



EDITORIAL

Genoma humano y medicina

The human genome and medicine



Francesc Palau^{a,b,c,d,e,*} y Alfredo García-Alix^{b,c,e,f}

^a Servicio de Medicina Genética y Molecular, Hospital Sant Joan de Déu, e Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

^b Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER), Hospital Sant Joan de Déu, e Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

^c Unidad de Pediatría, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^d Institut Clínic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

^e CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)

^f Servicio Neonatología, Hospital Sant Joan de Déu, e Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

Disponible en Internet el 10 de mayo de 2018

El análisis del genoma humano y la aplicación de las pruebas genéticas en medicina se remontan a finales de los años 50 del pasado siglo. El análisis de los cromosomas (citogenética) ha sido la prueba clásica para el estudio del cariotipo, que con una resolución de 400 a 550 bandas permite detectar reordenamientos cromosómicos y anomalías mayores de 5 a 10 megabases en cualquier lugar del genoma. El análisis cromosómico ha permitido diagnosticar trastornos como el síndrome de Down (trisomía 21) o el síndrome del maullido del gato (delección del cromosoma 5p-). La determinación del cariotipo permitió incorporar el genoma en el conocimiento médico, en la praxis clínica y en la medicina de laboratorio. Sin embargo, a pesar de representar el genoma completo, el nivel de resolución microscópico del cariotipo no alcanza el plano molecular de la secuencia del ADN, lo cual limita de forma marcada su capacidad para el diagnóstico genético del conjunto de enfermedades y síndromes genéticos. En los últimos 10 años la capacidad de análisis genético y genómico ha avanzado espectacularmente, pasando del análisis de los cromosomas

y regiones del genoma subcromosómicas a la determinación de la secuencia molecular del gen mediante la secuenciación Sanger o del conjunto de genes empleando la secuenciación masiva de nueva generación (NGS, *next generation sequencing*). La incorporación en el análisis del genoma y en la medicina clínica de los *microarrays* de cromosomas o cariotipo molecular permite escudriñar en las variantes genéticas de número de copia mediante la comparación del ADN genómico del paciente con una muestra de referencia. Ello permite detectar de forma rápida y eficiente las deleciones y las duplicaciones¹. Estas variantes o alteraciones pueden ser la causa de trastornos del neurodesarrollo o psiquiátricos, como son el trastorno del espectro autista y de diversos síndromes genómicos, como el síndrome de delección 22q11, el síndrome Smith-Magenis, el síndrome Williams o el síndrome de delección/duplicación 16p11.2, entre otros. La aplicación del cariotipo molecular permite aumentar el rendimiento diagnóstico de la discapacidad intelectual, de los síndromes genómicos/cromosómicos y en general de la causa de las malformaciones congénitas, pasando del 3-5% de cariotipo convencional de bandas G a aproximadamente el 12-16% empleando la citogenética molecular.

Castells-Sarret et al.² presentan en este número de ANALES DE PEDIATRÍA los resultados de aplicar el cariotipo molecular, empleando concretamente la técnica de *arrays* de hibri-

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: fpalau@hsjdbcn.org, fpalau@sjdhospitalbarcelona.org (F. Palau).

dación genómica comparada (aCGH), en 1.000 pacientes afectados por retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista o malformaciones congénitas, y otras indicaciones clínicas como la epilepsia o la talla baja. Los resultados obtenidos confirman lo observado en otros trabajos: se encontraron desequilibrios cromosómicos en 140 pacientes (14%) de un total de 1.000. Estos resultados contrastan con la capacidad diagnóstica de otras técnicas genómicas como son el cariotipo y el *multiplex ligation-dependent probe amplification*, con los que, en su conjunto, los autores alcanzaban únicamente a encontrar reordenamientos o aneusomías en 43 pacientes. El rendimiento obtenido con la prueba aCGH es, pues, mucho mayor, especialmente en el caso de retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual (18,9%), trastorno del espectro autista (14,8%) y malformaciones congénitas (13,7%). Es interesante el hallazgo de anomalías genómicas en un 13,3% de pacientes con talla baja, algo que habrá que confirmar en futuros estudios para determinar el valor del cariotipo molecular en el diagnóstico etiológico de la talla baja. De menor rendimiento, pero aún significativo, ha sido el hallazgo de alteraciones en un 7% de pacientes con epilepsia. Los resultados llevan a los autores a afirmar que el cariotipo molecular, en este caso el aCGH, es la prueba de primera línea en el diagnóstico genético de los pacientes con sospecha de desequilibrios genómicos.

