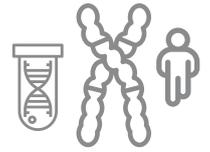


28 DE FEBRERO - DÍA MUNDIAL DE LAS ENFERMEDADES POCO FRECUENTES

# Aportes de la tecnología genómica a las Enfermedades Poco Frecuentes

Autores: Marcelo Martí <sup>ref 1; 2</sup> - marcelo.marti@bitgenia.com  
y Guadalupe Buda - guadalupe.buda@bitgenia.com



Las denominadas Enfermedades Poco Frecuentes (EPoF) son aquellas cuya prevalencia en la población es igual o inferior a 1 en 2 mil personas. La OMS estima que mundialmente hay entre 6.000 y 8.000 enfermedades poco frecuentes identificadas, cuya incidencia en la población mundial varía entre el 6 y el 8%. Si bien cada una de las EPoF afecta a unos pocos, la cantidad de afectados totales por dichas enfermedades en Argentina es de aproximadamente 3.200.000 personas. Internacionalmente se las conoce como "Rare Diseases", pero su traducción "literal" al castellano "Enfermedades Raras" puede despertar significados equívocos. Las patologías reciben esta denominación no por la "rareza" de su naturaleza, sino por la "rareza" (en términos cuantitativos) de su frecuencia.

Todos los 28 de febrero se conmemora el **Día Mundial de las Enfermedades Poco Frecuentes**, que tiene como objetivo concienciar sobre estas entidades y situarlas como una prioridad en la agenda social y sanitaria. Este grupo de enfermedades impactan en la morbilidad de un modo significativo, ya que en su mayoría son afecciones graves, crónicas y discapacitantes, que demandan amplios recursos en tratamientos y rehabilitación, si no se las diagnostica a tiempo y se las trata de forma adecuada. Además generan un alto costo emocional y material para los pacientes y sus familias, así como para el sistema de salud.

El origen de muchas de estas patologías permanece aún desconocido aunque, si se realiza un **diagnóstico preciso** y se continúa con un tratamiento efectivo, se conseguirá mejorar la calidad de vida de quienes conviven con ellas. Las EPoF han sido refractarias a los enfoques clásicos para el descubrimiento de sus causas genéticas, principalmente debido al número reducido de familias e individuos afectados. Uno de los principales problemas en las EPoF es que, debido a su rareza y variedad de síntomas (muchas veces compartidos con otras patologías), el camino al diagnóstico es largo y sinuoso. Esto agrega sobre pacientes y familiares, que ya de por sí se sienten solos y desamparados ante una falta de respuesta, una carga de angustia y ansiedad adicional que muchas veces transforma la vida de los individuos convirtiendo la búsqueda de un diagnóstico, en la búsqueda de un destino. Se estima que **hasta un 80% de las EPoF tienen un origen genético identificado** con implicación de uno o varios genes, y el 75% de los casos se presenta durante la edad pediátrica. En algunos casos se trata de enfermedades asociadas con uno o unos pocos genes, como el Síndrome de Sotos, mientras que otros están relacionadas con decenas de genes, como los desórdenes de glicosilación, y hasta las hay vinculadas con más de 100 genes, como las inmunodeficiencias primarias.

**En este sentido, es en las EPoF donde las tecnolo-**

ref 1: Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (FCEyN-UBA) e Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN) CONICET, Pabellón 2 de Ciudad Universitaria, Ciudad de Buenos Aires C1428EHA, Argentina. ref 2: Scientific Advisor - Bitgenia

## Aportes de la tecnología genómica a las Enfermedades Poco Frecuentes

gías genómicas, como las que desarrollamos y aplicamos en Bitgenia, realizan un aporte enormemente significativo al tener el potencial de proveer un diagnóstico molecular preciso que conlleve a un manejo terapéutico óptimo y personalizado.

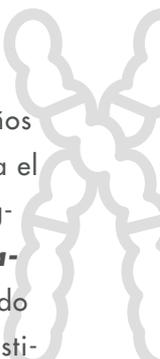
La aplicación de tecnologías genómicas a las EPoF nace de la mano del desarrollo de las técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS, del inglés Next Generation Sequencing) a principios del siglo XXI con los trabajos de Shendure et. al. (Nature 2009 y Nature Genetics 2010) basados en secuenciación del exoma (WES, del inglés Whole Exome Sequencing), de Bainbridge et. al. (Science Transl Med 2011), primera utilización de secuenciación de genomas completos para diagnóstico y tratamiento, y el famoso caso de Nicholas Volker (Genetics in Medicine 2011), cuya cobertura periodística local por Johnson y Gallagher recibiera el premio Pulitzer. El reporte de casos en los que la aplicación de tecnologías NGS para el diagnóstico certero de las causas moleculares subyacentes a una patología tuvo éxito y las implicancias de este conocimiento para un potencial tratamiento, han llevado, en muchos países, al desarrollo e implementación de diversos proyectos a escala nacional (o transnacional) para la aplicación de estas tecnologías en las EPoF.

La más importante es el Consorcio Internacional de Investigación en Enfermedades Raras (IRDiRC del inglés: International Rare Disease Research Consortium). Lanzado en 2011, agrupa más de 30 proyectos nacionales, con el objetivo de obtener un diagnóstico de todas las EPoF para el 2020. Para lograrlo, debería triplicarse el número anual de nuevos genes encontrados responsables de este

tipo de patologías. Por otro lado y, desde el punto de vista del paciente, la estadística actual sugiere que el análisis genómico provee un diagnóstico certero en un 30 a 50% de los casos.

