

## **Medicina genómica**

Fabio Salamanca-Gómez\*

Constituye una afortunada coincidencia que al celebrar el cincuentenario del descubrimiento de la estructura molecular del material genético, la doble hélice de Watson y Crick, se haya completado la secuenciación de los tres mil doscientos millones de pares de bases nitrogenadas que constituyen el genoma haploide humano, uno de los objetivos primordiales del proyecto del Genoma Humano, iniciado en la última década del siglo pasado.

El proyecto se acompañó de la secuenciación del genoma de otros organismos por su utilidad en la investigación biomédica experimental o por su relevancia como agentes etiológicos de patología muy importante en los seres humanos.

Es así como se han secuenciado también los genomas de *Hemophilus influenzae*, del *Escherichia coli*, del *Saccharomyces cerevisiae* de la *Drosophila melano-gaster*, del *Caenorhabditis elegans*, del *Plasmodium falciparum* y está a punto de determinarse la secuencia del genoma del ratón de laboratorio.

Estos asombrosos desarrollos han revolucionado el ejercicio profesional médico y lo harán con mayor énfasis en los próximos años, porque han permitido el advenimiento de la *medicina predictiva* con el inicio del *diagnóstico presintomático* y la medicina individualizada con la aplicación del medicamento indicado, a las dosis adecuadas, según la constitución genética del paciente, con el desarrollo del nuevo y promisorio campo que se conoce como la *farmacogenómica*.

Ha sido posible localizar, a lo largo de la estructura cromosómica, numerosos genes que cuando mutan son responsables de padecimientos mendelianos, así por ejemplo, se conoce perfectamente la ubicación y el tipo de las mutaciones más frecuentes de la fibrosis quística, la fenilcetonuria, la hiperplasia suprarrenal congénita, las diferentes hemoglobinopatías, la enfermedad de Tay-Sachs, las distintas variedades de mucopolisacaridosis, la hipercolesterolemia familiar, la neurofibromatosis, y en el caso de las enfermedades ligadas al cromosoma X, de

la hemofilia A y B, de la distrofia muscular tipo Duchenne y tipo Becker, del síndrome de Lesch-Nyhan y del cromosoma X frágil.

Constituye un capítulo especial aquél de las enfermedades genéticamente determinadas que, sin embargo se manifiestan en la edad adulta, como la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer, para las que no existe actualmente tratamiento y en las cuales, por lo mismo, cobra singular importancia el diagnóstico presintomático por sus relevantes implicaciones éticas, legales y sociales.

El desarrollo también ha sido impresionante en el campo que ha contribuido a desentrañar los complejos mecanismos involucrados en el fenómeno de la transformación neoplásica, disecándose con gran precisión la naturaleza de los cambios encontrados en los oncogenes y en los genes supresores tumorales. Los primeros, principalmente involucrados en la aparición de las leucemias y los linfomas, y los segundos, relacionados con la presencia de las neoplasias embrionarias, tales como el retinoblastoma, el nefroblastoma o tumor de Willms, el neuroblastoma y el resto de los tumores sólidos.

El otro hallazgo trascendental es el descubrimiento de los polimorfismos de un sólo nucleótido, conocidos como SNPs por sus siglas en inglés, que se presentan con una frecuencia de 1 por cada 800 bases, por lo que existen en el genoma cerca de 6 a 10 millones de SNPs. Estos proporcionan la individualidad genómica y sus combinaciones en bloque (haplotipos) constituyen el motivo del Proyecto Internacional del HapMap (Mapeo de los haplotipos) para investigar la susceptibilidad a enfermedades tan comunes como la diabetes, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, el asma o la osteoporosis. Es tal la importancia de la Medicina Genómica que la revista Science ha destinado toda una sección de un número reciente a la discusión de estos fundamentales avances.

\*Académico Titular.

Jefe, Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, Apartado Postal 12-951. México, D.F. 03020.

De los temas tratados resaltan por su importancia los relacionados con la identificación de sujetos que presentan reacciones adversas a algunos medicamentos de uso relativamente frecuente como la 6-Mercaptopurina y al desarrollo de microarreglos (Microchips) para identificar variables de los genes CYP2D6 y CYP2C 19 involucrados en el metabolismo de gran parte de los fármacos actualmente en el mercado.<sup>1</sup> Así como la importancia de realizar estudios sobre la respuesta a los medicamentos en las diferentes poblaciones.<sup>2</sup>

Resalta también la importancia de la revolución genómica en el desarrollo de vacunas como las de la hepatitis B y la hepatitis C, y los nuevos logros en las vacunas contra el estreptococo, el estafilococo, la clamidia, el *Plasmodium falciparum* y la *Yersinia pestis*.<sup>3</sup>

Un capítulo de suma trascendencia es el relacionado con los genes que implican susceptibilidad a cáncer de mama, de ovario y otras neoplasias, conocidas por sus siglas en inglés como BRCA1 y BRCA2, cuyas relaciones con otras entidades genéticas como la Anemia de Fanconi y la Ataxia Telangiectasia ha sido muy reveladora<sup>4,5</sup> y cuyo riesgo para cáncer de mama y cáncer de ovario ha sido reevaluado.<sup>6</sup> destacándose el hecho de que el riesgo

es mayor cuando las mujeres portadoras de las mutaciones nacieron después de 1940.

Nuestro país no puede quedar marginado de estos trascendentales desarrollos. Es necesario brindar apoyo a la iniciativa auspiciada por la Secretaría de Salud, la UNAM, el CONACYT y FUNSALUD para crear el Instituto Mexicano de Medicina Genómica (INMEGEN), cuyo Director, Gerardo Jiménez, ha publicado recientemente<sup>7</sup> en las páginas de la revista Science, planes y programas académicos y de investigación de esta importante iniciativa.

## Referencias

1. **Marshall E.** Preventing toxicity with a gene test. *Science* 2003;302:588-590.
2. **Holden C.** Race and medicine. *Science* 2003;302:594-596.
3. **Rappuoli R, Covacci A.** Reverse vaccinology and Genomics. *Science* 2003;302:602-603.
4. **Manke IA, Lowery DM, Nguyen A, Yaffe MB.** BRCT repeats as phosphopeptide binding modules involved in protein targetin. *Science* 2003;302:636-639.
5. **Yu X et al.** The BRCT domain is a phospho-protein binding domain. *Science* 2003;302:639-642.
6. **King MC, et al.** Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-646.
7. **Jiménez-Sánchez G.** Developing a platform for genomic medicine in Mexico. *Science* 2003;300:295-296.