Muchos pacientes con trastornos del desarrollo no tienen un diagnóstico. En la serie de Castells-Sarret et al.² la aplicación de las técnicas de análisis genómico ha multiplicado por 4 la tasa diagnóstica, pasando de un supuesto 4,3% empleando conjuntamente las pruebas de cariotipo y *multiplex ligation-dependent probe amplification* al 14% que ofrece el aCGH. El salto que ha dado la tecnología genómica en el campo del diagnóstico médico ha sido grande y, además, en este trabajo los autores muestran que el coste de aplicar aCGH frente a la estrategia de estudio de cariotipo y *multiplex ligation-dependent probe amplification* es coste-efectiva, con una reducción del gasto del orden del 50%. Ante esta mejora en la efectividad y eficiencia del cariotipo molecular como una de las pruebas genéticas para el diagnóstico de pacientes con una afectación del desarrollo, neurológico y/o sistémico, es importante poner en valor la capacidad actual de análisis del genoma en el diagnóstico de «pacientes sin diagnóstico»³. Esta capacidad aumenta con el estudio de la secuencia nucleotídica del genoma mediante secuenciación masiva NGS. La aplicación del análisis de los exones génicos y regiones intrónicas flanqueantes, bien sea mediante paneles de genes orientados por patología, bien mediante el exoma clínico (conjunto de la mayoría de genes asociados con algún tipo de patología) o el exoma completo, ha aumentado más aún la capacidad y la eficiencia diagnóstica, especialmente en el estudio de pacientes con sospecha de enfermedad monogénica³. En publicaciones de hace solo unos años, la tasa de diagnóstico molecular general en «pacientes sin diagnóstico», aplicando el exoma clínico, variaba entre el 26% de pacientes probando y el 31% en el caso de tríos probando-progenitores⁴. En el año

2017, en el Hospital Sant Joan de Déu, también mediante el estudio del exoma clínico (primero con un panel de 4.813 genes y posteriormente de 6.710 genes), hemos sido capaces de encontrar la mutación génica y ofrecer un diagnóstico genético en el 54,4% de los 362 pacientes probando estudiados (Armstrong et al., datos no publicados, <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/ninos/genetica>).

El conocimiento de la causa de una enfermedad puede determinar el pronóstico, dirigir evaluaciones diagnósticas funcionales, orientar el tratamiento terapéutico y la rehabilitación, y hace posible la anticipación y profilaxis de problemas asociados a la entidad y de enfermedades potencialmente coexistentes. El establecimiento de la especificidad diagnóstica es también esencial para el consejo genético familiar. Estos datos nos llevan a pensar seriamente sobre la cuestión ética que plantea el «esfuerzo diagnóstico» ante una persona afectada por una «enfermedad no-diagnosticada», es decir, un paciente sin diagnóstico que ha sido atendido de un modo correcto y al que se le ha practicado todo aquello que era necesario por parte de los profesionales sanitarios⁵. La pregunta que nos podemos hacer es: ¿hasta dónde llevar el «esfuerzo diagnóstico» cuando se han realizado las evaluaciones pertinentes en base al conocimiento médico establecido y a las disponibilidades tecnológicas? Hoy en día podemos contestar que es un deber moral del médico (y del sistema sanitario) hacer este esfuerzo. Más allá del derecho a la salud de la persona y del ciudadano, hay 2 poderosas razones para ello: en primer lugar, el conocimiento de la enfermedad y su fisiopatología, y el desarrollo tecnológico alcanzado por la ciencia biomédica, y, en segundo lugar, la disponibilidad de una estructura y unos recursos humanos y materiales en el sistema de salud. Tal vez, esto último no esté presente todavía como servicio a la población general, pero los resultados obtenidos por Castells-Sarret et al.² marcan la realidad y el camino a seguir incorporando el análisis del genoma en la práctica cotidiana de la medicina moderna y, por lo que nos atañe, de la medicina pediátrica.

Bibliografía

1. Martin CL, Warburton D. Detection of chromosomal aberrations in clinical practice: From karyotype to genome sequence. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015;16:309–26.
2. Castells-Sarret N, Cueto-Gonzalez AM, Borregan Prats M, López Grondona F, Miró Ametller R, Tizzano Ferrari EF, et al. Array CGH como primera opción en el diagnóstico genético: 1.000 casos y análisis coste-beneficio. *An Pediatr (Barc).* 2018;89:3–11.
3. Gahl WA, Adams DR, Markello TC, Boerkoel NF, Tiffet CJ. Genetic approaches to rare and undiagnosed diseases. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor NF, editores. *Nelson's Textbook of Pediatrics.* 20.^a ed Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 629–33.
4. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare mendelian disorders. *JAMA.* 2014;312:1880–7.
5. Palau F. Diagnóstico de las enfermedades raras no diagnosticadas. *EIDON.* 2017;47:17–30.