

“CURSO DE MEDICINA GENÓMICA EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN”

Profesor: Dr. José Ignacio Lao Villadóniga
Médico, especialista en Genética Clínica
Director Médico, Genomic Genetics International
www.genomicgenetics.com

Tema 1: De la Genética a la Medicina genómica

Estructura y organización del material genético

La expresión del genoma: Del ADN a las proteínas: transcriptómica, proteómica, metabolómica

Mutaciones y Polimorfismos: las dos caras del análisis genético.

Epigenética : encrucijada entre genoma y ambioma.

Tema 2. Entrando en la Era de la Medicina Genómica como base de la Medicina de Precisión.

A. La **Genómica Nutricional**: precisión en las recomendaciones nutricionales y en el uso y diseño de nutracéuticos

- Nutrigenética
- Nutrigenómica

B. Ganando **precisión en las prescripciones** y en el diseño de nuevos fármacos.

- Farmacogenética
- Farmacogenómica

Tema 3. La aplicación de la Medicina Genómica en prevención y en patologías complejas:

A. La Medicina antienvjecimiento de Precisión. Lo real frente a los retos.

Ejemplos de actuación.

B. Neuroprogram: modelo de base para actuar según subtipos clínicos más allá del diagnóstico clínico global.

Conceptos en Medicina Genómica.

De la Genómica a la Epigenómica. Mutaciones y Polimorfismos. Genes y herencia. Conceptos importantes en Genética Médica.

De la Genómica a la Epigenómica

El conocimiento de la secuencia del genoma humano ha supuesto un cambio radical en el campo del diagnóstico ya que ha optimizado y acelerado la asociación de variantes genéticas al riesgo de padecer determinadas enfermedades humanas y a la respuesta a su tratamiento farmacológico. Una de las principales ventajas asociadas al conocimiento obtenido del análisis del genoma humano es el conocer la existencia tanto de genes asociados con un peor funcionamiento de un determinado sistema como de otros, que, por el contrario, tienen un efecto beneficioso. Según el tipo de la interacción que se da entre los genes, diferenciamos efectos antagónicos y efectos de potenciación mutua. Esto puede traducirse clínicamente, en la supresión o complicaciones de determinado signo o síntoma dentro del cuadro clínico que explican las diferencias que observamos en la evolución de varios casos con una misma enfermedad. Todo ello depende finalmente del tipo de equilibrio que se establezca entre genes de efectos positivos o de efectos negativos o deletéreos.

Existe, por una parte, una interacción a nivel genético que predetermina un genotipo asociado a un riesgo o susceptibilidad individual. Particularmente en el caso de procesos de carácter multifactorial, es además de vital importancia conocer el papel directo que juegan otros factores de riesgo no genético, bien con un efecto negativo (Ej. malos hábitos de vida) o con efecto positivo (Ej. control de dichos hábitos). Estos últimos son sobre los que podemos actuar, desplazan el equilibrio en uno u otro sentido modulando el fenotipo o expresión clínica final y determinando, en último término, nuestra mayor o menor expectativa de vida.

Desde el ámbito de la Medicina Preventiva, entre los principales objetivos de la información obtenida a partir del análisis genético destaca el de promover la salud y el bienestar del individuo. Esto es posible gracias a la posibilidad de detectar precozmente una susceptibilidad a una determinada patología, lo que puede derivar en una posibilidad de introducción o de refuerzo de pautas preventivas y mejora de la calidad de vida. Paralelamente, la información obtenida no sólo es importante en el individuo analizado, ayuda en la posibilidad de introducir pautas de prevención en generaciones futuras.

Conceptos básicos

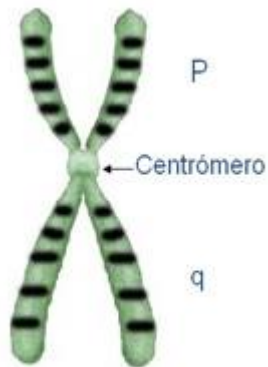
El primer concepto para entender son los cromosomas ya que estas estructuras son precisamente la primera aproximación al material genético.

Los cromosomas (del griego cuerpo con color) son corpúsculos, por lo general filamentosos, presentes en el núcleo de la célula, que se hacen visibles al microscopio cuando se produce la mitosis. Se dan en pares. Una mitad paterna y la otra mitad materna. En los seres humanos el número de cromosomas es cuarenta y seis (23 de origen materno y 23 de origen paterno).

Su número es constante en cada especie animal y vegetal, pero se reducen a la mitad en los gametos o células germinales mediante la meiosis.

Las personas de sexo femenino cuentan con dos cromosomas X, los hombres tienen uno X y el otro Y. Es el hombre el que determina el sexo del bebé, ya que es el único que posee el cromosoma Y capaz de crear un varón.

Aunque con diferencias, generalmente los cromosomas constan de dos partes, llamadas brazos, separadas por una estructura central o centrómero.



El **centrómero** es la constricción primaria que, utilizando tinciones tradicionales para el estudio de los cromosomas en el laboratorio, aparece menos teñida que el resto del cromosoma.

Los brazos cortos se les nombra P (del francés petit) y los brazos largos se identifican con una q (la letra que sigue a la p en el alfabeto).

Si miramos con detalle cada **cromosoma** veremos que están integrados por cientos de miles de genes además de proteínas que los empaquetan a las que se denomina histonas.

El gen es la unidad básica de la herencia y en este sentido puede ser ADN pero también ARN (en el caso de algunos virus). El ADN que conforma a los genes se estructura en una doble hélice sustentada en las uniones por puentes de hidrógeno entre Adenina con Timina y Guanina con Citosina.

El sitio que ocupa un gen en un cromosoma se conoce como **locus**. El término **loci** es el que define a varios locus (el plural de locus).

Desde el punto de vista molecular un **gen** es una secuencia ordenada de nucleótidos en la molécula de ADN (o ARN en algunos virus) que contiene la información necesaria para la síntesis de una macromolécula con función celular específica, habitualmente proteínas. Se ha determinado que el genoma humano contiene alrededor de 20.687 genes codificadores de proteínas.

La mayor parte de los genes son una secuencia de ADN capaz de determinar la síntesis de una proteína, aunque existen otros que realizan funciones reguladoras. Se dice que debemos pensar en el gen como algo discontinuo, ya que la secuencia de nucleótidos que constituyen un gen, y

los genes entre sí no se disponen linealmente, sino que están espaciados por fragmentos de ADN que no poseen información que pueda ser transcrita.

En cada gen podemos distinguir 3 partes o regiones:

1. **Región promotora.** Es una porción o zona del ADN que no codifica ningún aminoácido, pero que sirve para que los enzimas que realizan la transcripción reconozcan el principio del gen.
2. **Región codificadora.** Esta es la parte del gen que contiene la información para la síntesis de proteínas, por tanto, esta es la zona que codifica aminoácidos. Pero volviendo al concepto de discontinuidad, aún dentro de cada región codificante existen fragmentos de ADN que no contienen información (llamados INTRONES) y entre ellos están los que sí contienen información: los EXONES.
3. **Región terminadora.** Esta es la región que determina el final del gen.

La **región estructural de un gen** corresponde a la **secuencia que va a ser transcrita**. Es decir, la secuencia que da origen al ARN. El terminador, como su nombre lo indica, es el sitio en donde termina la transcripción. Aquí se encuentran las secuencias que le van a indicar a la ARN polimerasa que es el final del gen.

Los exones representan la parte del gen que codifica la proteína durante la traducción. Y los intrones son básicamente espaciadores, pues son fragmentos de ADN que se encuentran entre dos exones adyacentes.

A partir de la secuencia codificada en los genes, se realiza la transcripción de esta información (paso a ARN), siempre bajo la lectura de "palabras" de 3 letras (codones o tripletes).

El ARN es el **ácido ribonucleico**, que es un ácido nucleico compuesto por una serie de ribonucleótidos. En el ARN las bases nitrogenadas son: **Uracilo** (carecen de timina), **Guanina**, **Citosina** y **Adenina**.

En lugar de ser una doble cadena, se presenta en las células como una hebra simple y lineal.

En las células existen 5 tipos básicos (no los únicos) de ARN según la función que cumplen:

- ARN_m mensajero (traslada información desde el ADN hasta el ribosoma)
- ARN_r ribosómico (compone los ribosomas junto a las proteínas)
- ARN_t de transferencia (lleva un cierto aminoácido a un polipéptido)
- ARN_i interferente (elimina la expresión de determinados genes)
- ARN_{re} regulador (se encarga de la regulación de la expresión génica)

Después de transcribirse al ARN, la información pasa a la cadena de aminoácidos que determinará la proteína (traducción), terminando el flujo de la información genética.

Por tanto, el GENOMA incluye toda la información genética, ya sea la que da lugar síntesis de proteínas (EXOMA) como todo el resto, que, dicho sea de paso, es la mayoría del genoma.

El EXOMA sólo abarca la parte del genoma que contiene el código (las instrucciones) para la síntesis de las proteínas de nuestro cuerpo. Ya sean proteínas de estructura corporal (músculo, huesos, cartílagos, colágeno, piel, etc....) como las llamadas proteínas funcionales o enzimas, que son las responsables de mantener el metabolismo.

El EXOMA representa únicamente el 2% de todo el ADN que conforma el GENOMA. El 98% restante del GENOMA, que no forma parte de este manual de instrucciones o EXOMA, está formado por regiones entre genes o ADN intergénico que es un material genético (ADN) no codificante. Si bien se supone que tenga funciones esenciales y que incluso regule cómo se lee (se decodifica) el EXOMA, aún se desconocen sus funciones.

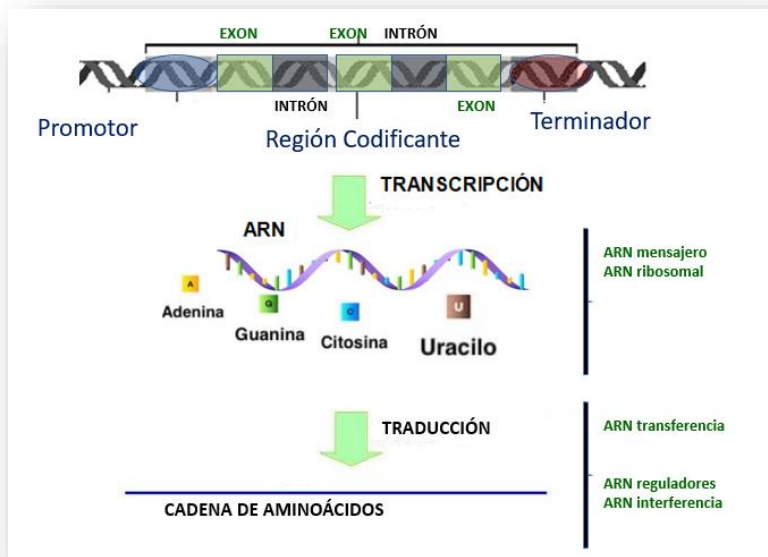
Lo que más se conoce es la región del EXOMA y de hecho, el 85% de las mutaciones conocidas asociadas a enfermedades está precisamente en el EXOMA, por eso se considera como de utilidad clínica su análisis y esta es la razón por la que se lo ofrecemos en Genomic Genetics.

No obstante, el nivel de detección tan potente que tienen las técnicas de análisis por secuenciación de última generación revela una gran variedad de cambios en el código del exoma, para los que en su mayoría no existen suficientes datos que permitan clasificarlos directamente en responsables de la enfermedad (mutación patogénica) o cambios benignos no causantes de enfermedad, por lo que caen en la clasificación de variantes de significado incierto ya que su relevancia clínica se desconoce.

