



Acta de la Sesión de la ANMM del 6 de julio de 2016

Simposio

La Medicina Genómica y la Clínica: Retos del 2016 en adelante.

Coordinador: Dr. Xavier Soberón Mainero

Introducción: Perspectiva desde el INMEGEN-Dr. Xavier Soberón Mainero

El Dr. Xavier Soberón comenzó su presentación hablando sobre el gran potencial de la medicina genómica. Resaltó la predicción que hizo el Dr. Eric D. Green*, Director del National Human Genome Research Institute, en el sentido de que en la década actual se verían las primeras aplicaciones de la genómica a la clínica y que a partir del año 2020 el impacto de la genómica en la medicina sería generalizada. Esta predicción no se ha concretado totalmente, pero ya empiezan a verse algunas áreas clínicas en las que hay presencia de la genómica, como se discutirá en la sesión. El único campo que ya es una realidad cotidiana es el de la fármaco-genómica.

En este sentido el Dr. Soberón dijo que el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) está resuelto a participar en este proceso de impacto de la genómica en la clínica.

Uno de los factores que ha permitido el avance de la genómica es la gran reducción en el costo de la secuenciación de los genomas. En este sentido comentó el Dr. Soberón que actualmente ya se cuenta con miles de genoma completos secuenciados y que se empiezan a tener genomas completos de individuos que pertenecen a una cohorte clínica, lo que permitirá obtener conclusiones sobre la relación con la enfermedad.

Un resultado muy aparente de la secuenciación de genomas completos en distintos estudios, es que existe una alta variabilidad genética entre poblaciones, y que estas diferencias no permiten trasladar los hallazgos hechos con la secuenciación de genomas de individuos de una población a otra.

Destacó que la mayor parte de la secuenciación de genomas completos se ha realizado dentro del estudio llamado Genome Wide Association Study (GWAS) **, con individuos europeos; por lo que sus resultados no pueden ser extrapolados a otras poblaciones, como la mexicana. En este tipo de estudios se establecen correlaciones entre la presencia de variantes raras en genes con la aparición de enfermedades.

El Dr. Soberón presentó algunos estudios en los que ha participado el INMEGEN para realizar la caracterización genómica de la población mexicana. Dentro de los resultados de estos estudios resalta que muchas de las poblaciones indígenas del país tienen mayoritariamente un componente amerindio en su genoma, mientras que los



mexicanos más cosmopolitas, que viven en las grandes ciudades tienen un componente amerindio de entre un 30% y un 40%. Además es patente que hay subpoblaciones genéticas muy marcadas, en la zona norte, y sureste por ejemplo. Esto se refleja en que hay decenas de variantes específicas de la población mexicana.

Como un ejemplo de cómo en diferentes poblaciones la aparición de una enfermedad puede estar relacionada con diferentes alelos, el Dr. Soberón comentó el caso de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que en poblaciones europeas se correlaciona con el gene TCF7L2, que codifica para el factor transcripcional 7 like 2; mientras que se encontró en un estudio***, en el que se analizaron las variantes de un solo nucleótido de 8,214 individuos de poblaciones mexicanas (3,848 de ellos con DM2) un nuevo gene (el SLC16A11 que codifica para un transportador de ácidos mono-carboxílicos) que presenta una correlación tan grande para tener esta enfermedad como el TCF7L2, pero que tienen una frecuencia muy baja en poblaciones europeas. El alelo del gen SCL16A11 que da propensión a la DM2 fue heredado de los Neandertales. Este estudio representa una colaboración entre Slim, el instituto Broad, el INMEGEN y la UNAM, entre otros.

Comentó que a la fecha se han secuenciado varios miles de genomas completos, y que en el INMEGEN se están secuenciando 100 genomas de indígenas que tienen más de ochenta años y que están sanos para tener la referencia de los genomas sanos de los individuos amerindios.

