

Avanzando hacia la medicina genómica para la atención de salud mental en Chile

Moving towards genomic medicine for mental health care in Chile

M. Leonor Bustamante^{1,2,3,*} , Marcelo Arancibia Meza^{1,2,3} , Miguel Cordero Vega^{3,4} 

Actualmente, las aplicaciones de la medicina genómica son una realidad para múltiples problemas clínicos, gracias al progreso de las tecnologías que permiten la secuenciación genética para establecer diagnósticos y tomar decisiones sobre tratamientos. En nuestro país existe una normativa vigente que contempla la aplicación de algunos exámenes genéticos, que se usan por ejemplo según la Ley Ricarte Soto para errores innatos del metabolismo y algunos tipos de cáncer. También, el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) recomienda el reporte de 81 variantes genéticas que podrían verificarse de manera incidental al realizar una secuenciación del genoma. Estas variantes son de reporte obligatorio ya que se asocian con errores innatos del metabolismo, susceptibilidad para hipertermia maligna, neoplasias y trastornos cardiovasculares y vasculares (Miller *et al.*, 2023), siendo potencialmente accionables. Se espera que los progresos en la investigación genética y genómica lleven a un mayor número de resultados que incrementen esta lista de variantes. Hoy la medicina genómica está aportando en el diseño de tratamientos. Algunos ejemplos son las terapias de reemplazo enzimático (Marchetti *et al.*, 2022) o, más recientemente, la terapia génica propiamente tal en el caso de la talasemia, en donde mediante la edición génica se corrige la mutación causante de la enfermedad. Esta intervención cuenta con la aprobación de la agencia reguladora británica (Wong, 2023).

Las barreras en los recursos para el abordaje diagnóstico y terapéutico de las patologías genéticas, ha llevado a muchos laboratorios alrededor del mundo a trabajar para responder a las personas y familias portadoras de enfermedades poco frecuentes, para mejorar el acceso a exámenes y la asesoría para su interpretación.

Reconociendo los esfuerzos de la comunidad biomédica chilena para avanzar en la aplicación de la medicina genómica, el informe de 2017 de la OCDE sobre la salud pública, indica que la medicina genómica es un área de desarrollo para mejorar la salud de nuestra población. El documento establece que debe desarrollarse una estrategia nacional para el acceso equitativo y sostenible a la medicina genómica, incluyendo la secuenciación del genoma completo para grupos de riesgo específicos, la cobertura por parte de las aseguradoras de salud de este tipo de prestaciones y, finalmente, la alfabetización en genética de los profesionales sanitarios (OECD, 2019).

Los trastornos neuropsiquiátricos son algunas de las condiciones más prevalentes y discapacitantes en Chile (Departamento de Salud Pública UC, 2008; Pan American Health Organization, 2018). La complejidad del diagnóstico, caracterizado por síntomas que afectan la esfera emocional, conductual y cognitiva, constituye un grupo heterogéneo de patologías en sus causas y manifestaciones. Los trastornos ansiosos y depresivos son los más frecuentes, con una presentación transitoria pero altamente recurrente. Su heredabilidad, o la proporción del cuadro clínico que está explicada por la composición genética, es moderada y depende de una arquitectura poligénica, con miles de variantes involucradas, además de la importante contribución de factores ambientales. Por su parte, las psicosis, los trastornos del espectro autista y la discapacidad intelectual, son menos frecuentes, pero presentan una severidad mayor, un compromiso crónico y una heredabilidad alta; su herencia es también en general poligénica, aunque existen formas de herencia monogénica o mendeliana (Bourque *et al.*, 2024).

(1) Laboratorio de Genética de Enfermedades Neuropsiquiátricas. Programa de Genética Humana. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

(2) Centro de Estudios Traslacionales en Estrés y Salud Mental (C-ESTRES). Facultad de Ciencias. Universidad de Valparaíso. Valparaíso. Chile.

(3) Grupo de Trabajo de Neurogenética y Genómica Psiquiátrica. Sociedad Chilena de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía. Santiago. Chile.

(4) Laboratorio de Salud Poblacional. Facultad de Medicina. Universidad del Desarrollo. Santiago. Chile.

* Autora de correspondencia: mbustamante@uchile.cl



Entender la contribución de la genética a las enfermedades neuropsiquiátricas nos permite anticipar cómo las tecnologías genómicas pueden aportar a la comprensión de su fisiopatología, el desarrollo del asesoramiento genético y el potencial manejo y tratamiento. Por ejemplo, el estudio de las causas genéticas de la esquizofrenia y la discapacidad intelectual ha llevado a la identificación de múltiples variantes causales. Tales casos suelen estar acompañados de antecedentes familiares de enfermedades mentales o características distintivas como una edad de aparición temprana o mayor gravedad. En la actualidad, las técnicas de secuenciación genómica, como la secuenciación del exoma o del genoma completo, han mejorado el diagnóstico genético de la discapacidad intelectual en un 30-50% de los casos, y son recomendadas por el ACMG como una herramienta diagnóstica principal en pacientes pediátricos con esta condición (Manickam *et al.*, 2021). Incluso si el diagnóstico genético en muchos de los casos no implicará un cambio sustancial en las conductas terapéuticas convencionales, el diagnóstico de certeza en las patologías neuropsiquiátricas cumple con lo señalado por Félix *et al.* (2023): “no hay duda de que reducir la extensión de la odisea diagnóstica beneficia a todos, a los pacientes, a las familias, al sistema de salud y la sociedad”.

