



## Artículos de revisión

---

# Plan piloto para la mejora del diagnóstico genético de las enfermedades raras

**Francesc Solé**

Director científico del Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC). Campus ICO-GTIP (Badalona). Barcelona. Director de la Plataforma de Citogenètica del IJC. Jefe del Grupo de Investigación en Síndromes Mielodisplásicos del IJC

### RESUMEN

Las enfermedades raras (EERR) son, por definición, aquellas que afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general. En Europa se considera que una enfermedad es rara cuando afecta a 1 de cada 2.000 personas. Si bien casi todas las enfermedades genéticas son EERR, no todas las EERR son enfermedades genéticas.

Hoy en día disponemos ya de algunos avances científicos y tecnológicos que, con el tiempo, permitirán un mejor conocimiento y caracterización de las EERR y un diagnóstico más preciso, y en consecuencia un tratamiento más específico y efectivo para cada paciente.

El diagnóstico de las EERR en muchos casos es genético, por lo que para definir mejor la enfermedad se requiere la aplicación de técnicas de estudio genético. En estas páginas se ofrece una revisión de los principales test genéticos que pueden realizarse actualmente en centros públicos y privados, y se comenta su contribución para el mejor conocimiento de las EERR.

**Palabras clave:** secuenciación, *next-generation sequencing*, SNP/CGH arrays.

Las denominadas «enfermedades raras» (EERR) son aquellas que afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general y que, dado su carácter poco común, plantean cuestiones específicas. En Europa se considera que una enfermedad es rara cuando afecta a 1 de cada 2.000 personas. Si bien casi todas las enfermedades genéticas son EERR, no todas las EERR son enfermedades genéticas; por ejemplo, hay enfermedades infecciosas muy raras, así como enfermedades autoinmunes y cánceres raros. Hasta la fecha, la causa de muchas de estas enfermedades sigue siendo desconocida.

Hoy en día disponemos ya de algunos avances científicos y tecnológicos que, con el tiempo, permitirán un mejor conocimiento y caracterización de las EERR y un diagnóstico más preciso, y en consecuencia un tratamiento más específico y efectivo para cada paciente.

Los científicos están trabajando cada vez más en red, lo que les permite intercambiar los resultados de sus investigaciones y avanzar de forma más eficiente. También las políticas adoptadas en el ámbito de las EERR a escala europea y nacional en muchos países de Europa están generando nuevas esperanzas.

Actualmente algunas EERR pueden diagnosticarse mediante un simple test biológico; otras, en cambio, se conocen muy poco y para su estudio se necesitan técnicas muy avanzadas. El diagnóstico de las EERR en muchos casos es genético, por lo que para definir mejor la enfermedad se requiere la aplicación de técnicas de estudio genético. A continuación se ofrece una revisión de los principales test genéticos que pueden realizarse hoy en día en centros públicos y privados.

Por orden cronológico de aplicación, los estudios citogenéticos han proporcionado una importante ayuda diagnóstica para el diagnóstico de EERR tanto tumorales como no tumorales. Sin embargo, la resolución de esta metodología es muy limitada y sólo permite detectar cambios genéticos muy grandes (de un tamaño

---

### Dirección para correspondencia:

Francesc Solé. Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC). Carretera de Can Ruti, Camí de les Escoles s/n. Edificio IMPPC. 08916 Badalona (Barcelona)

superior a 10 Mb). De ahí que su aplicación al estudio de las EERR sea poco recomendable, ya que en pocos pacientes podremos obtener resultados concluyentes e informativos. Hasta hace unos 10 años, el estudio citogenético ha sido una de las técnicas utilizadas pero con un bajo rendimiento para detectar los cambios genéticos de los pacientes con EERR. La detección de alteraciones citogenéticas es un hallazgo importante para el diagnóstico final y pronóstico de la patología; sin embargo, muy pocas veces se detectan alteraciones cromosómicas. Así, en algunos casos en que se sospecha la ganancia o pérdida de una región concreta del genoma pueden aplicarse técnicas diagnósticas adicionales como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH), para determinar la posible presencia de alteraciones cromosómicas. La aplicación de técnicas adicionales en los casos que presentan un genoma normal o sin divisiones ha demostrado que hasta en un 15% de los casos pueden detectarse alteraciones crípticas, no identificadas mediante citogenética convencional. A veces el resultado es el de un cariotipo normal; entonces se recurre a la técnica de FISH para identificar alteraciones citogenéticas específicas en núcleos en interfase. Se recomienda aplicar esta técnica cuando se quiere descartar un cambio genético concreto y siempre y cuando el tamaño del cambio sea lo suficientemente grande como para ser observado mediante FISH.