Ante la incertidumbre y la ansiedad que pueda causarle una información no concluyente, en Genomic Genetics tenemos como premisa que este proceso sea orientado, analizado y explicado por un médico experto en Genética Clínica. Hacerlo de otra forma, puede resultar totalmente contraproducente ya que puede inducir a considerar como definitivo un análisis que informe resultados probablemente benignos o de significado incierto sin que se tenga en cuenta que, en estos casos, además de la evolución clínica, siempre es necesario llevar a cabo reanálisis periódicos, para comprobar si una o varias de esas variantes de significado incierto se han reclasificado y actuar en consecuencia.

A partir de la secuencia codificada en los genes, se realiza la **transcripción** de esta información (paso a ARN), siempre bajo la lectura de “palabras” de 3 letras (codones o tripletes).

Después la información pasa del ARN a la cadena de aminoácidos que determinará la proteína (traducción), terminando el **flujo de la información genética**.



Partiendo del conocimiento de este flujo de la información genética, Podemos entender mejor los conceptos de las ÓMICAS.

La transcriptómica es el estudio del 'transcriptoma', un término que ahora se entiende ampliamente como el conjunto completo de todas las moléculas de ácido ribonucleico (ARN) (llamadas transcritos) expresadas en alguna entidad determinada, como una célula, tejido u organismo.

En términos simples, es la exploración de toda la colección de moléculas de ARN dentro de una célula, también conocida como transcriptoma.

Los investigadores pueden comparar los transcriptomas de muestras sanas y enfermas, identificando genes y vías reguladas hacia arriba o hacia abajo en enfermedades como trastornos cardiovasculares, cáncer y afecciones neurodegenerativas. Esta información es valiosa en el mundo de la medicina terapéutica dirigida.

La proteómica es un nuevo tipo de "ómica" que se ha desarrollado con rapidez, especialmente en el campo de la terapéutica. La palabra proteoma fue creada por Marc Wilkins en 1995.

En síntesis, es la evaluación completa de la estructura y función de las proteínas para comprender la naturaleza de un organismo. Se ocupa del estudio de las interacciones, función, composición y estructuras de las proteínas y sus actividades celulares.

Es mucho más complicado que la genómica porque la expresión de las proteínas se altera según el tiempo y las condiciones ambientales. La proteómica puede identificar y monitorear biomarcadores mediante el análisis de las proteínas en los fluidos corporales, como la orina, el suero, el aliento exhalado y el líquido cefalorraquídeo. La proteómica también puede facilitar el desarrollo de fármacos al proporcionar un mapa completo de las interacciones de las proteínas asociadas con las vías de las enfermedades.

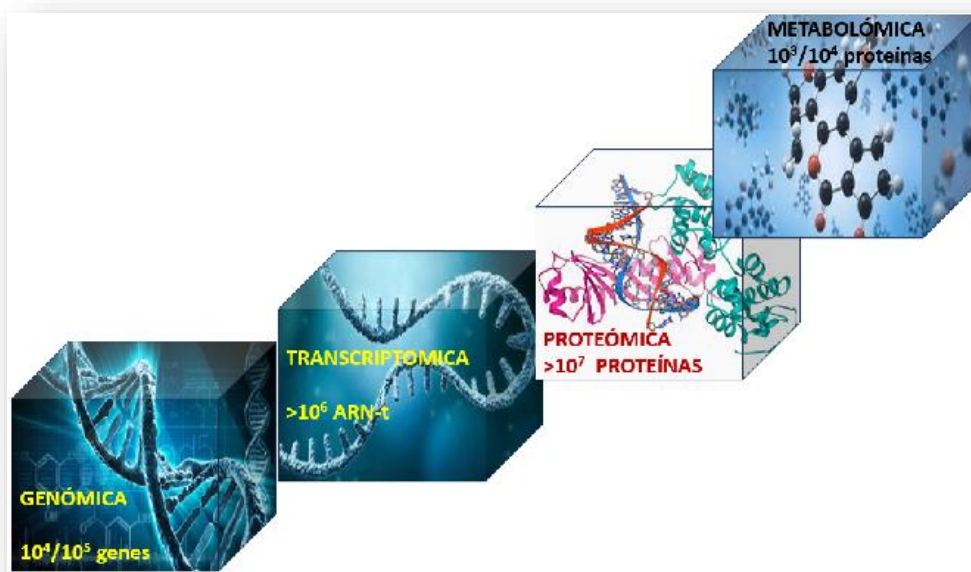
La proteómica tiene tres tipos principales: proteómica de expresión, proteómica funcional y proteómica estructural.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear y la cristalografía de rayos X se utilizan en proteómica estructural para determinar la estructura tridimensional y las complejidades estructurales de las proteínas funcionales. Especifica todas las interacciones de proteínas, como membranas, orgánulos celulares y ribosomas en la mezcla.

Proteómica funcional: Este tipo de proteómica estudia las funciones de las proteínas y los mecanismos moleculares en la célula y determina las interacciones de las proteínas asociadas. En particular, investiga la interacción de una proteína desconocida con socios de un complejo proteico específico involucrado en un proceso particular. Esto puede indicar el papel biológico de la proteína.

La **metabolómica**, que se define como el análisis integral de metabolitos en una muestra biológica, es una tecnología emergente que promete informar la práctica de la medicina de precisión. Históricamente, se han utilizado pequeñas cantidades de metabolitos para diagnosticar enfermedades metabólicas complejas, así como trastornos monogénicos, como errores congénitos del metabolismo. Las tecnologías metabolómicas actuales van mucho más allá del alcance de las técnicas estándar de química clínica y son capaces de realizar análisis precisos de cientos a miles de metabolitos. En consecuencia, la metabolómica permite una caracterización detallada de los fenotipos metabólicos y puede permitir la medicina de precisión en varios niveles, incluida la caracterización de los trastornos metabólicos que subyacen a la enfermedad, el descubrimiento de nuevos objetivos terapéuticos y el descubrimiento de biomarcadores que pueden usarse para diagnosticar enfermedades o monitorearlas. actividad de la terapéutica.

Combinando datos transcriptómicos con otras tecnologías "ómicas"; genómica, proteómica y metabolómica, se puede lograr una comprensión más completa de nuestros sistemas biológicos.



La integración, llamada multiómica, puede descubrir redes regulatorias complejas, identificar vías funcionales clave y ofrecer una visión holística de los procesos celulares.

Conceptos: alelos-genotipo-homocigótico-heterocigótico

Las versiones o formas alternativas de cada gen es lo que llamamos ALELOS. La combinación de ALELOS presente en cada organismo es el **genotipo**. Si ambos ALELOS (representantes del gen) son iguales, sería el genotipo **homocigótico**. Cuando hay 2 ALELOS diferentes tenemos el genotipo **heterocigótico**.

La manifestación de estas combinaciones genéticas es lo que conocemos como FENOTIPO, que puede ser fácilmente visible como el color de pelo o de ojos, o demostrable a nivel analítico como el grupo sanguíneo, factor Rh y tipo de hemoglobina.

También los niveles de actividad enzimática son manifestaciones fenotípicas por ejemplo: el tipo de alfa-1-antitripsina, la actividad de enzimas como la MTHFR o el grado de actividad de sistemas de protección enzimática antioxidante como la acetilación o las enzimas del sistema del glutatión.

MUTACIONES Y POLIMORFISMOS

Una **MUTACIÓN** es cualquier cambio que afecte al material genético. Puede ser por excesos o por pérdidas de información, pero también por alteraciones en la disposición de la secuencia. Esto último conocido como mutación puntual.

Mutación patogénica: Son mutaciones que tienen una repercusión negativa suficiente como para explicar un fenotipo clínico específico y limitar la supervivencia. Tienen baja frecuencia en la población general (frecuencia menor al 1%). Entre los portadores de esta mutación sólo encontraremos individuos afectados.

Polimorfismos: Son mutaciones que no tienen un carácter patogénico para que de forma aislada limiten la supervivencia. Son mutaciones cuya frecuencia siempre será superior al 1% en la población general lo que lleva a la coexistencia de diferentes versiones de un gen (alelos) en la población general.

Los cambios poco frecuentes en la secuencia de bases en el ADN no se llaman polimorfismos, sino más bien mutaciones raras. Para que verdaderamente pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe aparecer en al menos el 1% de la población.

Un ejemplo muy fácil lo tenemos en el color de ojos, pero también los hay que determinan grados de actividad enzimática.

Entre los tipos de polimorfismos genéticos, los más estudiados en análisis de asociación son los SNPs o polimorfismos por cambio de un único nucleótido. ("**Single Nucleotide Polymorphisms**", **SNP**).

Son la forma más sencilla de polimorfismo genético ya que consisten en el cambio de un sólo nucleótido en el contexto de una secuencia genética. Se consideran una forma de mutación puntual que ha sido lo suficientemente exitosa evolutivamente para que se mantenga en una proporción (frecuencia) fija en una parte significativa de la población.

Estas variaciones en la secuencia del ADN pueden afectar nuestra variabilidad de respuesta a enfermedades, nutrientes de la dieta, bacterias, virus, productos químicos, tóxicos ambientales, fármacos, y al entorno en general. Todo ello influenciado por la interacción entre varios de dichos polimorfismos en nuestro genoma (**interacción gen-gen**), por las **interacciones gen-ambiente** y por mecanismos más complicados que se ubican fuera de nuestros genes pero que determinan el momento y el grado en que dichas manifestaciones (expresión final de los genes) tienen lugar: la **epigenética**.

La **EPIGENÉTICA**, de la que después hablaremos con algo más de detalle, ocupa del estudio de las modificaciones en la expresión de genes que no tienen su origen en las alteraciones de la secuencia del ADN y que, sin embargo, son heredables. Las fuentes de estas modificaciones en el patrón de expresión de los genes están en los factores ambientales, afectando a uno o varios genes con múltiples funciones.

Cuando actuamos en el escenario de detección de mutaciones patogénicas raras, que casi siempre son familiares. Podemos determinar el pronóstico y la evolución clínica en el paciente además de la repercusión a nivel familiar ya que siguen un patrón de herencia. En este escenario llegamos a la confirmación diagnóstica.

Clasificación de las enfermedades humanas según los mecanismos etiopatogénicos moleculares: de las enfermedades cromosómicas a las multifactoriales.

Las enfermedades de base genética pueden ser:

1. Cromosómicas:

Aunque las **anomalías cromosómicas** pueden ser muy complejas, hay dos tipos básicos: numéricas y estructurales.

Las células que han perdido un cromosoma presentan monosomía para ese cromosoma, mientras que aquéllas con un cromosoma extra muestran trisomía para el cromosoma implicado.

Casi todas las monosomías autosómicas llevan a la muerte poco después de la concepción y sólo unas pocas trisomías permiten llegar al nacimiento. La anomalía autosómica numérica más común es el Síndrome de Down que es una aberración cromosómica numérica debido a un cromosoma 21 extra (trisomía 21).

2. Monogénicas o mendelianas:

Son producidas por la mutación o alteración en la formación del ADN de un solo gen. Se conocen más de 6000 enfermedades con una prevalencia de un caso por cada 200 nacimientos.

Estas enfermedades se caracterizan por transmitirse de generación en generación, es decir de padres a hijos, en la descendencia que se pueden o no manifestar en algún momento de la vida.

3. Enfermedades multifactoriales o poligénicas: debido a la combinación de múltiples factores ambientales y el efecto de polimorfismos en varios genes, en general de diferentes cromosomas posiblemente la mayoría de las enfermedades multifactoriales son producidas por la combinación de trastornos genéticos que predisponen a una determinada susceptibilidad ante los agentes ambientales. Algo que veremos con más detalle más adelante.

