

## **Medicina genómica y fibromialgia: del presente al futuro.**

Dr. Ferran J. García Fructuoso Jefe del Servicio de Reumatología. Clínica CIMA.

### ***La genómica y la revolución de la medicina***

A fines de los 80 comenzó el *proyecto genoma humano*, llevado a cabo por laboratorios que, aunque usaban diferentes métodos y estrategias, perseguían el mismo objetivo. Recordemos que dicho objetivo era conocer el ordenamiento –o sea la *secuencia*– de los tres mil millones de pares de bases –*adenina, timina, guanina y citosina*– que constituyen las moléculas de *ácido desoxirribonucleico (ADN)* que se encuentran en los cromosomas. En realidad, la meta que perseguían los investigadores no era estrictamente obtener información sobre toda la enorme secuencia de bases, sino la concerniente a tan solo algunos segmentos contenidos en ella. Estos segmentos –o *genes*– son las secuencias de bases que se transforman en *ácido ribonucleico (ARN)* mensajero que, al ser ‘leído’ por los ribosomas celulares, origina las proteínas que hacen a la peculiar estructura y funcionamiento de nuestro organismo. En nuestra jerga decimos que un gen *codifica* para una determinada proteína, aunque también hay genes que codifican para otros ARN, tales como los ribosomales y los de transferencia.

El ser humano tiene solo el doble de genes que la simple mosca del vinagre, un tercio más que el gusano común y apenas 5000 genes más que la planta *Arabidopsis*. El ADN humano es al menos un 98% idéntico al de los chimpancés y otros primates. Las personas somos idénticos en nuestro ADN en un 99,9%, sólo 1.250 letras separan y diferencia a una persona de otra.

El Proyecto del Genoma Humano ha logrado hoy determinar el orden preciso de los cerca de 3,200 millones de pares de bases (nucleótidos) que forman nuestro genoma y elaborar un mapa que ubica a sus genes. Los cromosomas más densos (con más genes codificadores de proteínas) son el 17, 19 y 22. Sólo un 5% del genoma codifica proteínas. El 25% del genoma está casi desierto, existiendo enormes espacios libres entre un gen y otro.

Su análisis ha permitido estudiar en forma integral a cerca de 1,000 genes causantes de enfermedades monogénicas y ha hecho evidentes algunos de los polimorfismos o variaciones de un sólo nucleótido (SNPs, pronunciados “snips”) que nos confieren individualidad. Las combinaciones que resultan de los SNPs a lo largo de todo el genoma humano dan lugar a la individualidad genética, que además de definir aspectos físicos del individuo, le confieren susceptibilidad y resistencia a enfermedades así como características de sensibilidad a un determinado fármaco. Por el momento se han identificado 3,5 millones de SNPs en el genoma. Asignar a cada uno de ellos un efecto clínico llevará su tiempo, pero en los últimos dos años estamos asistiendo a una avalancha de información en este sentido y es previsible que aumente de forma exponencial.

La medicina genómica que se define como el uso rutinario de análisis genotípicos para mejorar el cuidado de la salud tiene sus pilares en la capacidad de conocer los SNPs de

cada individuo y de modificar el medio ambiente en que este se desarrolla. El amplio espectro de la medicina genómica incluye a un gran número de enfermedades de las diferentes disciplinas clínicas. El estudio de la función de los genes y sus polimorfismos asociados a enfermedades comunes, permitirán conocer mejor los mecanismos moleculares que originan estas enfermedades, abriendo así nuevas oportunidades para su prevención y tratamiento. Las implicaciones sociales que tiene el desarrollo de la medicina genómica hacen imperativo que este se lleve a cabo en forma simultánea al estudio permanente de sus implicaciones éticas, legales y sociales.

El objetivo primario del proyecto ya fue alcanzado en el año 2000, y alimentó afirmaciones ambiguas tales como '*...ya disponemos del conocimiento de nuestra base genética*', o abusivas invenciones mediáticas que son simplemente falsas: '*...hemos obtenido los planos de la naturaleza humana*' o '*...se nos ha revelado finalmente el secreto de la vida*'. Es importante explicar por qué estas expresiones y otras similares carecen de fundamento, ya que al mismo tiempo se ponen en evidencia las dificultades y límites actuales de la *ciencia genómica* (del término inglés *genomics*).

En primer lugar debe considerarse que más del 95 por ciento de nuestro ADN cromosómico no es codificante –no está formado por genes– y que no podemos determinar directamente dónde están estos. Frente a esta dificultad los investigadores no permanecieron estáticos y diseñaron estrategias para sortear el problema, entre ellas, por ejemplo, buscar las secuencias que actúan como signos de iniciación y terminación de la 'lectura' de un gen. Otra estrategia consistió en analizar los ARN mensajeros que, como ya se explicó, son copiados de nuestro ADN cromosómico y viajan hacia los ribosomas para que estos procedan a sintetizar las proteínas codificadas en ellos. Esta técnica asegura que el material analizado es un mensaje genético sin 'ruido' ni material superfluo.

Hasta hace poco, este 95% de ADN cromosómico no codificante se consideraba superfluo o redundante, pero el descubrimiento de muchos genes ocultos que operan a través de ARN y no de las proteínas, ha puesto en cuestión este punto de vista. Tales genes de sólo ARN, cortos y difíciles de identificar, desempeñan, en algunos casos, funciones muy importantes en la salud que, hasta ahora, eran inexplicables.

Sabemos también que formas activas de ARN intervienen directamente en la regulación de una capa epigenética de información heredable que reside en los cromosomas, aunque fuera de la secuencia de ADN.