En los últimos años se han publicado diversas aplicaciones de los métodos de edición genética y epigenética para algunas condiciones específicas, no obstante, en el campo de la neuropsiquiatría estos métodos solo cuentan con hipótesis en evaluación (Whittaker & Musunuru, 2024). Si bien la terapia génica no es un objetivo para el tratamiento de la mayoría de los trastornos neuropsiquiátricos, el avance en el conocimiento de las bases genéticas de las enfermedades neuropsiquiátricas contribuirá al desarrollo de intervenciones de prevención temprana y de nuevos blancos terapéuticos. Adicionalmente, la nosología psiquiátrica está basada fundamentalmente en criterios descriptivos, es decir, a partir de la observación clínica del fenotipo. Por lo tanto, la perspectiva genómica de los trastornos psiquiátricos permitirá establecer un nuevo punto de inicio para la clasificación de distintas condiciones de salud mental de acuerdo con criterios más cercanos a la biología subyacente (Waszczuk *et al.*, 2020; Fabbri, 2022) y, por lo tanto, más adecuados para la evaluación del efecto de intervenciones terapéuticas, por ejemplo, en ensayos clínicos.

Aunque la genética y la genómica parezcan disciplinas complejas y lejanas a la práctica clínica habitual, la perspectiva genómica de la medicina permite entender el modo en que la herencia biológica modifica el riesgo de presentar diversas enfermedades del campo de la salud mental, de la mano de múltiples tecnologías que dan acceso a herramientas para realizar diagnósticos, pronósticos y mejorar las clasificaciones nosológicas actuales. Estas aplicaciones están parcialmente disponibles y lograrán incorporarse al estándar de cuidado en el corto o mediano plazo.

Referencias

- Bourque V R, Poulain C, Proulx C, Moreau C A, Joober R, Forgeot d'Arc B, ... Jacquemont S. (2024). Genetic and phenotypic similarity across major psychiatric disorders: a systematic review and quantitative assessment. *Translational Psychiatry* **14**(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02866-3>
- Departamento de Salud Pública UC. (2008). Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible. Santiago. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/02/Estudio-de-Carga-de-Enfermedad-y-Carga-Atribuible..pdf consultado el 09 de septiembre de 2024
- Fabbri C. (2022). Genetics in psychiatry: Methods, clinical applications and future perspectives. *PCN reports : psychiatry and clinical neurosciences* **1**(2), e6. <https://doi.org/10.1002/pcn5.6>
- Félix T M, Fischinger Moura de Souza C, Oliveira J B, Rico-Restrepo M, Zanoteli E, Zatz M, & Giugliani R. (2023). Challenges and recommendations to increasing the use of exome sequencing and whole genome sequencing for diagnosing rare diseases in Brazil: an expert perspective. *International Journal for Equity in Health* **22**(1). <https://doi.org/10.1186/S12939-022-01809-Y>
- Manickam K, McClain M R, Demmer L A, Biswas S, Kearney H M, Malinowski J, ... Hisama F M (2021). Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics* **23**(11), 2029–2037. <https://doi.org/10.1038/S41436-021-01242-6>
- Marchetti M, Faggiano S, & Mozzarelli A. (2022). Enzyme Replacement Therapy for Genetic Disorders Associated with Enzyme Deficiency. *Current Medicinal Chemistry* **29**(3), 489–525. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210526144654>
- Miller DT, Lee K, Abul-Husn N S, Amendola L M, Brothers K, Chung W K, ... Martin C L. (2023). ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics* **25**(8) 100866. <https://doi.org/10.1016/J.GIM.2023.100866>
- OECD (2019), OECD Reviews of Public Health: Chile: A Healthier Tomorrow, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264309593-en>. Disponible en https://www.oecd.org/en/publications/oecd-reviews-of-public-health-chile_9789264309593-en.html. Consultado el 09 de septiembre de 2024

Pan American Health Organization. (2018). The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas. Washington DC. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49578/9789275120286_eng.pdf?sequence=10&isAllowed=y consultado el 09 de septiembre de 2024

Waszczuk M A, Eaton N R, Krueger R F, Shackman A J, Waldman I D, Zald D H, ... Kotov R. (2020). Redefining Phenotypes to Advance Psychiatric Genetics: Implications from Hierarchical Taxonomy of Psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology* **129**(2), 143. <https://doi.org/10.1037/ABN0000486>

Whittaker M N, & Musunuru K. (2024). An epigenetic editor to silence genes. *Science (New York, N.Y.)* **384**(6703), 1407–1408. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ADQ3334>

Wong C. (2023). UK first to approve CRISPR treatment for diseases: what you need to know. *Nature* **623**(7988), 676–677. <https://doi.org/10.1038/D41586-023-03590-6>