4. Enfermedades mitocondriales: debido a mutaciones del ADN mitocondrial, no cromosómico nuclear (cromosomas del núcleo celular), se ha demostrado que más de 20 trastornos hereditarios resultan de mutaciones del ADN de las mitocondrias. Solo la transmiten las mujeres, dado que las mitocondrias provienen solo del óvulo.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DE BASE GENÉTICA SEGÚN EL PATRÓN DE HERENCIA

Cuando actuamos en el escenario de detección de mutaciones patogénicas raras, que casi siempre son familiares. Podemos determinar el pronóstico y la evolución clínica en el paciente además de la repercusión a nivel familiar ya que siguen un patrón de herencia.

La herencia mendeliana se refiere a la transmisión de un único gen mediante un patrón dominante, recesivo o ligado al cromosoma X.

Antes de poder valorar las características de cada patrón, debemos familiarizarnos con la confección del **ARBOL GENEALÓGICO** o PEDIGREE.

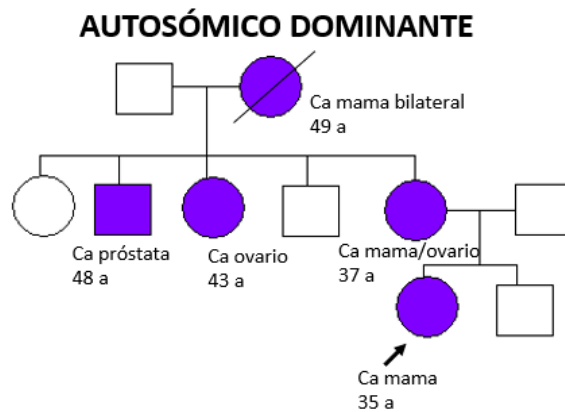
Un **árbol genealógico** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132209/>) es una representación grafica que expone los datos genealógicos de un individuo en una forma organizada y sistemática, sea en forma de árbol o tabla. Existen criterios universales para su confección, de forma tal que puedan ser entendibles por cualquier profesional que desee analizar la historia familiar de un paciente bajo estudio.

A través del análisis de un árbol genealógico bien documentado, generalmente será más fácil interpretar si estamos ante un problema familiar (hereditario) y estimar el tipo de herencia según los patrones mendelianos.

Características del patrón AUTOSÓMICO DOMINANTE

- Los individuos afectados son siempre descendientes de un progenitor portador afectado del mismo carácter (excepto en el caso de aparición por nueva mutación).
- El carácter aparece en cada una de las generaciones (no salta generaciones, salvo en el caso de disminuya su penetrancia).

- Tanto las hijas como los hijos están afectados en proporciones similares (es autosómico, no ligado a los cromosomas sexuales o gonosomas).
- En la descendencia aparecerán tantos individuos afectados como no afectados.
- La mitad de los descendientes del matrimonio entre un afectado (heterocigoto) y un normal estarán afectados.
- Todos los hijos de un matrimonio entre individuos normales serán normales.



Ejemplos:

- **Síndromes de cáncer familiar (CANCER HEREDITARIO)**

La mayoría de las mutaciones en genes supresores de tumores tienen un patrón de **herencia autosómico-dominante**, teniendo como criterios:

- ✓ Al menos tres o más pacientes afectados de cáncer (o asociados) en la familia.
- ✓ Uno en primer grado de los otros dos en dos generaciones sucesivas.
- ✓ Al menos un tumor diagnosticado antes de los 50 años.

No hace falta que sean los tres miembros afectados del mismo cáncer, sino que pueden estar afectados con otro de los tumores asociados al síndrome.

Un ejemplo concreto de genes supresores de tumores son los **BRCA1 y BRCA2**, responsables del **síndrome de cáncer de mama y ovario familiar** que sigue un patrón de herencia autosómico dominante.

Los **criterios para valorar si proceder con estudio de mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2** son:

Si no es descendiente de judíos Ashkenazi, es recomendable realizar el test de análisis del ADN si tiene como antecedentes:

- . Dos familiares de primer grado con cáncer de mama, uno de los cuales diagnosticado antes de los 50 años.
- . Tres o más familiares de primer-segundo grado con cáncer de mama, diagnosticado a cualquier edad.
- . Dos o más familiares con cáncer de ovario.
- . Algún caso en la familia con ambos: cáncer de mama + ovario.
- . Familiar de primer grado con cáncer de mama en ambos pechos.
- . Un familiar masculino con cáncer de mama

En estos casos donde se sospeche que se trata de cáncer hereditario, por tanto, MONOGÉNICO según el PATRÓN AUTOSÓMICO DOMINANTE, en Genomic Genetics disponemos de varios paneles:

Los de **amplio espectro**, que son los que permiten estudiar todos los genes implicados, no sólo los que se asocian con más frecuencia al problema incluyen:

RIESGO GENÉTICO A CÁNCER FAMILIAR EN GENERAL

Cada gen ha sido cuidadosamente seleccionado en función de su potencial de riesgo en el desarrollo de uno o más de los siguientes cánceres: mama, ovario, colorrectal, gástrico, tiroides, endometrio, páncreas, melanoma, renal y próstata.

Este panel es apropiado para pacientes con antecedentes personales positivos de cáncer de aparición temprana, cáncer raro, cáncer bilateral o cánceres primarios múltiples.

RIESGO GENÉTICO A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO FAMILIAR

Además de detectar mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, que son las causas hereditarias más comunes de cáncer de mama, incluye otros genes como ATM, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD51, etc. que también se han asociado con un mayor riesgo de cáncer. El cáncer de mama es uno de los cánceres más comunes en el mundo y afecta aproximadamente al 12,5% de las mujeres durante su vida, y entre el 5 y el 10% de estos pacientes tienen una forma hereditaria.

También incluimos paneles de secuenciación exómica más específicos que adaptamos siempre a cada caso según sus antecedentes:

RIESGO GENÉTICO A LOS CÁNCERES HEREDITARIOS MÁS FRECUENTES: Estudio genético para conocer la predisposición a padecer los principales tipos de cáncer hereditarios.

Ha sido diseñado exclusivamente para ayudar a sus pacientes a comprender su riesgo de desarrollar cánceres hereditarios, previniendo la aparición de enfermedades y reduciendo el impacto mediante la detección temprana.

RIESGO GENÉTICO A CÁNCER DE MAMA/OVARIO EN GENES BRCA1/BRCA2: se aplica para detectar mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, que son las causas hereditarias más comunes de cáncer de mama.

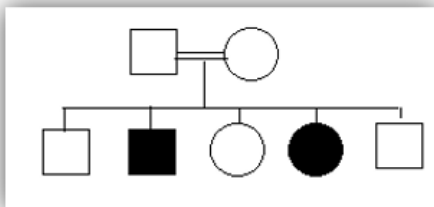
Patrón AUTOSÓMICO RECESIVO

- En el caso de una enfermedad rara, los individuos afectados tienen progenitores normales (sin el carácter).
- Tanto las hijas como los hijos están afectados en proporciones similares (es autosómico, no ligado a los cromosomas sexuales o gonosomas).
- En una descendencia las proporciones pueden ser de un individuo afectado por cada tres individuos normales.
- Un individuo afectado que se casa con otro normal, no consanguíneo, generalmente tiene hijos normales (ya que será improbable que el otro sea heterocigoto portador).
- La enfermedad puede manifestarse en sólo un individuo: dado el escaso número de descendientes de las familias ello no significa que se deba a la aparición por mutación de novo.
- Cuando la frecuencia de una enfermedad es rara, se puede pensar en la existencia de consanguinidad (ya que la probabilidad de reunión de alelos defectivos aumenta cuando hay un antepasado común).
- Cuando sucede una mutación nueva, el fenotipo no aparece en el individuo portador de ésta.

El matrimonio entre individuos homocigotos es frecuente: individuos con discapacidades similares (sordera, defectos visuales...) a menudo son tratados en los mismos centros y tienen actividades sociales semejantes, lo que facilita el establecimiento de relaciones entre ellos.

La mayor parte de enfermedades relacionadas con déficits de funciones enzimáticas son autosómicas recesivas.

AUTOSÓMICO RECESIVO



EJEMPLOS: La mayor parte de las enfermedades metabólicas de los aminoácidos: fenilcetonuria, tirosinosis, cistinosis, leucinosis, variantes del albinismo (excepto el albinismo ocular, que es recesiva ligada al cromosoma X), fibrosis quística, enfermedad de Wilson, anemia falciforme, talasemia y las deficiencias de los factores I, II, V, VII, XII y XIII.

En este apartado, en Genomic Genetics disponemos de un panel ampliado para cubrir la mayoría de los errores innatos del metabolismo, no sólo los más frecuentes que son los que se incluyen en los despistajes habituales.

ANÁLISIS AMPLIADO DE LAS CAUSAS DE ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

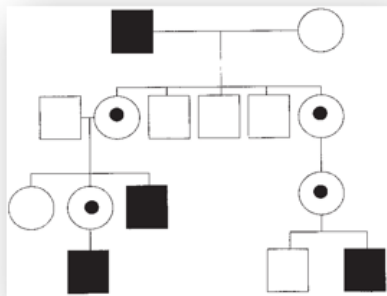
Es un panel de genes de enfermedades metabólicas y hepáticas que detecta una variedad de trastornos diferentes y contiene genes responsables de diversos fenotipos, incluido el metabolismo intermediario, como aminoacidopatías, acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea, intolerancia al azúcar, trastornos mentales y porfirias, entre otros. También se incluyen genes vinculados a procesos energéticos citoplasmáticos y mitocondriales y al metabolismo que afectan a los orgánulos celulares, como la síntesis lisosomal, peroxisomal, glicosilación y colesterol.

HERENCIA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X (RLX)

Los individuos afectados generalmente son descendientes de progenitores normales. En la familia paterna todos los individuos son normales para dicho carácter.

En la familia materna a menudo se encuentran hermanos varones u otros familiares varones afectados. En la descendencia, uno de cada dos varones estará afectado y una de cada dos mujeres será portadora.

RECESIVO LIGADO AL X

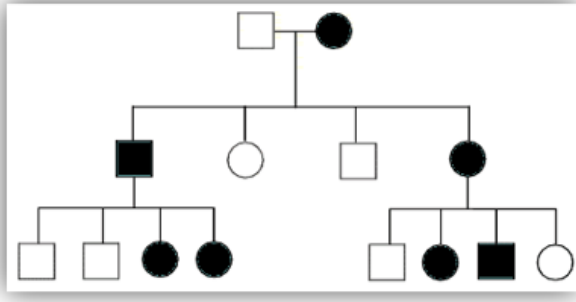


Ejemplos de enfermedades RLX : Hemofilias A y B, Distrofia muscular de Duchenne, Daltonismo, Angioqueratosis (enfermedad de Fabry), Incontinencia pigmentaria (incontinentia pigmenti o síndrome de Bloch-Sulzberger), Agammaglobulinemia tipo de Bruton, la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) y el **SÍNDROME DE X FRÁGIL**.

DOMINANTE LIGADA AL CROMOSOMA X (DLX)

El **PATRÓN DE HERENCIA DOMINANTE LIGADA AL CROMOSOMA X** se da cuando el alelo alterado es dominante sobre el normal, basta una sola copia para que se exprese la enfermedad, y el gen se encuentra en el cromosoma X (las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres uno X y uno Y). Normalmente se da con más frecuencia en mujeres dado que pueden heredar el alelo mutado tanto de un padre como de una madre afectada.

DOMINANTE LIGADO AL X



Una mujer afectada tiene una probabilidad del 50% con cada hijo o hija (independientemente de su sexo) de que este herede el alelo mutado y desarrolle la enfermedad dominante ligada al cromosoma X mientras que un hombre afectado transmitirá el alelo mutado y por tanto la enfermedad a todas sus hijas, pero a ninguno de sus hijos.

