

## Revolución genética: apertura a nuevos desafíos y oportunidades

### *Genetic revolution: New challenges and opportunities*

Señor Editor:

Con el avance de las técnicas de secuenciación genética estamos siendo protagonistas de un momento histórico, que podríamos catalogar de revolución genética: cada vez es posible estudiar más el genoma humano, en menor tiempo y a menor costo, abriendo la ventana de oportunidades para la terapia génica, de enfermedades que históricamente no han tenido tratamiento. Un ejemplo reciente es la aprobación de la terapia oligonucleótido antisentido para modificar la progresión de la atrofia muscular espinal en 2017 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos Unidos de Norteamérica<sup>1</sup>.

En nuestro país, así como en otros países de Latinoamérica<sup>2</sup>, el primer desafío es el acceso a estudios genéticos. La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas de causa genética, con excepción de la enfermedad de Huntington, deben estudiarse en el extranjero a un alto costo. Esto favorece el bajo reporte y que las enfermedades raras sean aun más raras.

Y no solo esto, sino que, al superar esta brecha, nos encontramos con la dificultad de la interpretación del resultado, que, en nuestra experiencia, la mayoría de las veces es negativo o no concluyente. De 78 estudios genéticos solicitados por neurólogos de CETRAM (Centro de Estudios de Trastornos del Movimiento) desde el 2018 a la fecha, solo 18% fueron concluyentes, 56% negativos y 26 % variantes de significado incierto (VUS) (Tabla 1). Los resultados negativos pueden interpretarse de diferentes maneras, pero si lo solicitado fue un panel o un exoma acotado, implica que debe ampliarse el estudio. Sin embargo, el escenario más complejo es el de las VUS. Estas se describen como cambios genéticos

en los que se desconoce el impacto en el individuo afectado<sup>3</sup>, en otras palabras, no sabemos si son la causa de la enfermedad por la que consulta el paciente.

Al tener una baja representación de población latina en estudios genéticos poblacionales<sup>4</sup>, es más frecuente que las variantes genéticas encontradas sean mutaciones nuevas (en genes conocidos) y se clasifiquen como VUS.

En este escenario, las interrogantes más complejas que surgen son: ¿Cómo explicarle a un paciente que su examen está alterado y no sabemos lo que significa? O peor aun, ¿cómo decirle a un paciente que su examen está alterado, pero que no tiene relación con su motivo de consulta? ¿Hereditará ese resultado incierto a su descendencia?

Cuando esto ocurre en otros ámbitos de la neurología, por ejemplo, en hallazgos incidentales en resonancia magnética, hay distintas estrategias para saber si tiene o no relación con el cuadro clínico del paciente. La formación de médicos neurólogos incluye conocimientos de imágenes y de anatomía que muchas veces ayudan a interpretar los incidentalomas. Para aclarar la duda diagnóstica también es posible contactar al radiólogo, repetir el examen o solicitar uno complementario. En cambio, en el área genética lo anterior es más complejo; nos falta tanto conocimiento en genética como diálogo con otros expertos. Y si quisiéramos completar la investigación con estudios funcionales o de segregación, no están habitualmente a nuestro alcance.

Ante la incerteza que se plantea podríamos tener dos actitudes: la desidia de pedir estudios genéticos porque plantean más dudas que certezas, o el extremo opuesto, pedir muchos estudios genéticos sin claridad de lo que se está buscando, solo para aumentar la experiencia, sin la adquisición del conocimiento necesario, iniciando una posible seguidilla de diagnósticos errados y confusión.

