

Comentario a “La genómica en la medicina”

Víctor Manuel Valdespino-Gómez^a

^aDepartamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Distrito Federal, México

Correo electrónico: vvaldespinog@yahoo.com.mx

Me permito hacer algunos comentarios relacionados con el artículo “La genómica en la medicina” publicado en la *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(5):566-73.

La doctora Ruiz Esparza-Garrido *et al.* analizan de manera sencilla y didáctica los principales cambios que se han producido en las últimas décadas en el estudio genómico con orientaciones a la medicina aplicativa; para esto emplean las tecnologías ómicas para examinar estructural y funcionalmente el genoma humano. Particularmente realizan una descripción somera de la secuenciación masiva, los microarreglos, de algunos aspectos de la proteómica, como las redes o vías de señalización intracelulares, metabolómica, y de la utilidad del apoyo bioinformático para analizar e interpretar la gran cantidad de datos producidos en dichos estudios. El presente comentario está destinado a remarcar algunos de los avances más recientes y sobresalientes publicados en esta área, los cuales nos conducirán a un ejercicio médico modernizado.

Conviene resaltar que en la última década se ha demostrado la gran complejidad de los componentes y de los mecanismos genómicos que participan en el proceso de equilibrio (en la salud) y de desequilibrio celulares (en la enfermedad), gracias a los resultados de los diferentes estudios de investigación genómicos que han empleado las distintas tecnologías ómicas. Así, por ejemplo en el cáncer intervienen una gran cantidad de alteraciones genéticas y genómicas que codifican proteínas oncogénicas conductoras y pasajeras de los procesos de iniciación y progresión. Más aún, aunado al reconocimiento de las alteraciones genómicas estructurales y funcionales, también se ha empezado a identificar que diferentes alteraciones epigenéticas, correspondientes a cambios bioquímicos menores en regiones reguladoras como los promotores, *enhancers* y exones, participan en la regulación de la expresión de los genes codificantes. Y que la calidad, cantidad, ubicación, junto a los cambios postraduccionales de las proteínas codificadas, son factores que modifican las vías de señalización intracelulares fisiológicas.

El fenotipo final de una célula/tejido/organismo es ejercido por la integración funcional del genoma, del traductoma (*translatome*) y de la anatomía funcional.¹ También se ha identificado que en diferentes tipos de enfermedad predominan algunos patrones reconocidos de alteraciones moleculares. Sin embargo, en analogía a lo que sucede en la variabilidad genómica funcional normal humana, que se debe a una inmensa variedad de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) y de variación en el número de copias (CNV, del inglés *copy number variations*), en el desarrollo de una enfermedad específica también se presenta una mayor variabilidad de alteraciones poligénicas

y de mecanismos patofisiológicos.² La identificación de los componentes y de los mecanismos moleculares individualizados en un paciente con una enfermedad en particular es la clave para aumentar nuestro entendimiento de ella, y diseñar o emplear ante ella las estrategias moleculares para suplir, bloquear o producir el efecto homeostático o compensador requerido para completar la secuencia de reacciones bioquímicas que modifiquen el fenotipo celular. Bajo estos principios ha surgido la medicina personalizada, una medicina que permite identificar un diagnóstico patofisiológico más preciso (resolución molecular) y seleccionar un plan terapéutico más racional (empleando preferentemente medicamentos aprobados, o que se encuentran en fase de estudio en ensayos clínicos).³

El estudio moderno integral del genoma humano se realiza empleando las tecnologías de la secuenciación completa del exoma o del genoma, con lo cual se amplía la cobertura y la resolución del estudio genómico. Actualmente, estas tecnologías son la base de las pruebas moleculares en la aplicación clínica; recientemente la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha autorizado el empleo de un secuenciador de segunda generación (MiSeq Dx system) en el estudio asequible del genoma humano en apoyo al diagnóstico clínico.^{4,5} El ejercicio de la medicina personalizada o medicina de precisión implica predominantemente tres pasos: 1. estudiar el genoma de las clonas celulares afectadas (junto con el ADN germinal) identificando los genes conductores del proceso patofisiológico, 2. filtrar los datos genómicos en la búsqueda de blancos moleculares terapéuticos, y 3. realizar un análisis riguroso de los datos clínicos y de los datos genómicos, empleando herramientas de apoyo. La aplicación de estos tres pasos requiere frecuentemente de la colaboración de especialistas bioinformáticos competentes en el manejo de *software* y bases de datos específicos para el análisis de datos genómicos de modelos específicos de enfermedad, y particularmente en el paso 3, del empleo de algoritmos computacionales específicos.^{6,7}

Un último avance que comentaré es el desarrollo de un sistema de ingeniería genética que está empezado a revolucionar muchas áreas de la biología, entre ellas, la de la terapia génica humana. Este sistema genómico ingenieril, denominado CRISPR-Cas9 se encuentra conformado por una endonucleasa, la cual es guiada por un ARN dúplex para reconocer y unirse a secuencias de nucleótidos específicos del ADN. Con el sistema CRISPR se podrán corregir potencialmente las mutaciones responsables de diferentes enfermedades genéticas, además de que el sistema tiene muchas otras aplicaciones en biomedicina y biotecnología.⁸

Referencias

1. Kitchen RR, Rozowsky JS, Gerstein MB, Nairn AC. Decoding neuroproteomics: integrating the genome, translatome and functional anatomy. *Nature Neurosci.* 2014;17:1491-9.
2. Wang E, Zaman N, McGee S, Milanese JS, Masoudi-Nejad A, O'Connor-McCourt M. Predictive genomics: A cancer hallmark network framework for predicting tumor clinical phenotypes using genome sequencing data. *Sem Cancer Biol.* 2014;Apr 18 (Epub ahead of print).

3. Garraw LA, Verweij J. Precision oncology: an overview. *J Clin Oncol.* 2014;31:1803-5.
4. [No authors listed.] FDA-approved next-generation sequencing system could expand clinical genomic testing: experts predict MiSeqDX system will make genetic testing more affordable for smaller labs. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:x-xi.
5. Collins FS, Hamburg MA. First FDA authorization for next-generation sequencer. *N Engl J Med.* 2013;369:2369-71.
6. Huser V, Sincan M, Cimino JJ. Developing genomic knowledge bases and databases to support clinical management: current perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2014;7:275-83.
7. Van Allen EM, Wagle N, Levy MA. Clinical analysis and interpretation of cancer genome data. *J Clin Oncol.* 2013;31:1825-33.
8. Doudna J, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science.* 2014;346:1258096.