Para un trastorno dominante ligado al cromosoma X: si el padre porta el gen anormal X, todas sus hijas heredarán la enfermedad y ninguno de sus hijos varones la padecerá.

Si la madre porta el gen mutado, la mitad de sus hijos (hijas e hijos) heredarán la tendencia a la enfermedad y en este sentido, puede crear confusión con el patrón autosómico-dominante.

Ejemplos: Raquitismo hipofosfatémico, Incontinencia Pigmenti tipo I, **Síndrome de Rett**

En este patrón (dominante ligada al X), vale la pena destacar al Síndrome de Rett, ya que es uno de los casos sindrómicos que nos puede llegar a consulta en la mayoría de los médicos que se dedican a los trastornos del neurodesarrollo. El síndrome de Rett es un desorden neurológico de herencia dominante ligada al X, caracterizado por la pérdida parcial o completa de las habilidades lingüísticas y manuales adquiridas durante los primeros 6-18 meses de vida, está causado por mutaciones en el gen MECP2 (methyl CpG binding protein 2).

Herencia ligada al cromosoma Y o herencia holándrica (del griego olos, todo, y alter, hombre)

Todos los genes que se encuentran en el segmento diferencial o no homólogo del cromosoma Y son heredados únicamente por los hijos varones y se manifestarán en todos los hombres que los lleven y sólo en los hombres, independientemente de que sean dominantes o recesivos.

La transmisión de los genes situados en el segmento no homólogo del cromosoma Y es la herencia holándrica. El ejemplo clásico lo constituye la hipertriosis auricular.

HERENCIA MITOCONDRIAL: ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Como su nombre indica, son aquellas enfermedades cuyo origen está en las alteraciones o mutaciones del ADN mitocondrial. **El ADN mitocondrial** es un ADN circular de 16 kb cuya secuencia se conoce por completo. Consta de 37 genes que codifican para 13 proteínas, ARN ribosómico y ARN de transferencia.

Como sólo la madre contribuye a la nueva generación tanto con el núcleo como con el citoplasma (el padre sólo lo hace con el núcleo), toda enfermedad causada por una alteración en un gen mitocondrial se transmite únicamente por línea materna a todos sus descendientes. Por esta razón se le conoce como HERENCIA MATERNA.

A menudo, el defecto genético no está presente en todas las mitocondrias sino solo en una fracción de las mitocondrias transmitidas; por lo que el efecto final (fenotipo clínico) dependerá del número de mitocondrias afectadas.

Ejemplos de enfermedades hereditarias mitocondriales:

Atrofia óptica de Leber o Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (LHON). Con una frecuencia de 1/50 000, es la forma más común de ceguera por atrofia congénita del nervio óptico. Suele presentarse en varones entre los 18 y los 35 años de edad con la pérdida de la visión de un ojo, para posteriormente (en un período de 9 meses) afectar también al otro ojo. En el 90% de los casos las mutaciones están en 3 sitios del ADN mitocondrial: posiciones 11778, 3460 y 14484.

Encefalomiopatías mitocondriales (MELAS, MERF). Son un grupo de enfermedades con origen en diferentes mutaciones que afectan el ADN mitocondrial. En todas ellas hay una afectación muscular (miopatía) y además, otra sintomatología variable que ayuda a definir las como entidades separadas. Toman su nombre del acrónimo en inglés según los signos y síntomas que las identifican.

MELAS: miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios semejantes a apoplejías ("STROKE"). Las mutaciones están ubicadas frecuentemente en las posiciones 3243 o 3271 del ADN mitocondrial.

MERF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas. Aquí destaca la epilepsia mioclónica progresiva durante la adolescencia o la edad adulta temprana, a veces se asocia con sordera neurosensorial, atrofia óptica, baja estatura o neuropatía periférica. Alrededor del 80% de los casos se deben a la mutación que afecta la posición 8344 del ADN mitocondrial.

Epigenética: encrucijada entre genoma y ambioma.

Con el estudio del **GENOMA** estamos analizando la estructura de la molécula de ADN ya sea a nivel de sus secuencias codificantes (exoma) o de las regiones no codificantes (intrones y regiones intergénicas). Comparando la secuencia del genoma (ADN) con las secuencias normales, podemos detectar cambios en su estructura: mutaciones. Estas mutaciones pueden ser hereditarias (familiares) o pueden ser de carácter espontáneo o de novo.

Las técnicas de biología molecular han evolucionado a tal punto, que hoy es posible hacer el análisis de todo el genoma mediante la técnica de secuenciación masiva a gran escala (NGS: Next Generation Sequencing) o la secuenciación de todo el exoma (WES: Whole Exome Sequencing).

El **EPIGENOMA** va más allá según la propia etimología de la palabra. Si no circunscribimos a su significado literal partimos de la palabra griega epi, que significa "por encima", por tanto, en este caso nos referimos a algo que está por encima del genoma. Aquí no analizamos la secuencia

de bases que compone al ADN, sino que tendremos en cuenta los diversos compuestos químicos que marcan el genoma determinando DÓNDE, CÓMO y CUÁNDO se expresa: marcas epigenéticas. Células diferentes tienen diferentes marcas epigenéticas. Estas marcas epigenéticas NO forman parte del ADN pero sí modifican la forma en que se expresa y son de carácter hereditario porque pueden ser transmitidas de una célula a otra durante la división celular, y de una generación a la otra. En este caso, la herencia no viene determinada por el genoma, aunque se ha demostrado que dichas marcas epigenéticas pueden repercutir incluso hasta la tercera generación (afectando no sólo a hijos, sino también a los nietos).

El ejemplo clásico que nos ayuda a entender estos conceptos de interacción genoma/epigenoma lo encontramos de forma natural en los gemelos monocigóticos o idénticos (compartiendo el mismo genoma) que al crecer en ambientes diferentes (adoptados por familias diferentes) han desarrollado características diferentes (sobrepeso, obesidad), incluso enfermedades diferentes. Si bien en los primeros años de vida pueden ser indistinguibles, a medida que se van haciendo adultos se van acumulando diferencias (marcas epigenéticas) que determinan diferencias a nivel epigenético originadas por los diferentes estilos de vida (deporte, alimentación, agentes ambientales a los que se exponen, etc.).

En resumen, la epigenética estudia los mecanismos que regulan la expresión del ADN sin alterar la secuencia de nucleótidos, por lo que una misma secuencia de nucleótidos en dos individuos diferentes puede expresarse de una forma u otra totalmente opuesta, dependiendo de marcas epigenéticas específicas.

Mecanismos epigenéticos desde el punto de vista molecular

Se conocen 3 mecanismos moleculares básicos que determinan la aparición de las marcas epigenéticas. En los 3 podemos identificar elementos que actúan como un interruptor con regulador de potencia, pues determinarán tanto el cuándo y cómo, como el cuánto en la intensidad de la expresión de los genes.

Estos mecanismos son:

1. Acetilación de las histonas.
2. Metilación.
3. Micro ARNs

Acetilación de las histonas. Existen unas proteínas, donde destacan las llamadas HISTONAS que actúan como material para empaquetar al ADN.

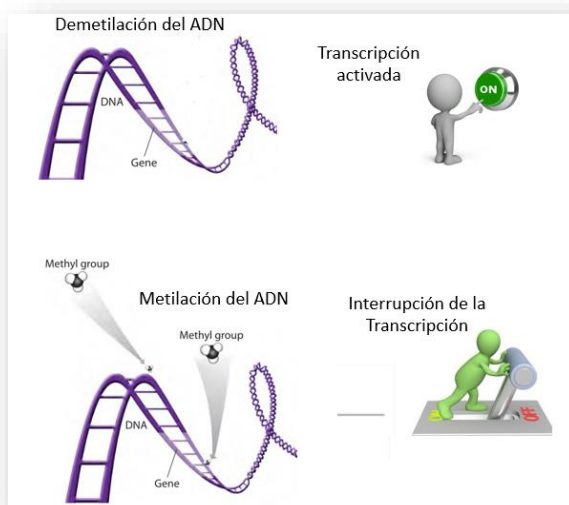
Cuando este envoltorio está muy condensado alrededor del ADN, se dificulta la expresión (transcripción genética) ya que la información contenida en el código genético resulta inaccesible. Para que pueda ocurrir el proceso de transcripción genética que es el que determina la expresión de la información contenida en el ADN, éste debe ser desempaquetado.

Este proceso es llevado a cabo mediante la **acetilación de histonas** por acetiltransferasas, lo que provoca la expansión de la arquitectura de la cromatina permitiendo la transcripción genética. La acetilación de las histonas no es otra cosa que la adición de un grupo acetilo ($-\text{COCH}_3$) a esta proteína. Por otro lado, la eliminación del grupo acetilo de las histonas o desacetilación llevada a cabo por los enzimas desacetilasas, condensa la estructura del ADN, interrumpiendo la transcripción genética.



Por tanto, con relación a la **modificación de las histonas**, la **marca epigenética** que actúa como interruptor estará activado (**ON**) si ocurre la **acetilación de las histonas**, mientras que la **inactivación (OFF)** la determina la desacetilación que lleva a la condensación del ADN.

Metilación. Este proceso se basa en la adición/sustracción de grupos metilo de la citosina en el carbono 5 del anillo de pirimidina (5-meC) del ADN. Aquí el interruptor de la transcripción genética (expresión genética) estará en posición OFF (inactivado) cuando aparece el grupo metilo en el promotor del gen, mientras que estará en posición ON (activado) cuando dicho grupo CH_3 es removido del ADN.



Por tanto, metilación de la citosina en el carbono 5 del anillo de pirimidina (5-meC) es una marca epigenética estable, pero reversible, que promueve el silenciamiento génico transcripcional.

La metilación es un proceso flexible. Como parte fundamental de la epigenética, diversos factores pueden alterar su configuración a lo largo de la vida, lo cual puede desembocar en diversos escenarios.

Si hay un defecto en la metilación, se desencadenarían una serie de efectos negativos dependientes de la hiperactivación de genes como pueden ser los oncogenes, llevando a que aparezcan tumores. Si por el contrario hay un exceso de metilación, entonces correremos el riesgo de que se inactiven genes tan importantes como los que codifican para las proteínas supresoras de tumores y en este caso, también daría lugar a la aparición de cáncer.

Se ha documentado que en el envejecimiento la metilación disminuye globalmente, aunque suele aumentar en zonas específicas del genoma.

Micro ARNs

Otro mecanismo de control epigenético son los llamados micro ARNs (miARNs) que no son más que fragmentos cortos de ácido ribonucleico (ARN), de 19 a 25 nucleótidos que se unen al ARNm objetivo donde inhiben su traducción o causan la degradación de éste. Se prevé que el 30% de estos miARNs, regulan genes codificantes de proteínas en el genoma humano.

Los miARNs se suelen unir a la región 3' UTR del transcrito, donde inician la degradación del ARN mensajero (ARNm) o inhiben la traducción. El silenciamiento mediado por miARNs se lleva a cabo mediante inhibición de la traducción o por degradación dependiente del grado de complementariedad entre el miARN y la región 3'UTR del transcrito.

Los "oncomirs" son miARNs que promueven el desarrollo de tumores, regulando e inhibiendo genes supresores de tumor / o controlando los genes que intervienen en la diferenciación celular o apoptosis. Los oncomirs están significativamente sobre expresados en varios tumores debido a mecanismos epigenéticos o desregulación a nivel transcripcional.

Por tanto, podemos decir que los miARNs participan en diversos procesos de regulación génica, mediante interferencia y juegan un papel clave en diversos procesos biológicos, tales como proliferación celular, diferenciación y apoptosis.

