



EDITORIAL

Diagnóstico molecular en síndromes hereditarios

Molecular diagnosis in hereditary syndromes

La especie humana tiene 23 pares de cromosomas que albergan entre 30.000 y 40.000 genes que constituyen nuestro genoma. Estos genes son responsables del buen funcionamiento de nuestro organismo a través de las proteínas a las que dan lugar. Por eso, las alteraciones en alguno de estos genes o incluso en los propios cromosomas pueden originar enfermedades genéticas de mayor o menor gravedad, entre ellas los llamados síndromes de cáncer familiar (SCF).

Los SCF presentan una serie de características propias, como la edad temprana de aparición del tumor comparada con la edad habitual de presentación, bilateralidad y multifocalidad, aparición de más de un tumor primario de cualquier tipo, historia familiar del mismo tipo de cáncer en los parientes más cercanos y alta incidencia de cáncer en la familia.

Actualmente, conocemos muchos de estos síndromes y, dado el carácter hereditario, es importante la selección de las familias candidatas a estudio genético. La identificación de la alteración en el gen correspondiente en el caso índice nos permite el estudio a todos los miembros y de esa forma poder seleccionar a los individuos de alto riesgo. Hoy esto es posible en muchos de los casos porque se conoce el gen responsable y porque disponemos de las herramientas adecuadas para poder abordar los estudios pertinentes.

El análisis del gen alterado se realiza a partir del ácido desoxirribonucleico obtenido de una muestra de sangre periférica del paciente que se va a estudiar. Despues, se realizan los estudios moleculares que se basan en la amplificación de los distintos exones del gen mediante la reacción en cadena de la polimerasa y, posteriormente, el análisis de la secuencia mediante diversas estrategias, la mayoría basadas en la distinta movilidad electroforética que presentan los fragmentos cuando hay un cambio en la secuencia original. Estas técnicas son variadas (polimorfismo de conformación de cadena sencilla, electroforesis en gel de gradiente desnaturizante, electroforesis en gel de concentración constante de desnaturizante, etc.) y permiten analizar una gran cantidad de muestras a la vez e identificar

aquellas muestras que presentan un patrón de emigración molecular distinto. Posteriormente, se lleva a cabo la secuenciación directa de todos los patrones anormales. Una vez identificados los cambios mediante secuenciación del fragmento, se puede conocer cuál es el fallo o la alteración genética responsable de ese patrón diferente. Aunque ésta es la metodología base, el abordaje de cada gen es diferente y conlleva estrategias distintas. Hoy se dispone también de técnicas semiautomatizadas que se utilizan como cribado. Entre ellas, están la cromatografía líquida de alta presión, la resolución de fragmentos por sus características de desnaturización y el análisis de heteroduplex, marcados fluorescentemente y separados en polímeros desnaturizantes. Estas técnicas, como las anteriores, se basan en las condiciones desnaturizantes de los fragmentos que varían según la composición de sus bases. A diferencia de las primeras, son menos manuales pero requieren de equipos y programas más sofisticados y, por tanto, más caros.

La citogenética molecular es otra herramienta de interés en algunas enfermedades. Mediante técnicas de hibridación in situ, utilizando el gen como sonda, se puede analizar directamente sobre los cromosomas la presencia o ausencia de éste y permitir un diagnóstico rápido. Igual ocurre con las microdelecciones cromosómicas que afectan a regiones donde puede haber algún gen candidato. La hibridación comparativa del genoma es otra técnica citogenética molecular de gran utilidad en algunos casos al permitir visualizar nuevamente la región deletreada y confirmar o descartar la participación del gen en cuestión.

Actualmente, disponemos de una serie de técnicas que permiten el abordaje de muchos de los SCF. Sin embargo, es necesario avanzar mucho en este campo. Hay que identificar nuevos genes responsables de cánceres hereditarios (próstata, páncreas, pulmón, vejiga, entre otros) que hoy no se pueden estudiar. También es muy importante potenciar un desarrollo tecnológico que permita una simplificación de las técnicas por utilizar. En la actualidad, el análisis de los genes es, en general, largo y muy costoso, no sólo económicamente, sino en tiempo de estudio y sobre todo requiere de personal formado

tanto desde el punto de vista molecular como clínico. En la formación de especialistas en laboratorio clínico no debe faltar la rotación por estos laboratorios especializados, ya que estas técnicas serán necesarias en un futuro muy próximo y entrarán dentro de la rutina hospitalaria.

La identificación de características genéticas, morfológicas o clínicas asociadas a los tumores familiares tiene que potenciarse, ya que son una herramienta de extraordinaria utilidad.

Finalmente, los *microarrays* son una de las mayores apuestas en este campo, aunque en la actualidad son todavía excesivamente caros y, por tanto, su aplicación es muy limitada.

Trinidad Caldés Llopis
Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España
Correo electrónico: tcaldes.hcsc@salud.madrid.org