Recalcó que el INMEGEN tiene una vinculación estrecha con instituciones del Sector Salud como los Institutos Nacionales de la Secretaría de Salud, El IMSS, el ISSSTE, así como con Universidades como la UNAM y la UAM. Adicionalmente presentó cómo ha crecido el INMEGEN en los últimos 5 años, tanto en publicaciones como en el número y calidad académica de sus investigadores.

Resaltó algunas de las áreas de investigación en las que hay gran actividad en el tema genómica, como son la genómica del cáncer, la fármaco-genómica, las enfermedades infecciosas, las enfermedades muy raras. Asimismo dijo que en otras áreas el avance todavía es incipiente, pero que resultan áreas estratégicas, como el campo de las enfermedades metabólicas, cardiovasculares, psiquiátricas, y las que afectan a la edad perinatal que serían presentadas en el simposio.

Dentro de los servicios que presta el INMEGEN dentro del área clínica, el Dr. Soberón resaltó, las de servicio diagnóstico mediante secuenciación, la detección de enfermedades mendelianas, la detección de marcadores de susceptibilidad para cáncer y los relacionados con la fármaco-genómica.

Salud Mental, Adicciones y Genómica.-Dr. Humberto Nicolini Sánchez.



Al iniciar su participación el Dr. Nicolini comentó que recientemente ha habido un incremento en la investigación en el área de la genómica de la salud mental, como puede constatarse por el gran número de genes confirmados como relacionados con las enfermedades mentales, según la revista Nature.

Comentó que se ha reportado que existe una alteración, como delección o amplificación en ciertos genes en enfermos con esquizofrenia, así como en autismo, y que no existen genes específicos para cada patología. Asimismo en un análisis de genomas completos en el que participó el Dr. Nicolini, se han identificado loci que aumentan el riesgo de padecer cinco padecimientos psiquiátricos y comentó que los genes identificados parecen estar involucrados en el tamaño del cerebro. Adicionalmente, el Dr. Nicolini presentó otro artículo en el que es coautor en el que se muestra evidencia de que hay una asociación entre ciertos aplotipos del gene que codifica para el canal de calcio-L dependiente de voltaje y el desorden bipolar en población latina, que se reportó en el mismo mes en la revista Lancet en el mismo gen, pero con distinto tipo de mutación en la población caucásica.

El Dr. Nicolini presentó el desarrollo de un microarreglo en el que se determina la presencia de ciertos haplotipos que se han asociado con desórdenes psiquiátricos, que se denomina Psych-Chip INMEGEN que fue aplicado a 629 personas, 100 de ellos controles sanos y el resto con algún desorden psiquiátrico, como esquizofrenia, trastorno bipolar o espectro autista.

Otro de los proyectos que se llevan a cabo en el INMEGEN es la fármaco-genómica de los medicamentos antipsicóticos usando un chip, especialmente en los pacientes con difícil respuesta. Este trabajo acaba de ser aceptado para su publicación.

Con respecto a las adicciones el Dr. Nicolini presentó un estudio de epigenómica en el que se comparó el grado de metilación del genoma comparando genomas de gemelos idénticos que uno de ellos es fumador y el otro no, en el que se han identificado zonas hipermetiladas que sólo están presentes en los fumadores. Se han encontrado genes que no sólo participan en procesos cerebrales, sino en otros órganos.

En el caso del autismo, el Dr. Nicolini presentó un estudio del metaboloma de casos y controles en el que no encuentra diferencias significativas en los perfiles estudiados. El reto es integrar el epigenoma, el metaboloma y luego llevarlos a la clínica.

Relató que el alelo E4 de la Apolipoproteína E está relacionado con tener un mayor riesgo para presentar la enfermedad de Alzheimer, mientras que el alelo E2, que es muy raro, reduce el riesgo de presentar este padecimiento. Se encontró que los que tienen el alelo E4 tienen mayor deterioro cognitivo.

