

Potencial de la secuenciación del exoma completo en genética médica

Potential of whole-exome sequencing in medical genetics

Maria Bolano-Romero*

Departamento de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Bogotá, Colombia

Fecha de recibido: 21-Oct-2022, Manuscript No. IPADM-22-13267; **Fecha del Editor asignado:** 25-Oct-2022, PreQC No. IPADM-22-13267 (PQ); **Fecha de Revisados:** 08-Nov-2021, QC No. IPADM-22-13267; **Fecha de Revisado:** 18-Nov-2022, Manuscript No. IPADM-22-13267(R); **Fecha de Publicación:** 25-Nov-2022, DOI: 10.36648/1698-9465.22.18.1569

***Correspondencia:**

Maria Bolano-Romero

✉ mbromero@unicartagena.edu.co

Introducción

Se pueden secuenciar varias cadenas de ADN simultáneamente utilizando tecnologías de secuenciación de ADN masivamente paralelas. Estas innovaciones están alterando la forma en que entendemos la genética médica, impulsando las iniciativas de mejora de la salud y allanando el camino para una medicina individualizada totalmente comprendida en un futuro no muy lejano. Mediante el uso de tecnologías de próxima generación, la secuenciación del exoma completo se puede utilizar para analizar todos los exones, o regiones codificantes, de genes conocidos. Más del 95 % de los exones están cubiertos por WES, que también cubre muchos SNP que predisponen a enfermedades que se encuentran en todo el genoma y contiene el 85 % de las mutaciones que causan enfermedades en las enfermedades mendelianas [1].

Una de las áreas clave del estudio médico actual es la secuenciación del ADN. Las combinaciones de reacción en cadena (PCR) de la polimerasa de secuenciación de terminación de cadena establecieron muchos eventos notables, incluida la finalización del Proyecto Genoma Humano (HGP), y proporcionaron un mínimo de referencia para futuras investigaciones sobre los cambios genéticos en los fenotipos que acompañaron a ellos. Un procedimiento de secuenciación requiere un cebador de ADN, una plantilla monocatenaria y una enzima ADN polimerasa además de los cuatro desoxinucleótidos normales (dNTP) y los cuatro didesoxinucleótidos de terminación de cadena (ddNTP) con distintos colores fluorescentes adheridos a cada uno. Los métodos antiguos para la secuenciación del genoma completo (WGS) y la secuenciación completa (WES) finalmente fueron reemplazados por tecnología de punta con un menor costo de secuenciación por genoma/exoma [2].

La primera clase de variaciones clasificadas incluye aquellas que causan enfermedades y tienen un impacto patógeno significativo, que normalmente se observan en trastornos de un solo gen. La

mayoría de estas variaciones son poco comunes. Debido a la penetrancia inadecuada, algunas variantes se clasifican como variantes potencialmente causantes de enfermedades, aunque solo se encuentran en un pequeño número de personas que están relacionadas con trastornos raros o poco comunes. Estas variantes se verificarían mediante una técnica NGS, que es útil para gestionar personas que contienen tales variantes. Las variaciones funcionales, como inserciones, eliminaciones, variantes sin sentido, variantes de empalme y variación del número de copias, pueden existir sin estar asociadas con una enfermedad, pero se cree que contribuyen al desarrollo de enfermedades. Pueden ser novedosos y su impacto puede ser insinuado por el WES de varias personas que poseen las variantes. Finalmente, muchas variaciones encontradas en intrones y regiones intergénicas tienen un significado clínico que se desconoce. Pueden ser malignos o benignos [3].

WES es atractiva con su enfoque novedoso

Las tecnologías más avanzadas son capaces de abordar el diagnóstico y la creación de nuevas terapias en la era de la medicina genética. El problema de determinar la etiología de enfermedades genéticas raras y tumores se enfrenta a los estudios de secuenciación médica. Mediante el uso de WGS y WES, se han identificado muchos genes y variaciones causales. Aunque el diagnóstico preciso, rápido y rentable del paciente es una preocupación principal, el objetivo es brindar datos genéticos efectivos y eficientes para el mejor tratamiento. De manera similar a los individuos preclínicos que están en riesgo de desarrollar la enfermedad, la tecnología NGS se utiliza para evaluar el pronóstico y elegir el mejor curso de tratamiento para aquellos individuos con una secuencia específica. Es un desafío diagnosticar enfermedades con heterogeneidad genética o fenotípica o personas que tienen síntomas superpuestos. Puede tomar un tiempo y ser costoso hacer las pruebas clínicas

de diagnóstico diferenciado. WES ofrece información sobre el diagnóstico genético de los casos difíciles. A modo de ilustración, la corea-acantocitosis (ChAc), el síndrome de McLeod ligado al cromosoma X (MLS), la enfermedad similar a la de Huntington (HDL2) y la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa son partes del síndrome de neuroacantocitosis (NA), un síndrome fenotípica y genéticamente condición diversa (PKAN). El diagnóstico se hizo más simple por WES de los genes [4].