### «Microarrays» genómicos

Los *microarrays* genómicos se utilizan para estudiar alteraciones en el número de copias de ADN o para el estudio del genotipo mediante cambios en un único nucleótido (*single nucleotide polymorphism* [SNP]). Hay dos tipos de *microarrays* genómicos: los de hibridación genómica comparada (HGC) y los de SNP. Los *microarrays* de SNP permiten detectar, además de cambios en el número de copias, pérdidas de heterocigosidad. La técnica de *arrays* de HGC/SNP tiene la ventaja de su elevada resolución (pueden detectarse cambios genéticos de un tamaño de 100.000 Kb); eso le confiere eficacia en la detección de cambios genéticos pequeños, lo que permite localizar genes candidatos específicos de la enfermedad de estudio. Se han publicado diferentes estudios que aplican la técnica de *microarrays* genómicos en neoplasias hematológicas consideradas raras por su escasa frecuencia<sup>1,2</sup> y que han mostrado que la utilización de técnicas con una mayor resolución permite detectar alteraciones adicionales a las ya observadas por citogenética convencional, o identificar, en los casos sin alteraciones citogenéticas, alteraciones crípticas.

Este conocimiento no sólo contribuirá a ofrecer un mejor tratamiento a los pacientes, mediante una terapia que se ajuste a las características de su enfermedad, sino que además permitirá un mejor diagnóstico de los pacientes estudiados atendiendo a sus características genéticas.

Aunque los *arrays* de expresión actualmente son una herramienta de investigación, la HGC *arrays* o la SNP *arrays* pronto formarán parte de las técnicas que deberán incluir los laboratorios de citogenética/genética para el diagnóstico de las neoplasias hematológicas y también de las EERR. Las principales ventajas de estas técnicas son que no requieren células en división y que permiten detectar ganancias y pérdidas de material genético, cambios genéticos con una mayor resolución (0,5 Mb frente las 10 Mb de la citogenética convencional) y, en el caso de la SNP *arrays*, identificar además UPD (disonía uniparental), cambios genéticos que pueden aportar mucha información sobre la etiología de numerosas enfermedades, tanto EERR como neoplasias sólidas y hematológicas (al respecto cabe señalar que, debido a su incidencia, muchas neoplasias pueden considerarse como EERR). Sin embargo, estas técnicas también presentan ciertas limitaciones, entre las cuales hay que destacar que no detectan alteraciones genéticas del clon patológico si la proporción de células tumorales es inferior al 30%, que no permiten identificar translocaciones equilibradas y que su coste económico es algo más elevado.

Estos resultados y su relativo coste económico hacen plantear la necesidad de aplicar la HGC/SNP *arrays* en aquellos casos que no sean informativos (ausencia de metafases o cariotipo normal) mediante citogenética convencional.

### Secuenciación, «next-generation sequencing» (NGS)

La secuenciación del genoma humano gracias a los secuenciadores de nueva generación está permitiendo detectar nuevos marcadores genéticos asociados a patologías, con un tiempo de respuesta muy corto y un coste económico reducido. La aplicación de la secuenciación a patologías como las EERR, que con las técnicas convencionales presentan alteraciones genéticas poco definitivas, permitirá demostrar nuevos genes relacionados con el origen de estas enfermedades.