Esto pasa en todas las poblaciones, incluyendo la mexicana en la que el grupo del Dr. Nicolini ha medido marcadores como es los potenciales evocados. Encontró que estos



potenciales tienen una menor amplitud, en el lóbulo frontal y el lóbulo parietal en sujetos con el alelo E4. Este estudio se hizo en colaboración con el Hospital General. Con base en estos datos se desarrolló un semáforo de alerta para tener un programa de estimulación mental y un envejecimiento saludable, y se está aplicando en colaboración con el Hospital Fray Bernardino Álvarez.

Genómica y salud perinatal-Dr. Felipe Vadillo Ortega

El Dr. Felipe Vadillo presentó cómo participa la secuencia del genoma, la regulación de su expresión mediante fenómenos que afectan a la cromatina como la metilación del DNA, la modificación de las histonas y algunos mecanismos mediados por RNA (epigenoma), así como el efecto que tiene la exposición al medio ambiente (exposoma), en las distintas etapas que van desde la concepción hasta la adolescencia, pasando por el periodo prenatal (en donde es muy importante los cuidados prenatales, así como la medicina prenatal), el parto, la vida neonatal, y la niñez. Resaltó algunos avances importantes en el diagnóstico de padecimientos genéticos, como es la toma de muestras de células fetales a través de la sangre de la madre, lo que elimina el riesgo que se tenía al tomar muestras de tejidos fetales.

Con relación al desarrollo del cerebro presentó una gráfica que muestra las distintas etapas, desde la migración celular que se inicia en el tercer mes del embarazo, hasta el establecimiento de las conexiones sinápticas y la aparición de distintas capacidades cognitivas; Este proceso se desarrolla en los primeros 1,010 días desde la concepción, hasta los 2 años de edad.

Comentó que en el INMEGEN se realiza diagnóstico molecular aplicado a la reproducción humana, en el que se llevan a cabo la identificación de algunos defectos genéticos conocidos mediante pruebas moleculares; así como, las siguientes pruebas:

- Diagnóstico genético de la infertilidad.
- Diagnóstico preconcepcional.
- Diagnóstico preimplantación.
- Diagnóstico prenatal.

Una de las líneas de investigación que tiene el Dr. Vadillo dentro del INMEGEN es el estudio de las causas de los nacimientos pretérmino, En este sentido comentó que las infecciones intrauterinas, son la causa del 70% de los nacimientos pretérmino. Por ello, cuando un ginecólogo detecta una infección, prescribe el uso de antibióticos. Sin embargo el grupo del Dr. Vadillo encontró que el tratamiento por antibióticos no reduce la incidencia de los partos pretérmino. Para determinar qué tipo de bacterias causaban estas infecciones y cuál era la respuesta a los antibióticos, el Dr. Vadillo realizó un



análisis del tipo de bacterias presentes en el exudado cérvico-vaginal mediante la amplificación de los genes 16S rRNA y la secuenciación masiva, y encontró que existe tanto en los controles como en los casos en los que se presentó un embarazo pretérmino, muchas bacterias distintas, que no se trata de la infección de una cepa específica de alguna bacteria patógena que pueda ser eliminada mediante el tratamiento con antibióticos. Estos resultados explican que los tratamientos de antibióticos no reduzcan la incidencia de partos pretérmino.

Para concluir el Dr. Vadillo presentó la infraestructura del INMEGEN que incluye las siguientes áreas:

- Unidades de alta tecnología
- Unidad de vinculación de la Facultad de Medicina, UNAM
- Consorcio de microbioma
- Consorcio de metaboloma
- Línea institucional en interacción genoma/ambiente

Avances y retos del diagnóstico genómico de las enfermedades mendelianas:

Utilidad clínica.-Dra. Teresa Villarreal

Al iniciar su intervención la Dra. Villarreal dijo que las llamadas enfermedades mendelianas, son enfermedades monogénicas, y que si se consideran cada una de ellas de forma individual, son muy raras, tomadas en su conjunto representan un problema de salud, pues alrededor del 8% de los nacidos vivos tendrán una enfermedad genética en la etapa adulta temprana.