El fundamento de esta carta es visibilizar los desafíos que se nos presentan como país, ya que el avanzar en esta tarea hace la diferencia entre el desarrollo y el subdesarrollo. Nos preocupan las posibles consecuencias

**Tabla 1. Resumen de resultados de paneles genéticos solicitados**

Paneles solicitados	Total	Positivos	VUS	Negativos
Distonía	25	2	23	14
Enfermedad de Parkinson	15	2	3	10
Paraparesias espásticas	4	0	2	2
Leucodistrofia	2	1	1	0
Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro	2	1	0	1
Demencia frontotemporal	2	0	2	0
Enfermedad Priónica	2	2	0	0

irreparables para nuestro país, si no nos hacemos cargo, ya que esta tarea no se puede resolver desde el extranjero, ni en grupos reducidos. Se requiere un esfuerzo local para la investigación específica de nuestra población, porque los resultados de otros países no se aplicarán a nuestros pacientes y por ende no se podrán “importar”.

Hay diversas iniciativas que buscan disminuir la brecha y aumentar el conocimiento en poblaciones poco representadas, un ejemplo es el “*Global Parkinson’s Genetics Program*” (GP2) que tiene como objetivo caracterizar genéticamente a más de 150.000 personas de todo el mundo para comprender la arquitectura genética de esta enfermedad. Dentro de sus grupos de trabajo está el de minorías poco representadas (*Underrepresented Populations Working Group - GP2*) que ofrece distintas oportunidades (<https://gp2.org/es/oportunidades/>), gracias a la cual hay dos alumnos de nuestro país financiados por esta entidad para hacer un doctorado en genética de la enfermedad de Parkinson. Otro grupo dentro de GP2, es el de LARGE-PD (<https://large-pd.org/>), que ha facilitado colaboraciones dentro de Chile y en otros países de Latinoamérica como Brasil.

El acceso a los estudios genéticos es más complejo y requiere esfuerzos de políticas públicas como lo que se ha hecho para el diagnóstico de la enfermedad de Huntington, a través de la Ley Ricarte Soto.

Junto con lo anterior, vemos necesario promover un trabajo coordinado, aunando los esfuerzos en forma inter y transdisciplinaria para que los saberes no se estanquen y sean un aporte para nuestros pacientes y nuestro tiempo. Se requiere un desarrollo en etapas para llegar a la medicina personalizada.

Si logramos aumentar la genotipación de la población, podremos incrementar el conocimiento de las variantes patogénicas y no patogénicas y así disminuir las VUS. A la par, o como segunda etapa, se requiere el desarrollo de equipos de trabajo en técnicas funcionales, para determinar el rol que ejercen estas variantes.

Invitamos a neurólogos, genetistas e investigadores en el área de genética a formar una alianza de trabajo e iniciar el diálogo inter y transdisciplinar.

*Paula Saffie Awad<sup>1,2</sup>, Ignacio Mata<sup>3</sup>,  
Pedro Chana-Cuevas<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup>*Centro de Trastornos del Movimiento (CETRAM),  
Santiago, Chile.*

<sup>2</sup>*Clínica Santa María, Santiago, Chile.*

<sup>3</sup>*Genomic Medicine Institute, Lerner Research Institute,  
Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, USA.*

<sup>4</sup>*Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de  
Santiago de Chile, Santiago, Chile.*

## Referencias

1. Gatto E, Walker R, Gonzalez C, Cesarini M, Cossu G, Stephen C, et al. Worldwide Barriers to Genetic Testing for Movement Disorders. *Eur J Neurol.* 2021; 28(6):1901-9.
2. Hoffman-Andrews L. The Known Unknown: The Challenges of Genetic Variants of Uncertain Significance in Clinical Practice. *J Ley Biosci* 2018; 4(3): 648-57.
3. Ottesen E. ISS-N1 Makes the First FDA-Approved Drug for Spinal Muscular Atrophy. *Neurociencia transl* 2017; 8: 1-6.
4. Schumacher-Schuh AF, Bieger A, Okunoye O, Mok KY, Lim SY, Bardien S, et al. Underrepresented Populations in Parkinson’s Genetics Research: Current Landscape and Future Directions. *Mov Disord.* 2022; 37(8): 1593-604.

Correspondencia a:

Paula Saffie

Clínica Santa María, Santiago.

psaffie@gmail.com