



**MANLAB®**  
Diagnóstico Bioquímico

## Medicina genómica, hacia una medicina personalizada

 9 min.



Una nueva concepción de la medicina está modificando la perspectiva del cuidado de la salud. La Medicina Genómica es una medicina personalizada, donde se realiza un diagnóstico correcto y se mejora la terapéutica de acuerdo a la característica molecular de la patología y del paciente para optimizar la eficacia de los fármacos, minimizar los efectos adversos y de esa forma, lograr el esperado éxito terapéutico.



Dra. María Silvia Pérez  
Doctora en Biología Molecular  
Gerente Medicina Genómica  
Génesis - MANLAB



E-mail:  
medicinagenomica@genesis-manlab.com.ar

docencia@genesis-manlab.com.ar



En la era Genómica, la medicina en el siglo XXI evoluciona desde un modelo tradicional de diagnóstico y tratamiento hacia un modelo de Medicina Personalizada que apunta a ser predictivo y de prevención.

En la actualidad, la medicina con los logros de la genética médica está cambiando conceptos diagnósticos y terapéuticos. Hoy, las herramientas que ofrece la biología molecular y el conocimiento alcanzado del genoma humano han permitido la concepción de una nueva medicina, la Medicina Genómica, que apunta a una medicina personalizada. Hoy, no solo interesa qué característica molecular tiene la enfermedad que padece un paciente sino también qué características genéticas tiene ese paciente. El objetivo de la medicina personalizada es realizar un diagnóstico

correcto y mejorar la terapéutica de acuerdo a la característica molecular de la patología y del paciente para optimizar la eficacia de los fármacos, minimizar los efectos adversos y de esa forma, lograr el esperado éxito terapéutico.

En nuestros días, donde ya se estudia la característica genética de las distintas enfermedades, se comienzan a desarrollar fármacos que apuntan a corregir la falla molecular. En forma paralela se desarrollan kits para realizar la detección de defectos genéticos en las distintas patologías y también kits para detectar biomarcadores que nos ofrecen la posibilidad de monitorear la evolución de la enfermedad.

El mecanismo de respuesta a drogas se lo define como poligénico y multifactorial, es decir, es la sumatoria de una gran cantidad de factores no solo

genéticos que afectan en distinto grado la absorción, metabolismo, transporte y eliminación de la misma, así como también a los blancos de acción de la droga

Actualmente, con los métodos desarrollados es posible conocer las características metabólicas de los distintos individuos, y de esta manera se identifican distintos fenotipos que se los clasifica como metabolizadores lentos, regulares, rápidos y ultrarrápidos.

La identificación del genotipo y su correspondiente fenotipo en los pacientes podría identificar pacientes con un mayor riesgo de desarrollar toxicidad a tratamientos con drogas convencionales, predecir refractariedad o resistencia al tratamiento.

Son numerosas las drogas que FDA recomienda para identificar las características metabólicas de los pacientes antes de administrarlas. Son ejemplos conocidos la identificación de variantes genéticas en los genes CYP2C9 y VCORK-1 cuando se administran anticoagulantes orales, la identificación de variantes genéticas en el gen CYP2D6 cuando se administra tamoxifeno, la identificación de variantes genéticas en el gen CYP2D6 cuando se administra atomoxetina (droga utilizada para tratar el desorden ADD (desorden de déficit de atención), entre otros.

Muchas veces la refractariedad al tratamiento se debe a que no se tiene información suficiente sobre la

característica genética de la enfermedad, como es el caso del cáncer de mama, que de acuerdo al tipo y la expresión genética de la célula tumoral es el tratamiento que se administra.

Otro ejemplo de patología donde es necesario tener información genética para aplicar el tratamiento es el cáncer colorrectal (CCR), este tipo de cáncer es considerado la tercera causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo. La causa y patogénesis del CCR están relacionadas tanto a factores ambientales como genéticos. Existen alteraciones genéticas que causan un desorden progresivo de los mecanismos normales de crecimiento celular. Uno de los grandes avances de la genética molecular en CCR fue la identificación de mutaciones en los oncogenes K-ras y Braf. La identificación de mutaciones en dicho gen proporciona información sobre el pronóstico de la enfermedad y predice respuesta al tratamiento con drogas anti EGFR. (Allegra CJ, et al JClinOncol 2009).

Un caso similar ocurre con la Diabetes Mellitus (DM) que es una patología que tiene diferentes presentaciones clínicas de acuerdo al tipo de diabetes que desarrolla el paciente y por lo tanto, requiere diferente terapéutica. La identificación de la alteración molecular que presenta el paciente permite hoy al médico administrar el tratamiento adecuado. Un caso clásico y muy estudiado es la presencia de mutaciones en el gen KCNJ11 que codifica para el canal de potasio Kir6.2 en la diabetes neonatal que

generalmente se diagnostica antes de los 6 meses de edad. Dichos pacientes presentan cetoacidosis o hiperglucemias graves. Los pacientes portadores de mutaciones en el gen mencionado, responden exitosamente al tratamiento con sulfonilureas y con mayor eficacia que a la insulino-terapia. (Pearson ER, NEJM 2006.)