El uso de WES en la terapia de enfermedades, la detección y el diagnóstico prenatal es beneficioso. Una mutación en el gen inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X condujo a la secuenciación del exoma y posterior diagnóstico de enfermedad de Crohn en un niño de 15 meses con déficit inmunológico. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se completó con éxito para el cuidado del paciente.

Preocupaciones WES

En comparación con el enfoque de secuenciación tradicional, las tecnologías de secuenciación de ADN en paralelo masivo han mejorado el rendimiento de la secuenciación. El uso de WES en genética clínica se debe a su menor costo en comparación con WGS. WES es apropiado para la identificación de genes en enfermedades mendelianas altamente penetrantes, ya que se concentra en solo el 1% del genoma y está restringido a variantes codificantes y de sitios de empalme en genes anotados. Además, el uso del procedimiento para encontrar variaciones en el número de copias y en ubicaciones genómicas donde la captura es menos efectiva está restringido por la fase de captura del exón, lo que puede amplificar los sesgos técnicos a lo largo del proceso. Cuando se dispone de familias numerosas con muchos individuos afectados o genealogías múltiples con el mismo trastorno genéticamente homogéneo, la disponibilidad de datos en todo el genoma hace que el fenotipo clínico sea menos crucial durante la búsqueda de variantes causales. Sin embargo, solo si se estudian casos simples o familias pequeñas, las evaluaciones de hallazgos clínicos y las pruebas de laboratorio tienen responsabilidades importantes para limitar las variantes causales candidatas.

Los profesionales deben realizar más investigaciones sobre las preocupaciones éticas relacionadas con la privacidad, la confidencialidad y la devolución de los resultados. Para usar WES para mejorar la salud humana, se debe diseñar una agenda integral que tenga en cuenta todos los posibles efectos negativos de WES. Sin embargo, es necesario resolver las dificultades laborales y sanitarias. La devolución de los resultados en agrupaciones, incluyendo la variante causal conexas, las variaciones generales y las variantes vinculadas a las enfermedades prevalentes, se

explica por el consentimiento. Los participantes pueden elegir recibir o no los resultados del estudio. Se supone que la estructura para compartir información con la familia y los participantes se basa en sus preferencias y es lo suficientemente flexible como para cambiar con el tiempo [5].

La comprensión de las variaciones genéticas ofrece información fascinante sobre las enfermedades humanas para los métodos terapéuticos, los procedimientos de diagnóstico y las tácticas de prevención. La medicina está siendo revolucionada por la resecuenciación sistemática de moléculas de ADN. WES es un sustituto temporal de la secuenciación del genoma completo porque todavía es costoso aprender sobre la codificación del genoma. La cantidad exponencialmente creciente de datos de secuencias debe manejarse y organizarse para que los investigadores y los médicos puedan acceder a los datos de manera estructurada. También se deben desarrollar herramientas bioinformáticas más accesibles para avanzar en nuestra comprensión del manejo de enfermedades genéticas, incluido el asesoramiento, la prevención, el tratamiento/terapias y las respuestas a los medicamentos. Cuando se emplea para conexiones SNP, farmacogenética y descubrimiento de variantes en trastornos comunes e inusuales, WES se está abriendo camino en entornos de investigación, diagnóstico y terapéuticos. Se recomienda concentrarse en genes humanos particulares dentro de las vías para un diagnóstico más rápido cuando se utiliza el NGS con fines clínicos y de diagnóstico. Esto puede basarse en nuestra comprensión de varias vías biológicas del desarrollo relacionadas con la enfermedad. Además, la captura dirigida es apropiada en un entorno de diagnóstico, particularmente para condiciones con múltiples causas genéticas.

Referencias

1. Campbell OM, Graham WJ. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet* 2006; 368 (9543): 1284-1299.
2. Thaddeus S. Maine D: Too far to walk: Maternal mortality in context. *Soc Sci Med* 1994; 38 (8): 1091- 1110.
3. Shimaka A, Mazenga F, Meseret S. Institutional delivery service utilization and associated factors among mother's who gave birth in the last 12 months in sekela district, North West of Ethiopia: A community based cross sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012; 12: 74.
4. Sabatine Marc. Gastroenterología. Medicina de Bolsillo. 6 Edn. Barcelona (España): WOLTERS KLUWER. 2019.