culminación de la primera fase del proyecto genoma humano<sup>1,2</sup> y el gran desarrollo tecnológico de la mano de los "microarrays" (chips) de ADN marcará un punto de inflexión y tendrá una gran repercusión práctica en la medicina en la próxima década. Estos avances están afectando principalmente al análisis del componente genético o de reacción individual de la enfermedad (no sólo la genética sino principalmente la enfermedad compleja con componentes genéticos y ambientales) e influenciará el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la mayoría de las enfermedades.

Los conocimientos sobre el genoma que se están adquiriendo de forma vertiginosa ya están originando una demanda asistencial progresiva a medida que se encuentren marcadores de utilidad clínica probada. En los últimos cinco años las demandas de análisis moleculares están creciendo más de un 100% por año y es de esperar que este porcentaje se incremente o mantenga. La información genética que se está generando plantea una serie de problemas prácticos y también éticos a los que hay que ir buscando una respuesta adecuada tanto desde el punto de vista médico y de planificación sanitaria como educativo y social. La mayor parte de estos problemas deriva del componente predictivo de futuras patologías en un individuo sano lo que en muchos casos requiere una forma diferente de abordar los problemas de salud.

La hipérbole informativa en relación con los avances en genómica y la divulgación excesiva de cualquier avance en el campo, está generando también muchas expectativas que principalmente respecto a terapia no se van a cumplir a corto plazo, por lo que es necesario enfocar el problema con prudencia. Los avances en genómica no van a cambiar la medicina de

forma brusca sino que, como otros avances científicos en medicina, van a permitir que poco a poco mejoremos nuestra asistencia sobre todo si somos capaces de utilizar las nuevas herramientas de forma racional.

Para analizar este tema consideraremos sucesivamente las enfermedades genéticas, la enfermedad común (con un componente genético más o menos importante) y el cáncer.

## ENFERMEDADES MONOGENÉTICAS Y MULTIGÉNICAS

Incluimos en este grupo aquellas enfermedades, sean genéticas simples o multigénicas, en las que el componente genético es superior al componente ambiental.

El impacto clínico de estas enfermedades se ha incrementado constantemente a lo largo de este siglo y es previsible que se siga incrementando en el próximo. Se estima que en los países occidentales el porcentaje de muertes en edad pediátrica atribuible a causas genéticas ha pasado del 10% a principios de siglo a más del 40% en la actualidad. Entre el 3 y el 7% de los recién nacidos sufren un trastorno genético, de los que el 0,4% son cromosomopatías, el 1,1% enfermedades monogénicas y el resto enfermedades multigénicas<sup>3</sup>. El espectro de la enfermedad genética ha cambiado pues notablemente y los trastornos cromosómicos han pasado a ser menos importantes que los cambios genéticos más sutiles (mutaciones), que actualmente representan el 80% de los diagnósticos genéticos. Actualmente se conocen unos 4.000 genes que son susceptibles de mutaciones que originen trastornos monogénicos. Hoy en día se pueden diagnosticar molecularmente más de 1.000 de estas enfermedades pero es de esperar que en esta década la casi totalidad de los trastornos genéticos sean susceptibles de análisis.

La segura introducción de métodos más rápidos y baratos de *screening* de la mano de los DNA *microarrays* (chips de ADN) están haciendo más rápido y factible estudios genéticos en aquellas afecciones en las que los beneficios en términos de prevención son importantes.

La identificación del estado de portador de una enfermedad genética puede ser de gran importancia sobre todo si se realiza antes de que se manifieste clínicamente, pues puede hacerla susceptible de medidas preventivas o paliativas para el individuo afectado. Así se está produciendo un gran aumento de estudios de tipo predictivo en el sujeto sano, habitualmente ante la existencia previa de antecedentes familiares o factores de riesgo (por ejemplo colesterol alto en niños) que hagan sospechar un trasfondo genético.

En el caso de familias, la toma de decisiones de *screening* para determinadas enfermedades debe contemplar las implicaciones relacionadas con la descendencia y que serán objeto de numerosas consultas y posteriores análisis, y deberán valorar con cuidado los pros y los contras para cada enfermedad en concreto, incluyendo no sólo el coste-beneficio en términos de salud, sino los efectos sociales, psicológicos y las posibles repercusiones laborales o de cobertura en sistemas de seguros privados.

Todos estos estudios ya han comenzado y existen planes en muchas comunidades autónomas de análisis de mutaciones en familias afectas de una gran variedad de enfermedades genéticas desde la poliquistosis renal y la retinosis pigmentaria al hiperinsulinismo congénito y una gran variedad de trastornos psiquiátricos.