Desde Bitgenia, y los equipos académicos y profesionales de la salud con los que colaboramos, tenemos un enorme compromiso con las EPoF y hemos trabajado intensamente durante estos años en la aplicación de tecnologías genómicas para el diagnóstico de las mismas. Un ejemplo paradigmático fue el proyecto 100 exomas (<https://apps.bitgenia.com/100exomas/>), realizado en 2016 con la colaboración del grupo de investigación de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, dirigido por Adrián G Turjanski y Marcelo A Martí. En el mismo participaron más de 58 médicos provenientes de 32 instituciones públicas y privadas de salud del país, realizándose la secuenciación de más de 100 casos de manera totalmente gratuita. En el mismo se llegó a obtener un diagnóstico molecular preciso en 58 casos, y uno tentativo en otros 17. Algunos de los casos dieron además lugar a publicaciones en revistas internacionales de primer nivel (Nature Genetics, PlosOne) El número de casos analizados y los resultados obtenidos permitieron evaluar, en una primera instancia, las capacidades locales para aplicar métodos genómicos en la investigación clínica y compararlas con experiencias realizadas en países centrales.

Asimismo, proporcionó nueva evidencia a favor de dar a las investigaciones una dimensión interdisciplinaria, siendo la forma más práctica y eficaz de llevar a cabo varios de los pasos sucesivos de esta clase de estudios, entre los que se encuentran la recopilación de signos y síntomas relevantes en las historias clínicas de los pacientes postulados por



2



## Aportes de la tecnología genómica a las Enfermedades Poco Frecuentes

parte de los médicos, la obtención y el análisis de muestras biológicas por bioquímicos de laboratorio, el procesamiento de datos por bioinformáticos, la identificación y el análisis de las mutaciones de genes por parte de biólogos moleculares y la interpretación del significado clínico de estas por parte de médicos, que tienen también la responsabilidad de delinear el pronóstico, definir el tratamiento y realizar un seguimiento apropiado.

Actualmente continuamos desarrollando proyectos para el diagnóstico molecular de casos con EPOFs, de origen genético. Particularmente, se encuentra finalizada la primera edición del Programa Argentino de Medicina de Precisión en enfermedades Autoinflamatorias, mejor conocido como **PAMPA** (<https://apps.bitgenia.com/pampa/>), para el diagnóstico de enfermedades autoinflamatorias con vistas a una nueva versión 2019 y, en actual desarrollo, un proyecto con una empresa norteamericana que tiene el objetivo de analizar en profundidad variantes de significado incierto en encefalopatías epilépticas de inicio temprano y orientar la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos.

También se encuentra en curso el proyecto "Genómica Clínica de Enfermedades Pediátricas" financiado por el ex MINCYT (actual secretaría) en la línea FS-BIO 2017 "Medicina de Precisión", en el que participan investigadores del CONICET de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, del CEDIE, el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez y del Laboratorio de Medicina SA. El mismo, que esperamos pueda comenzar a enrolar pacientes durante este año, tiene como objetivo desarrollar e implementar localmente **tecnologías y protocolos de genómica para mejorar la precisión en el diagnóstico de**

**enfermedades pediátricas.** Se espera poder trabajar con alrededor de 500 pacientes, con afecciones asociadas a errores congénitos del metabolismo, trastornos del crecimiento y desarrollo, enfermedades onco-hematológicas, entre otras.

Más allá de la aplicación de tecnología genómica para diagnóstico, es importante destacar que la identificación de los genes y variantes (mutaciones) responsables de las EPOFs es un paso importantísimo para el desarrollo de nuevas terapias, tanto farmacológicas como genómicas. Dado que usualmente existen pocos pacientes, el desarrollo de fármacos para las EPOFs suelen seguir un tratamiento especial por parte de las agencias regulatorias, aunque al no haber expectativas de volumen de venta, existe poca inversión privada. Actualmente hay en el mercado (entre EEUU y Europa) poco más de 400 medicamentos, siendo de entre 4 y 5 el número de nuevos fármacos que aparecen anualmente, lo que resulta alentador, pero aún escaso para cubrir la creciente demanda.

Por otro lado, si bien se encuentran aún en fase experimental, en algunos casos la terapia génica, por ejemplo, permite el reemplazo o corrección del alelo no funcional en enfermedades monogénicas como la fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, enfermedades de la médula ósea y hemofilia. A fines del 2017, la FDA aprobó una nueva terapia génica dirigida al tratamiento de pacientes con distrofia retiniana asociada a mutaciones bialélicas en el gen RPE65, que conduce a la pérdida de la visión y puede causar ceguera completa en ciertos pacientes. También se encuentran en desarrollo terapias basadas en el uso y la modulación del proceso de traducción, mediante pequeñas moléculas de ARN (siRNA). Esta estrategia se encuentra patentada y es actual-



3



## Aportes de la tecnología genómica a las Enfermedades Poco Frecuentes

mente utilizada para tratar algunos tipos de cáncer, enfermedades oculares, enfermedades cardiovasculares, Alzheimer, Parkinson, curación ósea y enfermedades monogénicas como la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome de Marfan o la enfermedad de Huntington.

**En resumen, el legado del proyecto genoma humano ha cambiado de manera drástica el futuro de las enfermedades poco frecuentes, siendo estos pacientes los primeros beneficiarios directos de la revolución genómica.** Con el correr del tiempo, esperamos que, en función de la generación y publicación de nueva información que nos permita conocer más y mejor las bases genéticas de las EPoF, el énfasis se mueva desde el diagnóstico hacia el desarrollo terapéutico, siempre manteniendo el foco en la traslación de los descubrimientos en pos del bienestar de pacientes y familias que conviven con ellas.

**Como así lo evidencian los proyectos que llevamos a cabo, desde Bitgenia tenemos un enorme compromiso con esta causa y esperamos que nos acompañen en este recorrido de acercar la genómica a la población.**



4