Comentó que el diagnóstico de las enfermedades mendelianas es el que más se ha beneficiado con las técnicas genómicas. Se puede identificar la mutación causante de la enfermedad mediante la secuenciación de genomas completos (WGS), secuenciación de los exones (WES), o mediante la secuenciación sitio dirigido de paneles de genes. La WGS es un procedimiento muy caro, ya que sólo el 2% a 3% del genoma codifica para proteínas, y el resto se le ha llamado genoma basura (junk-DNA); mientras que en el caso del WES sólo se secuencian aquellos loci que codifican para proteínas.

Sin embargo, el avance en el diagnóstico molecular que se ha logrado mediante el WES, no abarca a todas las enfermedades mendelianas, ya que sólo se han diagnosticado entre el 25% y el 30% de estas enfermedades usando esta técnica. No obstante este avance metodológico es un gran avance, ya que mediante la realización del cariotipo se logró diagnosticar sólo el 5% de estas enfermedades y mediante la hibridación genómica comparativa se diagnosticó entre el 15% y el 20%.

Si se considera los genes que podrían dar una enfermedad mendeliana al tener una mutación (los que codifican para proteínas), el 52% no se ha determinado el impacto



en la salud, el 30% parecen producir letalidad embrionaria, el 3% (643 genes) han sido mapeados, pero no se ha determinado su secuencia, y un 15% (2,937) ya han sido secuenciados y se sabe que producen 4,163 fenotipos mendelianos.

Resaltó que clínicamente es importante el diagnóstico molecular, cuando se realiza un diagnóstico pre-sintomático, cuando el diagnóstico es prenatal o pre-implantación del embrión, cuando el diagnóstico es post-mórtem (ayuda a las decisiones reproductivas de los padres, por ejemplo), o cuando hay un tratamiento dirigido para la enfermedad que se diagnostica.

Para ejemplificar la importancia del diagnóstico, la Dra. Villareal relató el caso de los padres de una niña de 7 años que tuvo una muerte súbita y había tenido antecedentes de síncope. A partir de células de cordón umbilical de la niña que habían almacenado se pudo determinar que la niña tenía dos mutaciones en el gene *KCNQ1*, que codifica para un canal de potasio (estas mutaciones le causaban el síndrome de QT largo), y que cada uno de los padres y el hermano de 4 años, portaban una sola de las mutaciones. Esto le permitió a los padres saber que el hijo que tienen está sano y que si vuelven a concebir otro hijo pueden realizar el diagnóstico prenatal para saber si el producto tiene o no ambas mutaciones en el gene *KCNQ1*.

Asimismo la Dra. Villareal dijo que su trabajo de investigación se enfoca a las canalopatías y relató que lleva a cabo un estudio para determinar la frecuencia de las mutaciones que causan el síndrome de QT largo (SQTL) en pacientes mexicanos y comentó que la mayor parte (38%) se deben a mutaciones en *KCNQ1*, mientras que el 33.33% no tienen un diagnóstico molecular todavía. Adicionalmente presentó la caracterización de mutaciones en el gene *RYR2* (que codifica para el receptor de rianodina 2) que producen el SQTL; dijo que cerca del 43% de los pacientes mexicanos que no tenían diagnóstico molecular se les detectó una mutación dañina en el gene *RYR2*.

Las conclusiones que presentó la Dra. Villareal son:

1. El diagnóstico molecular de enfermedades mendelianas ha mejorado sustancialmente con las nuevas estrategias genómicas.
2. Para mejorar la eficiencia del diagnóstico molecular, es necesario:
 - Hacer más investigación para ampliar y mejorar nuestro conocimiento de la biología de los genomas.
 - Mejorar las técnicas de secuenciación y bioinformáticas.
 - Generar bases de datos genómicos accesibles al clínico.
3. El INMEGEN ofrece servicio de diagnóstico genómico a través de la Unidad de Diagnóstico Genómico y los servicios de investigación.