MODY (del inglés Maturity Onset Diabetes of the Young) es el rasgo monogénico de la diabetes, clínicamente se lo considera un grupo heterogéneo de diabetes no cetónica con herencia autosómica dominante y debut en la niñez-adolescencia. Existen 6 tipos diferentes de acuerdo a la falla genética que presente el paciente. Los más comunes son MODY 2 y MODY 3 que presentan mutaciones en los genes GCK-1 y HNF 1 respectivamente. Estos genes se expresan en la célula beta del páncreas y por eso es que la presencia de mutaciones en los mismos conduce a una disfunción de la misma.

Los pacientes portadores de MODY 2 que es la forma más común de la enfermedad, se asocian con formas leves de hiperglucemias y en general es tratada con plan alimentario.

Los portadores de MODY 3 presentan todo el espectro de las complicaciones de la DM y particularmente las microvasculares. En general, estos requieren tratamientos con hipoglucemiantes orales o en determinados casos con insulina.

También está publicado en revistas

## DIAGNÓSTICO DENGUE

- DENGUE GENOMA PCR en Tiempo Real (Step One, Applied Biosystems)
- ANTIGENO NS1 (DENGUE)
- ANTICUERPO ANTI DENGUE IGG
- ANTICUERPO ANTI DENGUE IGM

Utilizar un amplificador de PCR en tiempo real como el ABI Step One nos permite además de la amplificación específica de la región viral, contar con Controles Internos de amplificación y extracción y controles de validación del origen biológico de las muestras brindándonos beneficios adicionales que arriban a un correcto resultado.



de divulgación científica que algunos hipoglucemiantes orales, como la sulfonilurea, son metabolizados por el citocromo P450 C2C9, cuyo gen presenta variantes genéticas que afectan la farmacocinética de la droga. (Kirchheiner J, Clin Pharmacokinet. 2005)

De esta manera, concluimos que la posibilidad de conocer las variantes alélicas que definen el fenotipo metabólico del paciente y las características genéticas de la

enfermedad, le permiten hoy al médico dar al paciente diabético el tratamiento más eficaz y seguro.

En la era genómica, hoy es un orgullo informar que estas prácticas se están realizando en Génesis-MANLAB brindando la información genética necesaria para determinar el tratamiento adecuado para el paciente diabético. Asimismo informamos que se están incorporando nuevas tecnologías en el área

que nos permiten arribar al estudio genético de diversas patologías y estudios de Farmacogenética. Con estos aportes, el laboratorio nuevamente se encuentra a la vanguardia de las necesidades del sector salud brindando más herramientas al profesional médico para mejorar el diagnóstico y la terapéutica del paciente.

Listado de determinaciones relacionadas con esta publicación:

## Oncología

BRCA I y II

Detección de p53 (Exones 4,5,6,7,8,9)

HER2/NEU (FISH)

HER2/NEU (PCR)

K-Ras-Braf

K-Ras

EGFR

5F uracilo (Toxicidad en Tratamiento de Cáncer Colorectal)

UGT1A1 (Predicción de respuesta a Irinotecan y Toxicidad en Tratamiento de Cáncer Colorectal)

MEN 1 y 2 (Neoplasia Endocrina Múltiple)

## Diabetes

Genética de MODY tipo 2 y 3 (análisis de los genes GK y HNF1alfa)

Genética de Diabetes Neonatal

## Farmacogenética

CYP2C9 (Condiciona respuesta a diferentes drogas anticoagulantes orales, sulfonilureas)

Gen CYP2C9 y Gen VKORC-1 (Hipersensibilidad a los anticoagulantes orales: warfarina y acenocumarol)

Polimorfismos en el Gen CYP2D6 (Condiciona respuesta a Tamoxifeno)

Polimorfismos en el Gen CYP2D6 (Condiciona respuesta a Atomoxetina, droga utilizada en ADD)

Polimorfismos en el Gen CYP2C19 (Condiciona respuesta a diferentes drogas, benzodiazepinas, anticoagulantes no cumarínicos, antidepresivos e inhibidores de la bomba de protones)

“Personalizar la medicina ayuda a racionalizar los recursos”

# MEDICINA GENÓMICA

Contamos con un perfil integral que incluye los análisis referidos a los avances en genética:

## Cánceres Hereditarios

- Cáncer hereditario de mama y/u ovario (Genes BRCA 1 y BRCA 2)
- Detección de p53 (exones 4-5-6-7-8-9)
- HER2/NEU
- K-Ras

## Citogenética

- Cariotipo de Alta Resolución
- Cariotipo en material de aborto espontáneo
- Citogenética clásica
- Citogenético prenatal en Vellosidades Coriónicas - Cultivo
- Citogenético prenatal en Vellosidades Coriónicas - Directo
- Cr22Q11

## Enfermedades Cardiovasculares

- Apo E (Estudio de alelos asociados a riesgo vascular)
- ECA (Enzima convertidora de angiotensina)
- Genotipo CYP2C9 (Hipersensibilidad a la Warfarina)