En octubre de 2001 tres publicaciones de la revista "Science", indicaron el rol de pequeños ncARNs o sARNs (non coding o small ARNs, ARNs no codificantes o pequeños, por sus siglas en inglés) en el desarrollo del nemátodo *Caenorhabditis elegans* (Lagos-Quintana et al., 2001; Lau et al., 2001; Lee y Ambros 2001). Posteriormente el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2006 fue concedido a Andrew Fire y Craig Mello por su descubrimiento de los ARNs de interferencia (ARNi) dentro de los que están los siARNs, (small interfering RNA, en castellano ARN pequeño de interferencia o ARN de silenciamiento), los micro ARN (miARN o miARN por sus siglas en inglés), y los ARNs asociados a Piwi (Piwi-ARNs o piARNs por sus siglas en inglés), en los tres se identificó que el mecanismo de acción es el silenciamiento génico (interruptor en OFF) mediado por ARNs de cadena sencilla, que siendo complementarios a un ARN mensajero (ARNm), llevaría a la degradación de éste último.

Ciclo de metabolismo de 1 carbono como base bioquímica para entender y corregir defectos en el mecanismo epigenético de la metilación.

El metabolismo del FOLATO, la METIONINA y la COLINA comprenden lo que conocemos como METABOLISMO DE 1 CARBONO.

El ácido fólico presente en la mayoría de los suplementos vitamínicos es una forma sintética (no natural) de esta vitamina que requiere de un proceso de activación metabólica a tetrahidrofolato (THF) para que cumpla sus funciones biológicas. El paso de ácido fólico a metilen-tetrahidrofolato (MTHF) es catalizado por el enzima Metilen-tetrahidro-folato reductasa (MTHFR). Seguidamente, el MTHF es desmetilado y convertido nuevamente en THF, por acción del enzima metionina sintasa (MS). En este paso, el MTHF dona su grupo metilo a la cobalamina, que actúa como cofactor de la MS que es el enzima responsable de la remetilación de la homocisteína (Hcy) a metionina que a su vez es el principal sustrato para la síntesis del principal donante de metilo: S-adenosil metionina (SAME) que es el donante universal de metilos requerido para sustentar el mecanismo de metilación del ADN.

En este punto, nos detendremos en uno de los principales defectos enzimáticos de origen genético, específicamente en el que afecta el funcionamiento del enzima MTHFR.

El enzima MTHFR participa en la conversión del THF en MTHF. Se han descrito mutaciones de carácter polimórfico en el gen de MTHFR que llevarían a la aparición de un enzima "termolábil" (con baja capacidad funcional). Si el enzima MTHFR o el MS no funcionan o lo hacen de forma inadecuada, entonces tendremos un aumento de Hcy en sangre (ya que no se metaboliza) acompañada del déficit de la metionina lo que a su vez lleva a falta de SAME y como consecuencia a una menor tasa de metilación del ADN. Esta situación conllevaría a desajustes epigenéticos con diversas consecuencias a nivel de la salud, además de llevar a un envejecimiento acelerado.

A nivel analítico podemos constatarlo al aparecer una disminución de la ratio SAM/SAH (predomina la S adenosil homocisteína).

Por tanto, ya sea debido a los defectos enzimáticos de origen genético (lo comentado anteriormente), como por influencias ambientales dependientes de los hábitos y estilo de vida (alcoholismo, tratamientos con antagonistas del folato como el metrotexato o una dieta deficitaria), vemos que el defecto en este ciclo metabólico repercute negativamente en el control epigenético.

De hecho, se ha demostrado que las alteraciones de forma aberrante en la expresión de los genes que codifican los principales enzimas que participan en este ciclo metabólico pueden llevar al envejecimiento acelerado con apoptosis celular y desencadenar eventos catastróficos a nivel celular capaces de inducir carcinogénesis.

Además de la genética que predispone a diferencias entre individuos, varios otros factores, como las deficiencias nutricionales, la exposición a toxinas, factores ambientales y traumas, también desempeñan un papel contribuyente, ya que la metilación mantiene nuestra

bioquímica funcionando para apoyarnos en momentos de estrés y, por lo tanto, cuantas más exposiciones ambientales y toxinas estemos expuestos, más difícil lo tendremos. Luchar para volver a la normalidad. Es por eso por lo que los polimorfismos que determinan la diferente forma de respuesta metabólica (cinética enzimática variable) pueden afectarnos de manera tan significativa más a unos que a otros.

En unos casos, más hacia la baja: una metilación pobre o hipometilación.

Algunas situaciones que pueden indicar que se necesita especialmente el apoyo para la metilación son:

- Casos de Infertilidad o complicaciones relacionadas con el embarazo: la metilación ayuda a promover el crecimiento fetal y mantener un embarazo saludable. Los abortos espontáneos múltiples son una gran señal de alerta de que existe un problema con la metilación.
- Desequilibrios hormonales: la metilación juega un papel esencial en la desintoxicación y metabolización de los estrógenos. Por lo tanto, puede provocar síndrome de ovario poliquístico (SOP), síndrome premenstrual (PMS), fibromas y endometriosis, etc.
- Trastornos de salud mental: la metilación es responsable de muchos neurotransmisores que modulan el estado de ánimo, como la adrenalina, la dopamina, la serotonina y la noradrenalina. Si hay una alteración en cualquiera de los niveles de neurotransmisores, puede tener un impacto negativo en nuestro estado de ánimo y salud mental, provocando ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia y mucho más.
- Trastornos cardiovasculares: la metilación ayuda a regular los niveles de homocisteína. Si hay un aumento en el nivel de homocisteína, puede provocar inflamación y daño de los radicales libres.
- Trastornos autoinmunes: la metilación es muy importante para la regulación y reparación del sistema inmunológico.
- Intolerancia a la histamina: las alergias se deben a una mayor producción de histamina y provocan diversos síntomas, como picazón, estornudos, ojos llorosos y secreción nasal. Este exceso de histamina está controlado por el proceso de metilación.
- Problemas de memoria: la homocisteína puede dañar nuestras neuronas y provocar inflamación. Para prevenir cualquier problema de memoria, nuestro cuerpo necesita producir más melatonina y serotonina, lo que se produce mediante la metilación. El nutriente clave para nuestro cerebro es la fosfatidilcolina y sólo puede producirse mediante metilación. En este sentido, hace unos años hasta se ha propuesto como una de las dianas a considerar en demencias como la enfermedad de Alzheimer. Aquí os dejo un link a un artículo que publiqué sobre este tema y que ha sido traducido al castellano por la Editorial Argentina Bagó: [Lao JJ](#).
- Fatiga crónica: la metilación ayuda en la producción de energía y mantiene el funcionamiento y la salud de varios órganos como la glándula tiroides, la glándula suprarrenal y también mejora el sistema nervioso.
- Condiciones inflamatorias: la inflamación continua puede afectar su cuerpo y la disponibilidad de moléculas metiladas en el cuerpo.
- Problemas digestivos: la producción deficiente de bilis puede provocar problemas digestivos, ya que la bilis tiene propiedades antimicrobianas y previene el crecimiento excesivo de bacterias. También ayuda a aumentar la absorción de grasas y otros nutrientes.
-

Ante estas situaciones, es posible que sea necesario agregar varios precursores como cobre, folato, zinc, magnesio, colina y vitamina B y, sin duda, deben controlarse periódicamente en análisis de sangre e incluirse en su dieta. Varios alimentos que ayudan a mejorar el proceso de metilación son las verduras frescas, el yogur, la carne de ganado vacuno alimentado con pasto, el salmón salvaje y los huevos. No obstante, para mayor seguridad en las recomendaciones de suplementos específicos es muy recomendable hacer el análisis del panel de metilación como el que incluimos en nuestros programas, desde el Neuroprogram hasta todos los de medicina preventiva disponibles en Genomic Genetics.

Pero resulta tan nocivo para la salud un bajo nivel de metilación (hipometilación) como un exceso (hipermetilación).

Los síntomas más comunes de la sobremetilación son la ansiedad y la depresión. La sobremetilación a menudo se correlaciona con niveles elevados de dopamina, norepinefrina y serotonina. Los pacientes sobremetilados tienen una reacción adversa a sustancias que aumentan la serotonina como Prozac, Paxil, Zoloft, St. John's Wort y SAME. Por lo general, les va mejor con una dieta rica en folato y otras vitaminas B.

Las personas con síntomas de sobremetilación pueden tener niveles elevados de serotonina, dopamina y norepinefrina y niveles bajos de histamina en sangre. También pueden experimentar trastornos del sueño, tener una reacción adversa a la terapia con estrógenos, tener sensibilidades alimentarias y químicas y tener una tendencia a reaccionar exageradamente ante las experiencias de la vida. En estudios clínicos, se encontró que **alrededor del 45% de las personas diagnosticadas con esquizofrenia estaban gravemente sobremetiladas.**

HISTAPENIA – SOBREMETILACIÓN

La histapenia es una escasez de histamina en el cuerpo. La histamina es un importante neurotransmisor cerebral, pero es conocida popularmente por su papel en los síntomas alérgicos. Los pacientes con niveles bajos de histamina en sangre tienden a tener un metabolismo deprimido, un cuerpo en forma de pera y algunos pueden tener ciertas condiciones psicológicas como ansiedad y síntomas esquizofrénicos clásicos (paranoia, grandiosidad, alucinaciones).

Las personas con histapenia tienden a presentar signos clásicos, como **aftas bucales, dificultad para alcanzar el orgasmo** durante las relaciones sexuales, ausencia de dolores de cabeza o alergias, **gran crecimiento de vello corporal, ideas de grandeza**, sospecha indebida hacia las personas (**paranoia**), pensamientos acelerados, sensación de que alguien controla la mente, ve o escucha cosas de manera anormal, **zumbidos en los oídos**, alta ansiedad y **sensibilidad a los alimentos.**

La histapenia se caracteriza por **niveles elevados de serotonina, dopamina y norepinefrina**, niveles bajos de histamina en sangre y **niveles bajos de basófilos absolutos.** Se encuentra que estos mismos pacientes tienen **niveles altos de cobre.** La toxicidad del cobre disminuye la histamina en sangre y está relacionada con la psicosis.

Diagnóstico: Niveles de histamina inferiores a **40 ng/ml (0,35 umol/L)**, basófilos bajos y cobre elevado al medir el cobre en orina de 24 horas o la ceruloplasmina sérica.

Tratamiento: El programa de tratamiento consiste en la administración de altas dosis de zinc, manganeso, vitamina C, niacinamida, vitamina B12 y ácido fólico. Con este tratamiento, el nivel alto de cobre en sangre se reduce lentamente y los síntomas se alivian lentamente en varios meses.

La respuesta al tratamiento suele ser buena, pero puede ser lenta en pacientes que han estado enfermos durante un tiempo. Algunas personas inicialmente experimentan un **empeoramiento de los síntomas debido a la recirculación de las reservas corporales de cobre**.

Los metiladores excesivos tienden a tener **malos resultados** con suplementos como **SAMe, inositol, triptófano, fenilalanina, trimetilglicina y dimetilglicina**, por lo que deben evitarse.

Ejemplos de la utilidad de la epigenética en el control de las enfermedades: Micro ARN (miR) concepto y utilidad clínica.

Se dice que el futuro de la medicina está en los ARN. En este sentido, independientemente del código genético, los ARN sintéticos permitirán expresar genes que por una mutación han quedado silenciados y por esta vía, resolver los errores innatos de metabolismo donde falla la producción de un enzima (como mencionamos en la fenilcetonuria) o todo lo contrario: reprimir la expresión de algún gen que según su código (el ADN) tiende a estar siempre muy activo en el organismo. Como ejemplo podemos poner el control de la sobre-expresión del enzima convertidora de angiotensina (ECA) en casos de hipertensión arterial, sin tener que recurrir a los fármacos IECAs, sencillamente utilizando ARN de interferencia que repriman la actividad acelerada de la ECA en casos con el genotipo G/G.