Genómica, obesidad y complicaciones metabólicas. Dr. Samuel Canizales de la Unidad de Genómica Aplicada a la Salud, Facultad de Química, UNAM-INMEGEN

El Dr. Canizales, presentó un mapa de la prevalencia de la obesidad a nivel mundial en el 2014, en el que se puede ver que México es uno de los países que tiene un mayor problema en este sentido.

Comentó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como la acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Esta acumulación de grasa se provoca por el desbalance entre la ingesta de alimentos hipercalóricos y el desarrollo de actividad física. Comentó que el 75% de los niños con sobre peso son obesos cuando son adultos.

Presentó las principales complicaciones de la obesidad que van desde los accidentes cerebro vasculares, la enfermedad arterial coronaria, la hipertensión, el hígado graso, la diabetes, hasta las dislipidemias, de las que puede haber varios tipos.

Presentó algunos artículos en los que detectan los genes asociados a la obesidad, entre los que resalta el gene FTO****, por su gran impacto. Este gene codifica para una demetilasa de 6 metil-adenosina, que se expresa en el hipotálamo y participa en la regulación del consumo de energía. Este gene se ha propuesto como un posible blanco terapéutico para tratar la obesidad.

El Dr. Canizales mostró que la mayoría de los genes que se han correlacionado con la obesidad se expresan en el sistema nervioso central, y que parecen participar en los mecanismos de saciedad. Asimismo relató que se han establecido perfiles genómicos que correlacionan con obesidad o sus complicaciones, pero que sólo explican el 2.7 de la variación del índice de masa corporal (IMC). Así pues, la variación en los genes (genoma) no explica más que una pequeña parte de la aparición de la obesidad, y se van obteniendo mayores correlaciones si se considera al epigenoma, el transcriptoma, y la proteómica; es el metaboloma el que mejor explica el fenotipo de la obesidad y sus complicaciones.

El Dr. Canizales presentó el proyecto CONVIVENCIA que se desarrolló en la Ciudad de México (CDMX) con la Secretaría de Salud (SSA) para identificar el perfil metabólico asociado a la obesidad infantil. Participaron 4,300 niños en edad escolar de 6 a 12 años de edad, no emparentados y sin patologías que afecten el IMC. En una fase de descubrimiento se estudiaron 1453 niños, 730 obesos y 723 controles que fueron estudiados usando los biomarcadores predictores de complicaciones obtenidos del estudio de 365 niños (perfil metabólico predictor). Con base en los resultados de los 1453 niños se pasó a una fase de réplica (poblacional) con 1021 niños.

De los 44 metabolitos analizados, la concentración sérica de amino ácidos (AAs, que incluyen 2 aminoácidos de cadena ramificada que ya se habían relacionado con la



obesidad) tuvo una correlación muy grande con la obesidad en niños mexicanos, dando un riesgo 8 veces mayor de obesidad. Asimismo esta concentración sérica elevada de amino ácidos se correlaciona con un mayor riesgo de hasta 4 veces de presentar hipertrigliceridemia y es el componente más fuerte para predecir la hipertrigliceridemia futura (seguimiento a dos años).

Como conclusiones el Dr. Canizales presentó las siguientes:

- Los estudios genómicos de la obesidad han permitido un mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos.
- Se cuenta una firma metabólica (AAs) para la obesidad, la cual es un posible biomarcador para identificar desde la infancia, individuos con un riesgo alto de hipertrigliceridemia.
- El INMEGEN contribuye a la Medicina de Precisión, que busca una exploración más profunda de la variabilidad individual a nivel genómico, metabólico y el estilo de vida.
- La aplicación de estos avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento beneficiará a los ámbitos de la salud y la enfermedad relacionados a la obesidad.

Discusión y conclusiones.