El auge exponencial de este tipo de prácticas, no puede seguir basándose en el esfuerzo de profesionales individuales y requiere una organización asistencial que actualmente no está contemplada en la planificación sanitaria y en el que deben jugar un papel importante la medicina de familia.

## ENFERMEDADES POLIFACTORIALES

La mayor parte de las enfermedades comunes tiene un cierto componente genético o de reacción individual a la enfermedad, de base generalmente multigénica. Las enfermedades de mayor prevalencia en las sociedades desarrolladas y con mayor sobrecarga de servicios asistenciales tiene un importante componente genético como ocurre con la mayoría de los grandes grupos de síndromes (hiperlipemias, diabetes, asma, hipertensión) y enfermedades neurodegenerativas que se manifiestan con la edad. La identificación de marcadores predictivos de la mano del análisis masivo de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) que será espectacular en el próximo cinco años y la consecuente identificación de riesgo, resultará en un mejor uso de recursos sanitarios si se utilizan adecuadamente.

Hasta ahora, la búsqueda de los genes implicados en estas enfermedades se hacía aplicando la estrategia de "genes candidato", lo que obligaba a disponer de hipótesis etiopatogénicas claras y a seleccionar genes conocidos. Esta estrategia se verá reemplazada por análisis de asociación y mapas de alta densidad de SNPs que permitirá el conocimiento de los genes implicados en muchas de estas enfermedades<sup>4</sup>.

## GENÉTICA ONCOLÓGICA-PATOLOGÍA MOLECULAR TUMORAL

La biología molecular está revolucionando ya actualmente la oncología y anatomía patológica.

Actualmente el diagnóstico de numerosos procesos tumorales, particularmente leucemias y linfomas se realiza con herramientas moleculares. Numerosos marcadores moleculares (particularmente oncogenes y supresores) de utilidad para el pronóstico están surgiendo, y se espera que en los próximos años surjan nuevos marcadores y más efectivos y se protocolice de forma clara su uso, eligiendo aquellos más informativos.

El estadiaje de los tumores se seguirá apoyando, continuando la tendencia iniciada actualmente, en datos moleculares.

También están surgiendo de forma progresiva marcadores moleculares de interés para el tratamiento y los oncólogos necesitan cada vez más datos moleculares para elegir el tratamiento más idóneo. Esto se verá incremen-

tado por el esfuerzo farmacéutico que se está realizando a partir del conocimiento progresivo del proceso tumoral.

Algunos cánceres poseen un componente hereditario (particularmente mama y colon) y gran parte de los genes implicados son ya conocidos y se pueden analizar. La toma de decisiones para el análisis de estos genes en un enfermo o en sus familiares es compleja. En el cáncer de mama es obvio que toda persona con una sospecha de cáncer de mama familiar tiene derecho a ser informada y el análisis genético puede ser decisivo para la toma de decisiones terapéuticas, pero puede tener repercusiones psicológicas importantes para el enfermo y sus familiares, particularmente cuando se plantea en individuos sanos. Existe actualmente un descontrol importante en este tema que está afectando a la toma de decisiones de los pacientes. Una formación adecuada de los especialistas y médicos de Atención Primaria y una protocolización adecuada parecen de la máxima urgencia en este campo.

Aunque el ejemplo es paradigmático, este tipo de problemas se producirán con frecuencia en el próximo decenio si no se actúa en consecuencia.

## FARMACOGENÉTICA-FARMOGENÓMICA

Se denomina farmacogenética al estudio de las diferencias individuales (genéticas) en la respuesta a un fármaco y farmacogenómica al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de fármacos utilizando herramientas genómicas.

La eficacia terapéutica de un fármaco de primera línea ronda el 50% y en muchas ocasiones se producen efectos secundarios indeseables o a veces graves. El objetivo de la farmacogenética es identificar a la respuesta o no respuesta o los efectos secundarios.

La farmacogenética está teniendo un desarrollo imparable y al igual que lo que sucedía con las enfermedades complejas se está pasando del estudio de polimorfismos en genes candidatos (enzimas metabolizadoras y receptores) al análisis de SNPs<sup>4</sup>.

Los nuevos métodos sencillos, seguros y baratos de genotipado están permitiendo que predicciones genéticas a la respuesta a fármacos que ya han comenzado a aplicarse en algunas comunidades en gran escala para el tratamiento con antipsicóticos.