Partiendo del hecho de que la EPIGENÉTICA es un mecanismo que, si bien puede heredarse, su herencia no depende de la estructura del genoma (no es una mutación genética) y que, por tanto, es potencialmente reversible, una vez conocidos los mecanismos determinantes de las marcas epigenéticas que determinan la expresión de los genes seremos capaces de diseñar estrategias que nos permitan dirigir dicho control.

Esta es la base que nos abre un horizonte esperanzador para el diseño de lo que conocemos como EPITRATAMIENTOS.

Por ejemplo, existen técnicas muy sensibles de detección como los microarrays de miARN que son capaces de identificar a la vez la expresión de varios cientos de genes en la misma muestra, ya que se requieren pequeñas cantidades de ARN total para el análisis. Estas tecnologías tan robustas y potentes en su poder de detección hacen posible identificar potenciales miARNs con función de supresores tumorales y oncogénicos, mientras que por otra parte ayudan a reforzar una comprensión más completa de las vías y los mecanismos base, de miARNs específicos que están asociados no sólo asociados con la aparición de los distintos tipos de cáncer, sino también con las células madre, las metástasis y la sensibilidad a fármacos. Los miARNs pueden

complementar otros biomarcadores genómicos y proteómicos para el diagnóstico y pronóstico del cáncer teniendo en cuenta que cada miARN puede controlar a cientos de genes diana.

En el campo del estudio del envejecimiento y la longevidad, también se han desarrollado métodos que han posibilitado identificar miARNs asociados con diferentes mecanismos tanto de efecto pro-envejecimiento como los de efecto anti-envejecimiento. Como ejemplo destaca el miARN-27A capaz de actuar sobre el gen de Sirtuina 1 llevando a desarrollar todos los efectos positivos que normalmente se le ha atribuido a la restricción calórica con relación al aumento de las capacidades regenerativas y pro-longevidad.

En resumen, los miARNs en medicina tienen una utilidad dual:

1º. Como biomarcadores altamente sensibles y específicos. Al ser muy estables a nivel periférico (suero, plasma) facilitan su análisis mediante técnicas de alto rendimiento como los microarrays.

2º. Como dianas terapéuticas. Ya se están utilizando para tales fines en algunas patologías tumorales y víricas. Por ejemplo, el tratamiento de la hepatitis C, miR-1 (miravirsén) y el Fomivirsén para tratar la retinitis por citomegalovirus (CMV).

Por otro lado, tenemos al Mipomersén capaz de bloquear la transcripción del gen de la apolipoproteína (apo) B-100, para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar.

Tema 2. Entrando en la Era de la Medicina Genómica como base de la Medicina de Precisión.

A. La Genómica Nutricional: precisión en las recomendaciones nutricionales y en el uso y diseño de nutracéuticos: Nutrigenética y Nutrigenómica

Siempre hemos sabido que la DIETA tiene un efecto directo sobre la salud. Los estudios epidemiológicos fueron los primeros en documentar esta asociación y posteriormente los estudios poblacionales de asociación han ido reforzándolo. De ahí que aceptamos determinados hábitos dietéticos con el riesgo específico para determinadas patologías complejas.

La **GENÓMICA NUTRICIONAL** es el término más apropiado para definir la ciencia que nos puede proporcionar un conocimiento molecular (genético) sobre los componentes de la dieta que contribuyen a la salud mediante la alteración de la expresión y/o estructuras según la constitución genética individual.

El estudio de la genómica nutricional nos enseña que:

- 1) hay acciones de los componentes de la dieta sobre el genoma humano, que directa o indirectamente, pueden alterar la expresión o estructura de los genes;
- 2) en algunos individuos y bajo ciertas circunstancias, la dieta puede ser un factor de riesgo de una enfermedad;
- 3) algunos genes regulados por la dieta (y sus variantes comunes) pueden jugar un papel en el inicio, incidencia, progresión, y/o severidad de las enfermedades crónicas;
- 4) el grado en el cual la dieta influye sobre el binomio salud-enfermedad puede depender de la constitución genética individual,
- 5) cualquier intervención dietética basada en el conocimiento de las necesidades nutricionales, el estado nutricional, y el genotipo («la nutrición individualizada») será útil para prevenir, mitigar, o curar las enfermedades crónicas.

Dentro de la GENÓMICA NUTRICIONAL tendremos a la NUTRIGENÉTICA y a la NUTRIGENÓMICA.

Podemos considerar a la Nutrigenética como la rama que se ocupa del análisis **retrospectivo** de las variantes genéticas de los individuos que condicionan la respuesta clínica a los nutrientes.

Con **la nutrigenética** podremos predecir el tipo de respuesta a esperar frente a cada nutriente de la dieta en función de nuestra composición genética.

Esta composición estará representada por las combinaciones (genotipos) presentes en nuestro genoma para cada uno de los polimorfismos genéticos que influyen en la eficacia del metabolismo de cada nutriente presente en la dieta.

Como ejemplos, en primer lugar, tenemos el efecto del genotipo en el gen APOA1 como determinante de nuestra respuesta a los efectos de los AGPIs en la dieta.

La Apolipoproteína humana A1 (APOA1) constituye el mayor componente proteico de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Se ha demostrado que niveles bajos en suero de APOA1/HDL pueden aumentar el riesgo de enfermedad coronaria arterial (ECA). El polimorfismo del gen de la APOA1 humana tiene tres genotipos y según seamos portador de cada uno de ellos, será nuestra respuesta a la ingesta de AGPIs para conseguir el objetivo de aumentar los niveles del colesterol “cardioprotector” (HDLc). Se ha demostrado que los portadores del genotipo APOA1 AA son los que se favorecen con dieta RICA en AGPI para aumentar sus niveles de HDLc. Sin embargo, los portadores del genotipo APOA1 GG NO consiguen este efecto aun llevando la dieta rica en AGPIs.

Por otra parte, **la Nutrigenómica** se refiere al análisis *prospectivo* de las diferencias entre los nutrientes con respecto a la regulación de la expresión de genes.

Conociendo el efecto que tiene cada nutriente sobre la expresión de los genes, podemos elegir cuál de ellos potenciar (si queremos aumentar la expresión de genes de efectos positivos sobre la salud) y cuál apartar o eliminar de nuestra dieta (si lo que queremos es evitar la expresión de variantes negativas). En este sentido, se pueden diseñar alimentos funcionales.

Como ejemplos clásicos en nutrigenómica tenemos:

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), que al ligar PPARa promueven la beta oxidación en peroxisomas y mitocondrias, activando las enzimas claves peroxisoma Acil-CoA oxidasa, carnitin palmitoil transferasa, y la termogénesis. Por tanto, actúan sobre-expresando genes que ayudan a regular nuestro índice de masa corporal (IMC).

Por otra parte, están los Isoprenoides, en particular los relacionados con la vitamina A, que son capaces de activar la expresión de proteínas desacoplantes (UCPs) y de esta forma, favorecen la movilización de las reservas grasas.

B. Ganando precisión en las prescripciones y en el diseño de nuevos fármacos:

Farmacogenética y Farmacogenómica.

La gran variabilidad observada en la respuesta de los pacientes a los medicamentos constituye la regla, y no la excepción, para la mayoría de estos. Por ello, llegar a comprender las bases moleculares de la acción farmacológica de los diferentes fármacos, así como los determinantes genéticos que pueden influir en su mejor o peor respuesta y que condicionan la toxicidad, optimizará el uso de los mismos, en lo que se conoce como medicina personalizada.

La acción farmacológica de un medicamento está condicionada, entre otros, por polimorfismos genéticos que influyen tanto en el proceso de farmacocinética como en el de farmacodinámica. En el caso del proceso de metabolización de fármacos hay que destacar, 3 vías principales con 3 enzimas responsables: 1) enzima acetiltransferasa que acetila ciertas sulfonamidas, isoniacida, hidralacina y procainamida; 2) enzima hidroxilador que cataliza el metabolismo de fármacos del tipo debrisoquina y esparteína y un gran número de fármacos ampliamente prescritos; y 3) otro enzima hidroxilador que cataliza la oxidación de los fármacos del tipo fenitoína. Sin embargo, se han descrito otras muchas vías de metabolización que presentan polimorfismos de compuestos endógenos y exógenos.

Según sea la combinación de variantes del gen que codifica algunos de los enzimas implicados en el metabolismo de los fármacos, será la respuesta fármaco.

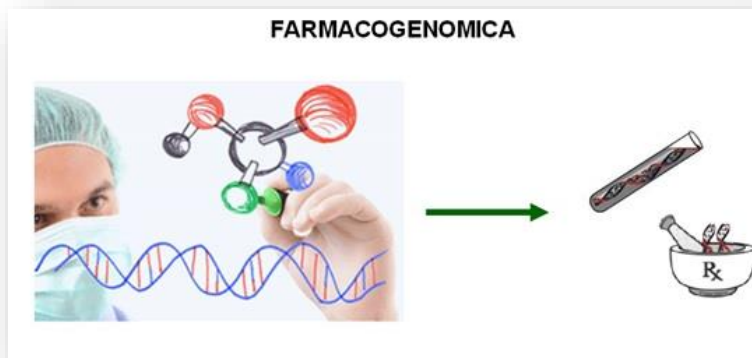
La farmacogenética es el estudio de la respuesta farmacológica del individuo según el genotipo. Su objetivo es optimizar el tratamiento a nivel individual, ir a una terapia personalizada más segura y eficiente que permita al clínico seleccionar el fármaco correcto, a la dosis adecuada, para el paciente indicado.

En lugar de seguir el método actual de «ensayo y error», de manera que los pacientes prueban diferentes dosis de un mismo fármaco y/o diferentes opciones terapéuticas, la farmacogenética permite ayudar al clínico a la hora de:

1. Seleccionar a aquellos pacientes que podrían responder bien o mal a un fármaco determinado antes de que sea prescrito (con el tiempo estarán disponibles perfiles farmacogenéticos para seleccionar a aquellos pacientes que tengan una gran posibilidad de responder positivamente y a aquellos que tengan bajo riesgo de presentar efectos adversos graves).
2. Seleccionar la medicación más adecuada para un determinado paciente.
3. Seleccionar la dosis más adecuada de un fármaco para un determinado paciente (las pruebas de genotipado y fenotipado para predecir los requerimientos de dosis están siendo introducidas cada vez más en el desarrollo preclínico de los medicamentos y en la rutina clínica).

En los **ANEXOS DE FARMACOGENÉTICA**, tendrá el detalle de cada vía analizada.

Mientras que la farmacogenética queda circunscrita a la detección de modificaciones de genes individuales en la respuesta a fármacos, la **FARMACOGENÓMICA** se refiere a abordajes que tienen en cuenta las características de todo el genoma, mediante una visión integrativa.



Su objetivo: la creación de fármacos a la medida para cada paciente y adaptados a sus condiciones genómicas.

Tanto la farmacogenética (conocer a priori nuestra respuesta potencial al fármaco) como la farmacogenómica (diseñar fármacos sobre dianas moleculares identificadas) posibilitarán las terapias completamente individualizadas, con mayor especificidad y menor probabilidad de efectos secundarios. Un nivel de eficacia y seguridad en la medicación que está marcando un nuevo hito dentro de la medicina actual y que deberá ser la norma a seguir en la medicina de este siglo. Dejar de tratar según diagnóstico clínico para empezar a tratar según perfiles moleculares que nos revelarán las dianas etiopatogénicas a nivel molecular.

Tema 3. La aplicación de la Medicina Genómica en prevención y en patologías complejas:

A. La Medicina antienvjecimiento de Precisión. Lo real frente a los retos. Ejemplos de actuación.

B. Neuroprogram: modelo de base para actuar según subtipos clínicos más allá del diagnóstico clínico global.

La Medicina antienvjecimiento de Precisión. Lo real frente a los retos. Ejemplos de actuación.