- Al terminar las presentaciones, el Dr. Armando Mansilla dijo que había sido una sesión apasionante en la que se habían tratado puntos de investigación de frontera. Asimismo hizo algunos comentarios. Entre estos destacan la posible asociación entre la obesidad y el síndrome de déficit de atención en niños, que pudiera relacionarse con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson en la vida adulta. el Dr. Humberto Nicolini comentó a este respecto que no es fácil llevar a la clínica los hallazgos de la investigación; que no se contaba con aplicaciones relacionadas con el déficit de atención, la impulsividad o los desórdenes alimenticios. Adicionalmente el Dr. Nicolini dijo que la regla general en la clínica es que los pacientes no tienen una respuesta adecuada a los fármacos, ya que se trataba de una suma de patologías, de una diversidad de padecimientos, mientras que en el ámbito de la investigación se trabaja con modelos controlados que dan una respuesta efectiva a los fármacos.
- Otro comentario del Dr. Mansilla fue en relación con el efecto de la desnutrición de las madres durante el embarazo, produce una restricción del crecimiento fetal, y produce niños desnutridos que tienen en su cerebro menos espinas



dendríticas; este fenómeno representa un fenómeno epigenético. Ante este comentario el Dr. Vadillo dijo que es un tema interesante, ahora que tenemos acceso a la secuencia de los genomas, pero nos falta conocer la conexión con el ambiente.

- Se realizó otra pregunta sobre una mutación que protege de la infección por el VIH. Como respuesta el Dr. Xavier Soberón, comentó que en efecto se ha reportado ese efecto de una mutación específica y que de manera experimental se realizan experimentos de terapia génica para introducir la mutación a células linfoides para generar esta protección. Sin embargo esta mutación a la vez protege para la infección de HIV, pero aumenta la susceptibilidad de otro tipo de infecciones, por lo que la terapia génica en este caso representa un problema ético importante.
- Por otra parte el Dr. Xavier Soberón le preguntó a los ponentes sobre si ya se contempla la inclusión de procedimientos genómicos que permiten el diagnóstico molecular, en las Guías de Práctica Clínica.

El Dr. Canizales dijo que ya deberían incluirse en las Guías los procedimientos de fármaco-genómica que ya se realizan de manera cotidiana, y que adicionalmente se tendría que revisar los procedimientos que ya han demostrado tener una validez para también incluirlos.

La Dra. Villareal dijo que las áreas que en las que ya se han probado diversos procedimientos genómicos son la de cáncer y la de las enfermedades mendelianas.

El Dr. Nicolini, comentó que en el DSM-5 que es el manual internacional sobre los trastornos mentales, ya se incluye la detección de manera cotidiana de algunos alelos como elemento diagnóstico de algunos padecimientos como la narcolepsia, el Alzheimer y el autismo.

Por su parte el Dr. Vadillo comentó que consideraba que la predicción hecha por el Dr. Green debería de retrasarse en una década para que los conocimientos generados por la investigación genómica se apliquen de manera generalizada en la clínica.

El Dr. Xavier Soberón resaltó que el Dr. Green había predicho que la aplicación generalizada en la clínica de la investigación genómica se realizaría a partir del 2020, y no se restringió a una sola década.

Apuntó que además del área del cáncer en la que se aplican los procedimientos genómicos, también hay aplicaciones importantes en el campo de las enfermedades infecciosas.



Comentó que tenía la percepción de que si se realizara un simposio similar al que se llevó a cabo en este día, dentro de dos años, se verían muchas más aplicaciones concretas de la genómica a la práctica clínica.

*<https://www.genome.gov/27535200/director-eric-d-green-md-phd/>

**https://es.wikipedia.org/wiki/Estudio_de_asociaci%C3%B3n_del_genoma_completo

*** [Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico.](#)

SIGMA **Type 2 Diabetes** Consortium, Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, Márquez-Luna C, García-Ortíz H, Gómez-Vázquez MJ, Burt NP, Aguilar-Salinas CA, González-Villalpando C, Florez JC, Orozco L, Haiman CA, Tusié-Luna T, Altshuler D.

Nature. 2014 Feb 6;506(7486):97-101. doi: 10.1038/nature12828. Epub 2013 Dec 25.

**** https://en.wikipedia.org/wiki/FTO_gene

***El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**