No todo en la respuesta a los fármacos es genético (la acción ambiental en la respuesta a los fármacos es también importante y en general no bien conocida), pero parece claro que la farmacogenética es útil ya en la práctica clínica y que se generalizará a otros grupos de fármacos en los próximos años.

En cuanto a la farmacogenómica, el uso de *chips* de expresión (*chips* de ESTs, *expression sequence tags*) está permitiendo el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas pero seguramente se tardarán años en utilizar en la clínica medicamentos basados en este conocimiento.

## MEDICINA GENÓMICA Y MEDICINA DE FAMILIA

Una de las mayores consecuencias de los avances en genómica es el cambio conceptual que se está produciendo en relación con la enfermedad y para los médicos, no sólo de Atención Primaria, el acceso a esta información.

El conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad determinará una revolución en la forma de clasificar las enfermedades. Pasaremos progresivamente desde la actual clasificación sintomática, en la que los pacientes son asignados a determinados síndromes a una clasificación de las enfermedades basada en el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes y en su pronóstico. Este cambio hará que entidades tan heterogéneas como la hipertensión arterial, diabetes, obesidad, demencia, esquizofrenia, asma, artritis, artrosis, etc., se desglosen en diversas enfermedades, cada una con una base genética, un mecanismo fisiopatológico molecular y un pronóstico progresivamente mejor conocidos. De forma similar el tratamiento se convertirá en un tratamiento más individualizado que se ajuste a la base genética del padecimiento del paciente o la base genética de la respuesta a un medicamento determinado, sus factores ambientales y su pronóstico, en la mayoría de los casos asociados a tests diagnósticos que permitirán valorar el grado de eficacia.

Estos cambios están comenzando ya y, a corto plazo, la medicina de familia será una beneficiaria directa por lo que la formación adecuada y continuada de los médicos de Atención Primaria en estos temas es algo necesario y urgente. El acceso a las bases de datos del genoma a través de fuentes informáticas y al conocimiento que se va generando se debe facilitar a los médicos de Atención Primaria así como enseñarles el acceso a fuentes científicas. Muchos médicos acceden regularmente a PubMed, pero ignoran qué les puede ofrecer el resto de la información que ahí figura. Muy pocos médicos acceden por ejemplo a OMIM, que les puede ofrecer una información al día del componente genético de cualquier enfermedad.

Pero sin duda donde la importancia del médico de familia es crucial es en el consejo genético.

Una reciente editorial del Premio Nobel Harold Varmus<sup>5</sup> llamaba la atención sobre este hecho y el propio *New England Journal of Medicine* acaba de iniciar una serie de artículos<sup>6</sup> de puesta al día en el campo de la genómica, incluyendo el consejo genético como pieza clave de la información.

La situación es que el análisis genético se puede realizar hoy en día en miles de enfermedades lo que ha desbordado a los genetistas incluso en países donde existen estructuras planificadas de consejo genético y no digamos en países como España donde existe una situación prácticamente única en el mundo civilizado en la que la genética no es ni siquiera especialidad médica.

El consejo genético lo tienen que realizar hoy en día, en la mayoría de los casos, médicos de asistencia primaria y especializada. En general el

paciente (y así es nuestra experiencia en cánceres hereditarios) confía más en el médico de primaria que en los médicos de especializada y prefiere que este tipo de cuestiones se las comunique el primero, pero ¿saben realmente tanto uno como otro realizar de forma adecuada un consejo genético?

En mi opinión hace falta un esfuerzo formativo muy importante en este terreno. Es cierto que el conocimiento de la familia (clave para el consejo genético), la confianza del paciente en el médico y la relación médico-enfermo hacen del médico de familia una persona ideal para vehicular parte (el pre y post consejo) o todo el consejo genético. El médico de familia necesita un acceso fácil al conocimiento científico de la enfermedad genética, un contacto fluido con el genetista y sobre todo un aprendizaje de cómo efectuar el consejo genético que se debería incluir en su currículo formativo. Esto es particularmente importante en nuestro país donde la genética ni siquiera figura en los planes de estudio de muchas Facultades de Medicina.

A. CARRACEDO  
*Fundación Gallega de Medicina Genómica (SERGAS).  
Santiago de Compostela. A Coruña*

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-51.
3. Carracedo A. La Medicina molecular. *Revista Galega de Actualidade Sanitaria* 2001; 3: 214-8.
4. Golstein DB, Weale ME. Population genomics: linkage disequilibrium holds the key. *Current Biology* 2001; 11: R576-9.
5. Varmus H. Getting reading for gene-based medicine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1526-7.
6. Guttmacher AF, Collins FS. Genomic medicine –a primer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1512-20.