Hasta el momento la técnica de secuenciación se ha aplicado en pacientes con neoplasias y en algunas enfermedades poco frecuentes<sup>3-6</sup>. La utilización de la NGS permite estudiar una selección de genes más implicados en las enfermedades investigadas, y estos nuevos genes permiten conocer mejor la enfermedad y definir el tratamiento que deben seguir los pacientes. Además, en el campo del cáncer, se ha demostrado que dichas alteraciones conllevan un valor pronóstico y de selección del tratamiento más efectivo. Los estudios genéticos desarrollados en pacientes con cáncer han permitido demostrar que hay tumores asociados

a ganancias y pérdidas de material genético, tumores asociados a mutaciones de genes relevantes y tumores que presentan ambos tipos de cambios genéticos. Respecto a las EERR, no tumorales, es de esperar que sean las mutaciones de genes concretos las responsables de la enfermedad. Gracias a la aplicación de la secuenciación en pacientes con EERR, podrá conocerse la base genética de estas patologías, y en la mayoría de los casos su seguimiento y tratamiento vendrá definido por el cambio genético que se haya detectado.

### Consideraciones sobre el coste de las técnicas

Muchos pacientes con EERR hasta el momento han sido estudiados mediante tecnologías poco informativas, lo que ha impedido que su enfermedad pudiera diagnosticarse con certeza. Un diagnóstico incorrecto o sin definir representa una carga y una pérdida de tiempo para el paciente, así como un importante coste económico para el sistema sanitario, que invierte en pruebas innecesarias que no contribuyen demasiado a definir o diagnosticar la enfermedad del paciente con EERR. Por otra parte, un diagnóstico poco definido hace que los pacientes reciban tratamientos poco efectivos, costosos y que no representan una gran ayuda para el paciente. Hoy en día disponemos de tecnología genética muy informativa y cuyo coste económico es muy bajo si lo comparamos con el elevado coste que finalmente supone la acumulación de pruebas innecesarias de otro tipo. ¿Qué sentido tiene gastar dinero en técnicas no informativas o en tratamientos no efectivos? Gracias a la introducción de las técnicas de análisis masivo del genoma, muchos pacientes podrán beneficiarse de un diagnóstico más preciso y rápido, que permitirá definir mejor el tratamiento específico para cada caso. Invirtiendo un poco más de dinero para hacer un diagnóstico mejor, se gastará mucho menos dinero en el tratamiento, y además ese tratamiento será mucho más efectivo para el paciente, quien de este modo perderá menos tiempo en pruebas innecesarias y poco informativas. En sanidad no debemos olvidar que hay que trabajar para ofrecer el mejor diagnóstico y tratamiento posible para el paciente, y que cualquier beneficio en este ámbito conllevará una mejor calidad de vida.

#### Puntos clave

- **Un diagnóstico más preciso resulta coste-efectivo y además permite al paciente tener el diagnóstico de su enfermedad en un plazo de tiempo más breve.**
- **Es necesario disponer de un registro de las EERR, así como de un banco de ADN y de muestras de los pacientes con estas enfermedades, para poder profundizar en su conocimiento.**
- **Hoy por hoy, la secuenciación masiva del genoma está permitiendo conocer las bases genéticas de las EERR.**
- **En los estudios de secuenciación masiva es esencial la figura y la experiencia del bioinformático, el responsable de analizar los resultados de la secuenciación.**
- **Otra figura clave es la del profesional que ofrece el consejo genético sobre dichas enfermedades, y que funciona como puente entre el paciente y los profesionales que realizan las pruebas diagnósticas.**

### Bibliografía

1. Gondek LP, Tiu R, O'Keefe CL, Sekeres MA, Theil KS, Maciejewski JP. Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD, and MDS-derived AML. *Blood*. 2008; 111: 1.534-1.542.
2. Tiu RV, Gondek LP, O'Keefe CL, Elson P, Huh J, Mohamedali A, et al. Prognostic impact of SNP arrays karyotyping in myelodysplastic syndromes and related myeloid malignancies. *Blood*. 2011; 117: 4.552-4.560.
3. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, García-Manero G, Kantarjian H, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2.496-2.506.
4. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultonwood J, Malcovati L, Vyas P, Bowen D, et al.; Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1.384-1.395.
5. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 2011; 478: 64-69.
6. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014; 28(2): 241-247.