Como hemos visto, en Medicina Genómica siempre tenemos 2 posibilidades de análisis o escenarios de actuación:

(1) El de detección de mutaciones patogénicas raras (casi siempre familiares) que tienen una implicación directa sobre la aparición de una enfermedad.

(2) El de análisis de polimorfismos genéticos que no tiene carácter diagnóstico, pues parte de la naturaleza multifactorial del problema y, por tanto, ayuda a determinar vulnerabilidades u susceptibilidades que siempre dan un margen preventivo, dada esta naturaleza multifactorial.

Podemos decir que en este escenario la genética únicamente revela una parte del potencial de salud, que no siempre es la más importante a la hora de determinar el pronóstico.

Este último escenario es el que nos permite extraer la información útil para estimar riesgos y para establecer estrategias de actuación encaminadas a modificar la expresión de los genes con fines preventivos.

Desde la perspectiva de una promoción de la salud, el éxito de una medida preventiva depende, por una parte, del conocimiento de los factores de riesgo, por otra del impacto que la modificación de estos puede tener sobre la salud.

Existe, por una parte, una interacción a nivel genético que predetermina un genotipo asociado a un riesgo o susceptibilidad individual. Particularmente en el caso de procesos de carácter multifactorial, es además de vital importancia conocer el papel directo que juegan otros factores de riesgo no genético, bien con un efecto negativo (Ej. malos hábitos de vida) o con efecto positivo (Ej. control de dichos hábitos). Estos últimos son sobre los que podemos actuar, desplazan el equilibrio en uno u otro sentido modulando el fenotipo o expresión clínica final y determinando, en último término, nuestra mayor o menor expectativa de vida.

Ante todo, tenemos que reconocer que los polimorfismos genéticos tienen implicaciones diferentes dentro del modelo multifactorial.

La primera casi la podemos deducir por la alta frecuencia con que se han conservado en la población general: no implican ningún efecto negativo “dominante” que de forma aislada limite la supervivencia del portador. De hecho, puede encontrarse tanto en personas sanas como en enfermos, lo que nos refuerza el concepto de multifactorial.

Al final, sus implicaciones están muy relacionadas con la interacción entre ellos, sus distintas versiones o alelos, y otros factores.

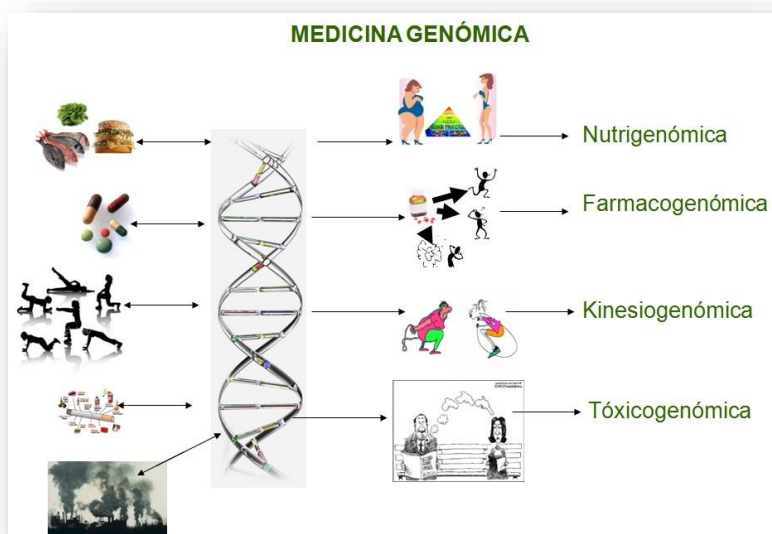
La manifestación negativa o positiva de su efecto siempre dependerá de la coexistencia con otros factores ya sean genéticos (otros polimorfismos) o no genéticos y respecto a estos últimos,

también es importante considerar el momento (o etapa de la vida) en que se de dicha interacción. Por eso, su análisis nos revela SUSCEPTIBILIDAD, no nos da un diagnóstico y esta característica es la que les da el valor para que podamos utilizarlos en estrategias de prevención.

MODELO MULTIFACTORIAL

1. La existencia de varios **polimorfismos** en diversos genes implicados.
2. No existe relación de dominancia o recesividad.
3. Hay interacción entre los diversos polimorfismos genéticos (aditiva).
4. Los factores no genéticos (los dependientes de hábitos y estilo de vida) son los que al final modulan la expresión de los genéticos para conformar el cuadro clínico definitivo (fenotipo).

En este escenario, Medicina Genómica nos ofrece sus herramientas (sus bases) en Medicina Antienvejecimiento:



- La **Genómica Nutricional**: para adecuar nuestros hábitos dietéticos a las peculiaridades metabólicas de cada persona.

- La **Farmacogenómica**: para garantizar una medicación óptima y segura.

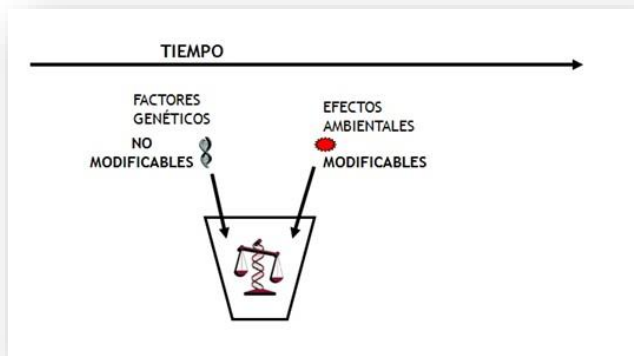
- La **Kinesiogenómica**: para que el ejercicio físico siempre nos resulte saludable y se adapte a nuestros potenciales y nuestras necesidades.

- La **toxicogenómica**: para conocer nuestras vulnerabilidades especiales frente a tóxicos ambientales y para aumentar nuestra capacidad biológica de tolerancia antioxidante.

Si los dejamos actuar (interactuar) de forma espontánea, no estaremos controlando el resultado y pueden aparecer complicaciones de salud que limiten en calidad y también en “cantidad” la expectativa de vida.

Si actuamos, partiendo del conocimiento previo (caracterización genómica), estaremos influyendo en su expresión para garantizar una prevención primaria capaz de asegurar una mejor calidad de vida y en muchos casos, estaremos anticipándonos a complicaciones de salud que puedan limitar la supervivencia. Este es el escenario donde la Medicina Anti-envejecimiento ha de moverse dentro de la Medicina Genómica: detectar precozmente las vulnerabilidades para prevenirlas oportunamente y así evitar eficazmente las complicaciones de salud (prevención primaria).

Las enfermedades crónicas que pretendemos evitar con la “medicina Anti-envejecimiento” siguen el patrón MULTIFACTORIAL donde no hay un ÚNICO gen como tampoco existe un único factor de riesgo ambiental, sino que existen diversas combinaciones de unos, que en el caso de los genes llamamos POLIMORFISMOS GENÉTICOS y otros, que en el caso de los factores ambientales son los FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS que en función del momento en que empiezan a actuar y de la duración y magnitud del efecto de los factores de riesgo clásico, será su repercusión sobre el fenotipo clínico final. En este sentido, siempre en función del TIEMPO.



Los riesgos asociados a los marcadores genéticos son aditivos entre sí y aditivos a los riesgos de los **FACTORES CLÁSICOS DE RIESGO**.

Las acciones más exitosas serán las que se hagan lo antes posible en el tiempo, antes de que aparezcan los signos y síntomas de las enfermedades. Esta precocidad sólo nos la permite el análisis genómico.

Si bien los factores genéticos no son modificables en su naturaleza (no hacemos manipulación genética) sí los podemos modular en su expresión actuando sobre los factores no genéticos que actúan sobre ellos dentro del MODELO MULTIFACTORIAL. Una característica esencial a tener en cuenta es el tiempo, la mayor o menor repercusión que tenga esta interacción entre factores no modificables (genéticos) y factores modificables (hábitos y estilo de vida) estará SIEMPRE en dependencia del momento en que hagamos nuestra valoración inicial para empezar con la aplicación de nuestras medidas preventivas.

Importancia del análisis genómico en las enfermedades complejas multifactoriales.

Desde el ámbito de la Medicina Preventiva, entre los principales objetivos de la información obtenida a partir del análisis genético destaca el de promover la salud y el bienestar del individuo. Esto es posible gracias a la posibilidad de detectar precozmente una susceptibilidad a una determinada patología, lo que puede derivar en una posibilidad de introducción o de refuerzo de pautas preventivas y mejora de la calidad de vida. Paralelamente, la información obtenida no sólo es importante en el individuo analizado, ayuda en la posibilidad de introducir pautas de prevención en generaciones futuras.

El análisis genómico de las enfermedades complejas multifactoriales siempre se basa en el estudio de polimorfismos genéticos, que, junto al análisis de hábitos y estilo de vida

capaces de actuar sobre la expresión de estos genes, permite hacer una valoración global de la mayor o menor susceptibilidad individual a diversas patologías complejas. Los resultados del test sólo servirán de base para el desarrollo de estrategias de prevención personalizadas. Esta valoración personalizada de riesgo sólo será posible si se considera esta información (la información genética) como dato adicional dentro del contexto de sus antecedentes personales y familiares donde sus hábitos y estilo de vida (que son fuente de los factores de riesgo modificables) posibilitarán el diseño de una estrategia de prevención objetiva.

El marco multifactorial donde se han de analizar estos resultados ha de tener en cuenta las interacciones gen-gen + interacciones genes-ambiente + epigenómica. Todas las variables analizadas integralmente dentro de una misma fórmula cuyo resultado siempre será traducido en términos de tendencias y planes de soporte preventivos para evitar la expresión negativa de dichas tendencias.

Ejemplo: Prevención de cáncer en el escenario multifactorial

Se considera que el 80% de los casos de cáncer son esporádicos, no familiares. En el restante 20% se puede encontrar cierta agregación familiar y en este grupo, en un 5-10% de casos es posible encontrar una causa genética importante (casi siempre monogénica) que explica su carácter hereditario.

Por tanto, en el 20% de cáncer donde aparecen varios casos dentro de la misma familia debemos tener en cuenta no sólo la genética, puesto que esto también puede ser debido a condiciones ambientales y factores de riesgo externos similares.

Sin embargo, el carácter hereditario genéticamente determinado, lo que mencionábamos previamente al hablar del patrón monogénico autosómico-dominante, lo podremos demostrar sólo en el 5-10% de los casos.

Aunque mirándolo en su amplio espectro, la verdad es que el cáncer será **GENÉTICO siempre**: El cáncer siempre aparece por la acumulación de mutaciones (cambios genéticos) que se producen a lo largo de la vida a nivel somático, especialmente a nivel de genes que están implicados directa o indirectamente en la proliferación celular: los **proto-oncogenes**.

Los **ONCOGENES** son genes causantes de cáncer que derivan de proto-oncogenes (genes celulares que regulan crecimiento y diferenciación celular normal) por tanto, aparecen cuando debido a una mutación el proto-oncogen se activa. En este caso, estaremos frente a mutaciones que determinan **ganancia de una función**.

Por otro lado, tenemos a los genes supresores de tumores que son los que se encargan del control del ciclo celular evitando el crecimiento excesivo. Esta función la llevan a cabo inhibiendo el crecimiento celular en condiciones normales. Por tanto, las

mutaciones que ocurren en estos genes llevarían a la **pérdida de función** puesto que implicarían que sus proteínas no se expresan o dan lugar a proteínas no funcionales, favoreciendo la aparición del proceso de carcinogénesis, ya que al anular su función se pierde el control de la proliferación celular. Para que estos genes supresores adquieran su capacidad oncogénica, necesitan sufrir mutaciones independientes en ambos alelos, de manera que pierdan completamente su capacidad funcional.

