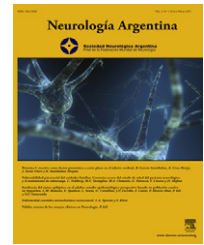




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Editorial

Algunas reflexiones sobre genomas e información genética en Babel y Buenos Aires

Reflections about Genomes and Genetic Information in Babel and Buenos Aires

Borges¹ nos ha dicho que el Universo (que otros llaman la Biblioteca) se compone de un número indefinido, y tal vez infinito, de galerías hexagonales, con vastos pozos de ventilación en el medio, cercados por barandas bajísimas de distribución invariable y repetitiva bajo una iluminación incesante pero insuficiente.

Levene² nos ha dicho que el Universo (que otros llaman el Genoma) está constituido por un número definido y finito de ácidos que contienen galerías de azúcares pentagonales que adoptan una distribución no tan invariable y que según Watson y Crick³ es helicoidal. Aunque vale mencionarse que no hubieran podido afirmar esto último sin escuchar y leer «inadvertidamente» las experimentaciones de «la olvidada» Rosalind Franklin⁴.

En cuanto a la iluminación del universo genómico podemos afirmar que estamos ante un cambio en su disposición: desde la *focalidad* insuficiente representada en la secuenciación o lectura de fragmentos limitados y definidos del genoma hacia la incesante y agobiante (¿y suficiente?) *difusibilidad* representada en la secuenciación masiva o lectura de genomas completos. Sanger en los años 70⁵ describió un método que permite secuenciar fragmentos limitados de información genética. Esta técnica fue y es utilizada en la investigación y diagnóstico genético de múltiples patologías. Además, resultó de utilidad en la obtención de la primera secuencia completa de un genoma humano a principios de este milenio. En los últimos 5 años sucedieron adelantos fabulosos en las herramientas necesarias para obtener secuencias nucleotídicas, posibilitando la obtención de vastos volúmenes de información genética a costos varios órdenes de magnitud, inferiores a los invertidos en la obtención de las primeras secuencias genómicas. Hoy es posible leer la secuencia completa de un genoma humano a un valor comparable al de poco más de una decena de imágenes por resonancia magnética. En los próximos 5 años muy probablemente esta relación se invierta, y

sea más económico obtener una secuencia genómica que una imagen por resonancia magnética. Necesariamente estamos en el comienzo de un cambio paradigmático en el ejercicio de nuestra profesión. Hemos sido educados en un ejercicio determinista y unidireccional de la Medicina, donde abarcamos la información del conocimiento del problema que aqueja a nuestro paciente, analizamos los signos que el paciente nos muestra bajo la luz de este conocimiento y transmitimos una decisión diagnóstica o terapéutica decisoria en la vida de aquel que nos ha consultado. Aunque vasta, nos parece asible la información y el número de variables que entran en juego en una consulta médica; además que la información fluye de manera casi absolutamente unidireccional desde nosotros hacia el paciente. Imaginemos, en cambio, cómo estaría esta relación de fuerzas si la información nos llega desde el paciente e involucra un número de variables tales como millones de variantes (mutaciones) en su secuencia genómica. ¿Es factible asir y analizar esta información? ¿Es posible transmitir una decisión diagnóstica o terapéutica decisoria en este nuevo escenario? Mi impresión es que no y que deberíamos comenzar a imaginar una relación médico-paciente mucho más bidireccional y basada más en la incertidumbre que en la determinación. Este cambio de enfoque debe ser acompañado de un cambio en la formación médica y de una activa educación de la población, que muchas veces solo espera la verdad y decisión en su interlocutor médico.

Quizás una solución de compromiso o de transición pueda ser la propuesta recientemente en un comentario publicado en *Genetics in Medicine*⁶. Suscribiendo esta opinión, paso a reproducir los aspectos más notorios de lo que es una interpretación de la información genómica de manera estratificada. En un primer estrato se encuentran las variantes genéticas que su presencia requiere de una intervención médica consensuadamente recomendada. Ellas deben ser identificadas, reportadas y una acción médica en consecuencia realizada.

Por ejemplo, pueden mencionarse mutaciones en el gen de la neurofibromatosis tipo 1 y las consecuentes prácticas de control periódico de aparición de tumores. En un segundo estrato se ubican aquellas variantes con valor médico pero sin clara necesidad o disponibilidad de una intervención médica. Ellas son precisamente las que más se alejan de un modelo de ejercicio profesional unidireccional y determinista. Representan riesgos de enfermar o desarrollar un evento adverso medicamentoso, por lo que requieren de una discusión individualizada para su reporte e información con el paciente. Pueden categorizarse en magnitudes de riesgo, por ejemplo los marcadores farmacogenéticos modifican en una baja dimensión la posibilidad de desarrollar eventos adversos particulares a un tratamiento farmacológico, mientras que la detección de mutaciones altamente penetrantes en genes causantes de trastornos monogénicos de aparición tardía, como la enfermedad de Huntington o de Creutzfeldt-Jakob, significan un sustancial riesgo de enfermar en sujetos que asintóticamente pueden haber secuenciado su genoma. Claramente, el reporte y revelación de esta información incidental requiere de una discusión pormenorizada e individual con el paciente que implica un intercambio bidireccional de conocimientos y experiencias. Finalmente, en un tercer estrato se ubican el resto de variantes que carecen de un correlato o importancia médica definida. Ellas deberían ser ignoradas en el momento actual y guardadas para una futura re-interpretación y eventual discusión con nuestro paciente a la luz de ulteriores conocimientos.

Los nuevos tiempos nos harán enfrentar los peligros reconocidos en la biblioteca borgeana, donde *la certidumbre de que todo está escrito nos anula o nos afantasma*. Por eso es necesario intentar la solución propuesta por el escritor, donde *la biblioteca es ilimitada y periódica*. Si un eterno viajero la atravesara en

cualquier dirección, comprobaría al cabo de los siglos que los mismos volúmenes se repiten en el mismo desorden (que, repetido, sería un orden: el Orden). Mi soledad se alegra con esa elegante esperanza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borges JL. La Biblioteca de Babel. In: Ficciones. Sur. Buenos Aires; 1944.
2. Levene PA, London EJ. On the Structure of Thymonucleic Acid. Science. 1928;68:572-3.
3. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature. 1953;171:737-8.
4. Franklin RE, Gosling RG. Molecular configuration in sodium thymonucleate. Nature. 1953;171:740-1.
5. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977;74:5463-7.
6. Berg JS, Khoury MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. Genet Med. 2011;13:499-504.

Marcelo Andrés Kauffman

Consultorio de Neurogenética, Centro Universitario de Neurología y División Neurología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, UBA, Insituto de Biología Celular y Neurociencias Eduardo de Robertis, CONICET, Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: marcelokauffman@gmail.com

1853-0028/\$ – see front matter

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.neuarg.2011.08.005