

# Avances en genética y genómica en enfermedades neurológicas heredo generativas en el Perú.

Advances in genetics and genomics in inherited neurological diseases in Peru.

Mario Cornejo-Olivas <sup>1,2</sup>, Jeny Bazalar-Montoya <sup>1</sup>

Desde la publicación del genoma humano en el 2001, la investigación de enfermedades genéticas se ha incrementado exponencialmente. Los estudios en genética y genómica han identificado más de 4000 genes causales de enfermedades humanas. Los estudios en farmacogenética y una correcta interpretación de los hallazgos incidentales están revolucionando la medicina personalizada (1). La aplicación de técnicas de edición del genoma humano, incluyendo CRISPR-Cas9, oligonucleótidos antisentido entre otros, están logrando nuevos tratamientos para enfermedades genéticas.

La investigación en enfermedades neurodegenerativas no solo ha mostrado progresos en enfermedades monogénicas raras y huérfanas como la enfermedad de Huntington o la Atrofia Muscular Espinal sino también en enfermedades complejas y más comunes como la Enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. En los últimos 5 años, se han identificado nuevas enfermedades por expansión de repeticiones como el Síndrome de arreflexia vestibular con neuropatía y ataxia cerebelar o CANVAS y la ataxia espinocerebelosa tipo 37 o SCA37 (2). Las técnicas de secuenciación masiva con exoma completo para diagnóstico de enfermedades raras llegan a tasas de diagnóstico entre 30 a 50% con experiencias crecientes en Latinoamérica para encefalopatías epilépticas complejas, retardo mental síndromico y enfermedades neurodegenerativas de fenotipo complejo (3); estas tecnologías resultan costo-efectivas en muchas enfermedades y han sido integradas en sus guías de algoritmos diagnósticos.

En el Perú, el sistema público de salud viene implementando estas tecnologías, aunque aun de forma limitada, especialmente para síndromes asociados discapacidad intelectual y cáncer hereditario. Existen también iniciativas con apoyo internacional en dos instituciones peruanas de MINSA y EsSalud, por la cual se realiza un estudio de genoma clínico con una tasa de diagnóstico de alrededor de 60%. La investigación de asociación genómica en enfermedades complejas como Parkinson, Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares permiten la identificación de nuevas variantes genéticas que confieran susceptibilidad a estas enfermedades complejas(4).

La oferta de pruebas predictivas de diagnóstico en personas en riesgo es igual de importante como identificar la causa genética de personas afectadas con enfermedades neurodegenerativas. Los familiares de personas afectadas con enfermedades genéticas, sufren no solo por la enfermedad del ser querido sino por la incertidumbre de ser o no portadores de la misma enfermedad. En la era de la medicina personalizada y de la toma de decisiones compartidas (no paternalista), la implementación de programas para test predictivos en enfermedades neurodegenerativas es una necesidad creciente. Los test predictivos para enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Huntington se realizan desde hace décadas(5). A pesar de que la mayoría de las enfermedades neurológicas heredo generativas no cuentan con tratamiento efectivos disponibles, los test predictivos pueden terminar con la incertidumbre de riesgo de portador de una persona y contribuyen a planificar su vida personal y familiar (6). En el Perú recientemente se ha implementado el primer programa de test predictivo para enfermedad de Huntington en el sistema público de salud, con lo que se espera brindar a los familiares todas las herramientas para la toma de decisiones informadas.

<sup>1</sup> Centro de Investigación Básica en Neurogenética, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Centro de Salud global, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Los avances en terapia genética han permitido el descubrimiento y aplicación de tratamientos específicos para algunas enfermedades neurodegenerativas. Contamos ya con un oligonucleótido antisentido modificador del splicing de SMN2, aprobado por FDA (siglas en inglés de Food and Drug Administration) desde diciembre del 2016 como tratamiento para atrofia muscular (7). En la distrofia muscular de Duchenne, se cuenta con tratamientos aprobados por FDA para casos específicos con determinadas alteraciones genéticas en el gen de la distrofina(8). Existen más de 15 ensayos clínicos en curso para nuevos tratamientos para enfermedad de Huntington, siendo la aplicación de oligonucleótidos antisentido los más promisorios. En el Perú, estos tratamientos innovadores aun son poco accesibles a nuestra población por tratarse de medicamentos de alto costo sin cobertura por sistemas públicos e aseguramiento en salud.

En el Perú se cuenta con avances significativos en legislación para enfermedades raras y huérfanas. Ya se cuenta con una ley y reglamento que declara de interés público la atención prioritaria de estas enfermedades, aunque aun se deben diseñar y aplicar modelos de atención integral que permitan garantizar la atención oportuna de las personas y familias con enfermedades neurológicas heredo-degenerativas, incorporando estas nuevas tecnologías de diagnóstico y tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92(4): 414-7. doi: 10.1038/clpt.2012.96
2. Ishiura H, Tsuji S. Advances in repeat expansion diseases and a new concept of repeat motif–phenotype correlation. *Curr Opin Genet Dev.* 2020;65:176-185. doi: 10.1016/j.gde.2020.05.029
3. Sawyer SL, Hartley T, Dymant DA, Beaulieu CL, Schwartztruber J, Smith A, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet.* 2016;89(3):275-84.
4. Guio H, Poterico JA, Levano KS, Cornejo-Olivas M, Mazzetti P, Manassero-Morales G, et al. Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6(6):873-86.
5. Nance MA. Genetic counseling and testing for Huntington’s disease: A historical review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174(1):75-92.
6. Ramond F, Quadrio I, Le-Vavasseur, et al. Predictive testing for Huntington disease over 24 years: Evolution of the profile of the participants and analysis of symptoms. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(10):e00881. doi: 10.1002/mgg3.881
7. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7(1): 1–13. doi: 10.3233/JND-190424
8. Nakamura A. Mutation-Based Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: From Genetic Diagnosis to Therapy. *J Pers Med.* 2019 ; 9(1): 16. doi: 10.3390/jpm9010016