Al tener funciones antagónicas, podemos suponer que se establece un equilibrio (homeostasis) entre proto-oncogen y gen supresor de tumor para el mantenimiento de la división celular normal.

Generalmente, estas alteraciones (mutaciones) genéticas se producen en ambas copias de genes en células somáticas y de ahí que si bien es una alteración genética no es hereditaria. Sin embargo, existen casos en los que uno de los progenitores diploides, presenta una mutación en uno de los alelos, por ejemplo, de un gen supresor de tumor. En este individuo, dicha mutación no causa ninguna afectación ya que presenta otro alelo normal permitiendo a la célula actuar correctamente (la mutación conlleva a que aparezca un alelo recesivo). En este individuo lo que se da es la llamada haploinsuficiencia funcional para el gen en cuestión. Esta haploinsuficiencia funcional sí la puede transmitir a sus descendientes quienes nacerán presentando un alelo normal y otro mutado para el gen. Al tener un único alelo normal tendrá una mayor probabilidad de sufrir un evento mutacional en este gen que le lleve a presentar ambos alelos mutados. Este es el momento en que comienza la división descontrolada que lleva a la aparición del cáncer. Aquí además de genético, es de carácter hereditario.

FACTORES IMPLICADOS EN LA ETIOLOGÍA DEL CÁNCER HUMANO

Factores principales	Estimación aproximada
Dieta	35%
Tabaco	30%
Comportamiento reproductivo y sexual	7%
Virus	5%
Trabajo	4%
Factores geofísicos	3%
Alcohol	3%
Contaminación	2%

Aditivos de la comida	1%
Medicinas	1%
Productos industriales	1%

Ref. <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>

En la mayoría de los casos de cáncer a edades tardías (más de 60-65 años), las causas hay que buscarlas en el efecto de los factores ambientales (carcinogénicos ambientales) sobre una vulnerabilidad o susceptibilidad determinada por la interacción de dichos factores con diversos polimorfismos genéticos estando la principal diana a considerar en los mecanismos de defensa frente al estrés oxidativo.

El **estrés oxidativo** es un mecanismo encrucijada en la mayoría de las enfermedades crónicas. En especial, marcando la vulnerabilidad en aquellas personas que tienen comprometidas los sistemas de protección enzimáticos.

Ejemplo: prevención de la salud vascular

La enfermedad vascular (EV), es un proceso de carácter complejo y multifactorial, como tal intervienen en su desarrollo factores de tipo tanto genético como ambiental y asociados al estilo de vida. El conocimiento del perfil genético del individuo participa de la estimación de susceptibilidad de riesgo a nivel individual y del abordaje más adecuado en cada caso. La patología de base en las enfermedades cardiovasculares es la arteriosclerosis o aterosclerosis asintomática, enfermedad inflamatoria que se caracteriza por la acumulación de lípidos, células inflamatorias y tejidos fibrosos en las arterias. Entre las diferentes teorías postuladas sobre el origen y el desarrollo de la aterosclerosis, han recibido una mayor aceptación las teorías trombogénica y lipídica. Ambas pueden ser englobadas en una teoría multifactorial que apunta en la actualidad a un proceso inicial y común: la disfunción endotelial.

La evaluación global de la EV será siempre importante y debe constituir el primer escalón en la valoración del riesgo genético global. Debemos tener presente la importancia de la valoración de la arterioesclerosis o aterosclerosis asintomática a cualquier nivel. La presencia de estas anomalías arterioescleróticas asintomáticas a nivel carotídeo, coronario (lesiones isquémicas en el electrocardiograma) y periférico, siempre implican el incremento del riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular.

Debido a la etiología multifactorial de la enfermedad vascular cuando se estima el efecto de un determinado factor de riesgo en un individuo hay que tener en cuenta el resto de los factores.

Desde el punto de vista de los factores genéticos, tenemos diversas vías que constituyen las dianas etiopatogénicas a considerar.

En Genomic Genetics tenemos programas de Medicina Preventiva que ayudan a cubrir todas las vías, incluyendo sólo genes accionables, para poder actuar de forma preventiva.

Los genes accionables son aquellos sobre los que se conocen los mecanismos que permiten modificar su expresión. Aquí cobra mucho sentido la EPIGENÉTICA como herramienta precisa para esta actuación.

En Genomic Genetics tenemos los siguientes **programas de aplicación en MEDICINA PREVENTIVA:**

- WOMAN HEALTH
- AGE- MANAGEMENT
- EXECUTIVE
- BABY PROGRAM

Todos estos programas tienen en cuenta diversos factores genéticos que han mostrado ser importantes a la hora de estimar riesgos/vulnerabilidades, pero siempre analizados en conjunto y considerados dentro del contexto de factores de riesgo no genéticos como los dependientes del entorno donde desarrolla su vida cada persona, y de los hábitos y estilos de vida de cada uno. Debemos tener muy presente que es el MARCO MULTIFACTORIAL y por esta razón, ningún factor de forma aislada resultaría determinante, ni para definir un riesgo ni mucho menos para servir de base en el diseño de estrategias de control preventivas.

Neuroprogram: modelo de base para actuar según subtipos clínicos más allá del diagnóstico clínico global.

Los trastornos del neurodesarrollo son un claro ejemplo de enfermedades neurogenéticas con alta heterogeneidad causal que va de lo cromosómico, pasando por lo monogénico hasta llegar al escenario poligénico y multifactorial.

En el plano monogénico se han identificado diversos genes asociados con estos trastornos y aunque aún queda mucho por saber en este campo, debido a la gran heterogeneidad y complejidad de estos problemas, muchos de los genes detectados nos permiten explicar las diferencias que podemos encontrar en estos casos.

Existen diversas técnicas de análisis para abordar el estudio genético de los trastornos del NEURODESARROLLO. Básicamente las podemos dividir en:

1. Técnicas bioquímicas: análisis de errores o defectos enzimáticos.
2. Análisis cromosómicos.
3. Detección de síndromes concretos mediante el análisis de la mutación responsable (por ej. Síndrome de X Frágil).

Para el estudio metabólico destaca la **Espectrometría de masas en tándem**: una nueva herramienta para el estudio de la metabolómica. Este método permite analizar en muestras de sangre la mayoría de las enfermedades genéticas causantes de errores innatos del metabolismo.

El **Síndrome de X Frágil**, que mencionamos previamente como ejemplo de trastorno que se hereda según un patrón recesivo ligado al cromosoma X, es la causa más frecuente de retraso mental (RM) hereditario, así como una causa común de los trastornos de aprendizaje y problemas psiquiátricos. Por otra parte, es la causa genética identificada más común del autismo. Su prevalencia es de 1 por 3.200-4.000 varones y de 1 por 6.000 mujeres.

El origen está en una mutación del gen FMR1 (fragile X mental retardation 1), ubicado en el extremo del brazo largo del cromosoma X. Esta mutación produce la expansión del número de repeticiones del trinucleótido CGG, lo que origina un déficit en la producción de la proteína FMRP.

Desde la década de los 60, cuando empezó a desarrollarse, hasta la actualidad, el análisis cromosómico ha evolucionado ganando en capacidad de resolución y rapidez en obtención de resultados.

Hasta hace relativamente poco, en estas investigaciones se realizaban estudios de genes candidatos que se creía que estaban relacionados con el autismo, mientras que, en la actualidad, teniendo la cadena genética completa del individuo, así como de sus progenitores, los estudios van dirigidos a la búsqueda de duplicaciones o deleciones, que se mapean con una muestra de población control. La finalidad es encontrar las variaciones del número de copias, llamado Copy Number Variant (CNV) y compararlo con muestras de otros pacientes y familiares con autismo, así como con muestras control, y poder entender los mecanismos genéticos involucrados. Siguiendo esta metodología, Varios estudios han demostrado que las CNV, en especial las que involucran deleciones, se encuentran en alrededor de un 5% de los casos de autismo, una tasa significativamente más alta que en los controles. La mayoría de CNVs surgen de novo. Cuando es hereditaria, la CNV puede estar presente en miembros de la familia que no se ven afectados por el autismo, por lo que el efecto de causalidad no está

necesariamente determinado. También es sorprendente que las CNV con frecuencia parecen ser diferentes en diferentes familias.

Existe una base de datos que actualiza en tiempo real todas las CNVs por cromosomas que se describen asociadas al TEA: SFARI, a la que puede acceder a través de este link: <https://gene.sfari.org/search?search=AUTISM>

El escenario multifactorial: EL ESCENARIO DEL NEUROPROGRAM

La evidencia de que los trastornos del espectro autista (TEA) son en su mayoría de naturaleza multifactorial significa que algunos factores del medio ambiente pueden estar implicados en la relación de causalidad, siempre actuando sobre una composición genética favorecedora (perfil genético de susceptibilidad o mayor vulnerabilidad, representado por la coexistencia en un mismo individuo de diversas combinaciones genéticas de riesgo en diferentes vías o dianas etiopatogénicas probables).

Los estudios del efecto de estas combinaciones genéticas y su interacción con los factores exógenos (tóxicos ambientales, nutrientes, oligoelementos y minerales) sugieren que estos trastornos complejos del neurodesarrollo podrían tener sus inicios en las fases del desarrollo cerebral fetal (genes que controlan el crecimiento cerebral y los que regulan cómo las células cerebrales se comunican entre sí, así como genes esenciales en mecanismos de protección antioxidante u otros que intervienen en las respuestas inmunológicas e inflamatorias) o durante los primeros años de vida. Finalmente, debido a la influencia de factores ambientales sobre la constitución genética particular de cada persona, tendríamos el tipo específico de trastorno y su gravedad.

Lo esencial radica en entender que no hay una causa única, sino más bien casos únicos con una vulnerabilidad especial para estos factores que serían más o menos nocivos según la naturaleza de esta individualidad de base.

Respecto a esta contribución multifactorial, tanto a nivel genético como ambiental, hay estudios y evidencias clínicas que señalan dos vías importantes a considerar: por un lado, los mecanismos de defensa frente al estrés oxidativo, fundamentalmente mecanismos de defensa enzimáticos cuya mejor o peor actividad puede estar genéticamente determinada; por otro, la tendencia a la inflamación crónica por exceso en la producción de determinadas sustancias pro-inflamatorias.

Entre las causas de estrés oxidativo genéticamente determinadas tenemos: aumento en la producción de sustancias pro-oxidantes endógenas (homocisteína, óxido nítrico); déficit en mecanismos enzimáticos de defensa (aquí destacan las enzimas de las mitocondrias como la SOD, además de otros como la catalasa o las glutatión

transferasas) o casos con ambas. Además, estas tendencias endógenas pueden verse agravadas por el exceso de exposición a factores pro-oxidantes exógenos o por el déficit en el aporte de sustancias anti-oxidantes.

En otros casos las causas podrían estar en el sistema inmunológico, aquí tendríamos polimorfismos genéticos que predisponen a la producción endógena de factores pro-inflamatorios. Se ha comprobado que algunos casos de autismo presentan niveles elevados de estas sustancias pro-inflamatorias en líquido cefalorraquídeo, o sea, están en el sistema nervioso donde favorecen la neuroinflamación.

Las diversas vías y los polimorfismos genéticos que pueden considerarse en cada una de ellas sirviendo como base para el desarrollo de un programa de soporte para los casos probablemente multifactoriales, están detalladas en el artículo "Autism Spectrum Disorders: An Intervention Approach Based on Genomic Analysis" que publiqué en base a resultados previos y que fue el origen del método al que llamamos NEUROPROGRAM.

Puede acceder al artículo completo a través de este link:

<https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/autism-spectrum-disorders-an-intervention-approach-based-on-genomic-analysis-0974-8369-s1-1000002.pdf>