## Enfermedades Hereditarias

- Alzheimer (variantes alélicas de Apo E)
- Ataxia de Friedreich
- Ataxia espinocerebelosa tipo 1 (SCA-1)
- Ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA-2)
- Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA-3)
- Ataxia espinocerebelosa tipo 6 (SCA-6)
- Ataxia espinocerebelosa tipo 7 (SCA-7)
- Ataxia espinocerebelosa tipo 8 (SCA-8)
- Atrofia espinal bulbar (Enfermedad de Kennedy)
- Atrofia muscular espinal tipo I ( SMA I)
- Charcot Marie-Tooth IA
- Corea de Huntington
- Distrofia de torsión temprana (DYT 1)
- Distrofia miotónica de Steiner
- Distrofia óculo faríngea
- Duchenne, distrofia muscular (9 deleciones)
- Fibrosis Quística (Mutación Delta F508)
- Fibrosis Quística (Otras Mutaciones)
- Fragilidad del cromosoma X
- Fragilidad del cromosoma X en Diag. Prenatal
- Neuropatía tomaculosa(HNPP)
- Poliquistosis renal (PKD I y/o PKD II).
- Estudio de ligamiento Fliar.
- Prader Willi(paciente-padre-madre) Microsatélites
- Prader Willi-metilación (presencia de la mutación)
- Síndrome de Angelman (paciente-padre-madre)Microsatélites
- Síndrome de Angelman-metilación (presencia de la mutación)
- Sordera hereditaria (Mutación 35delG en el gen de la conexina 26)

## Enfermedades Metabólicas

- Galactosemias
- Enfermedad de Gaucher
- MELAS(secuenciación del transfer de leucina)
- Enfermedad de Canavan
- Enfermedad de Tay-Sachs
- MERRF (A834G en ARNt lisina)
- NARP (T8993G en ADN mitocondrial)
- Panel Askenazi (caso índice)
- Panel Askenazi (cada Fliar.)

## Esterilidad

- AZF(Estudio de 9 microdeleciones en el cromosoma Yg11)
- SRY(Detección del gen SRY)
- Determinación de la variante 5AT en el gen de la fibrosis quística

## Estudios de Filiación e Identidad

- Filiación (padre alegado-hijo)
- Filiación (padre alegado-hijo-madre)
- Tipificación de ADN (DNA Typing)

## Infectología

- Adenovirus (genoma)
- Bordetella pertussis (genoma)
- Chlamydia trachomatis(genoma)
- Citomegalovirus (CMV) (genoma)
- Citomegalovirus (CMV) Carga Viral
- Coxsackie virus (genoma)
- Echovirus (genoma)
- Enterovirus (EV) (genoma)
- Epstein - Barr (EBV) (genoma)
- Epstein Barr Carga Viral
- Hepatitis B (HBV) ( genoma)
- Hepatitis B ( HBV) ( carga viral)
- Hepatitis B( HBV) ( genotipificación)
- Hepatitis C (HCV )(carga viral)
- Hepatitis C (HCV )(genoma)
- Hepatitis C (HCV)(genotipificación)
- Herpes 6 (genoma)
- Herpes simplex I y II ( HSV I y II) (genoma)
- HIV (DNA Proviral)
- HIV (carga viral)
- HIV (genoma)
- HIV (Resistencia a antirretrovirales)
- HTLV I y II (genoma)
- Mycobacterium tuberculosis (genoma)
- Mycoplasma pneumoniae (genoma)

- Papilomavirus (HPV) (tipificación subtipos 16 y 18)
- Parvovirus (genoma)
- Pneumocystis carinii (genoma)
- Toxoplasma gondii (genoma)
- Trypanosoma cruzi (genoma)
- Varicela zoster (VZV)(genoma)
- Virus JC (genoma)

## Inmunología y Transplante

- Cross Match contra donante
- Cross Match frente a panel
- HLA 29
- HLA ABC
- HLA B27
- HLA DQ
- HLA DR
- Quimerismo (estudio pre y post trasplante)

## Neoplasias Hematológicas

- Beta Talasemia
- Citogenética clásica en leucemias
- Deleciones de Tal 1 (del gen Tal/SIL-TAL 1)
- Factor II de Protrombina ( Mutación G20210)
- Factor V de Leiden
- Hemocromatosis (Mutación C282Y)
- Hemocromatosis (Mutación H 63 D)
- Inmunofenotipo en leucemias
- Inversión i(16)/CBFB-MYX II
- Jak 2
- MTHFR
- PAI (polimorfismo 4G/5G en PAI-1)
- Rearreglo del Gen del receptor de Células T/ TCR-y
- Traslocación Bcl-1/ t (11;14)
- Traslocación Bcl-2/IgH t (14;18)
- Traslocación BCR-ABL t (9;22) Cuantificación
- Traslocación BCR-ABL t (9;22) Detección de p190/p210
- Traslocación PML-RAR alfa t (15-17)
- Traslocación t (1,19)
- Traslocación t (8,14)
- Traslocación t (8,21), (M2)/AML1-ETO
- Traslocación t (12,21)/ TEL-AML1
- Traslocación t (2,5) ALK
- Traslocación t (4,11)