### ***Expresión génica y Terapia Génica***

La expresión génica es el proceso por medio del cual todos los organismos transforman la información codificada en los ácidos nucleicos en las proteínas necesarias para su desarrollo y funcionamiento. En todos los organismos el contenido del ADN de todas sus células es idéntico. Esto quiere decir que contienen toda la información necesaria para la síntesis de todas las proteínas. Pero no todos los genes se expresan al mismo tiempo ni en todas las células. Hay sólo un grupo de genes que se expresan en todas las células del organismo y codifican para proteínas que son esenciales para el funcionamiento general de las células y son conocidos como "housekeeping genes". El resto de los genes se expresan o no en los diferentes tipos de células, dependiendo de la función de la célula en un tejido particular. Por ejemplo, genes que codifican proteínas responsables del

transporte axonal se expresan en neuronas pero no en linfocitos en donde se expresan genes responsables de la respuesta inmune. También existe especificidad temporal, esto quiere decir que los diferentes genes en una célula se encienden o se apagan en diferentes momentos de la vida de un organismo. Además, la regulación de los genes varía según las funciones de éstos.

La terapia génica se basa en insertar genes dentro de la célula para lograr un nuevo paquete de instrucciones para estas, la inserción de genes podrá ser utilizada para corregir una herencia de genes defectuosos, los cuales son las causas de las enfermedades, también sirve para contener o corregir los efectos de las mutaciones genéticas y además hasta se puede programar a una célula para que trabaje en una función totalmente diferente de lo que ha venido trabajando.

Adicionalmente la terapia genética también sirve como tratamiento para muchos problemas que no son hereditarios, por el hecho de que se inserta un gen el cual programa la célula para una nueva función. Muchas otras terapias para los trastornos no genéticos están siendo evaluadas. Es así como los investigadores están tratando de utilizar este tipo de terapia para conseguir que las células se vuelvan resistentes a la infección por el VIH, por ejemplo. Se están haciendo también muchos esfuerzos para encontrar la vacuna contra el cáncer. Las células del hígado están siendo tratadas usando la terapia genética, para que ayude al cuerpo a eliminar los excesos de colesterol que puedan ocasionar un infarto.

En reumatología, la terapia génica está siendo desarrollada para tratar las enfermedades autoinmunes, hasta el punto de que promete ser una poderosa herramienta terapéutica. Por el momento, recientes trabajos en ratones, han permitido desarrollar copias de receptores del gen Fc que impiden que estos animales desarrollen la enfermedad conocida como lupus eritmatoso sistémico.

Una de las áreas de la terapia génica más activa actualmente es la que trabaja en los mecanismos de regulación de la expresión génica. Y en el ámbito del dolor hace poco que se ha demostrado que la terapia génica puede ser efectiva en el tratamiento del dolor, por el momento en animales de experimentación. Un equipo de investigadores dirigidos por el Dr. Joseph Glorioso del Departamento de Genética Molecular y Bioquímica de la Universidad de Pittsburgh, en Estados Unidos, ha patentado un vector genético capaz de bloquear respuestas dolorosas a través de la producción de preproencefalina. El vector se ha basado en la utilización del virus del herpes, uno de cuyos genes produce un enzima que bloquea el dolor durante un mínimo de siete semanas. Actualmente el equipo del Dr. Glorioso, trabaja en el terreno de las enfermedades reumatológicas como las artritis, las artrosis y la fibromialgia, perfeccionando el vector para que sólo resida en las células estratégicamente interesantes.

### ***Proteómica. El reto de la post-genómica***

Este término singular fue acuñado en 1994 como un equivalente lingüístico derivado de la palabra genoma y que define a esa rama de las ciencias biomédicas que examinan a las proteínas expresadas en una célula o en un tejido para completar el ya intrincado sendero

que abrió la genómica al descifrar la secuencia de las bases purínicas y pirimidínicas que componen los genes. Aunque debemos consignar que otras fuentes para describir la tecnología automatizada destinada al análisis funcional de las proteínas preferirían el término "fenómica" que derivaría de fenotipo (*Un fenotipo es un ser vivo, incluyendo el ser vivo como ente físico y su comportamiento. Un fenotipo es la consecuencia del desarrollo de la información genética que define un ser vivo*).

El conocimiento de la secuencia génica y la composición nucleotídica de los mismos está abriendo caminos insospechados poco tiempo atrás, acerca de numerosos procesos patológicos, así como andariveles casi increíbles en el camino de la prevención y curación de las enfermedades, aún con las salvedades que veremos más adelante el conocimiento de la genómica funcional abre el camino para la investigación sobre un grupo particular de los así denominados "omas" , ellos son el *genoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma* .

Si bien se conoce desde hace muchos años que las proteínas son la expresión funcional del genoma, no está claro aún cuales son las proteínas que se expresan, en que cantidad se hace esa expresión y menos aún en que forma. Se calcula que existen entre 250.000 y 300.000 proteínas distintas. Por tanto, cada gen podría estar implicado en la síntesis de unas diez proteínas como mínimo.

Por otro lado transformaciones post-translacionales como la fosforilación y la glicosilación de las proteínas son factores fundamentales en la determinación de la función de estas sustancias. Llegando más lejos aún, se puede afirmar que los efectos de los factores medioambientales o los procesos multigénicos como el envejecimiento, las influencias endocrinológicas o la enfermedad no pueden ser evaluados sólo por el examen del genoma.

Es así que el conocimiento del genoma, siendo una etapa fundamental para el progreso del conocimiento biológico y médico es sólo el punto de partida. Desde hace alrededor de dos décadas, distintos centros de investigación biológica están estudiando la composición proteica de las células, a lo que se llama "proteoma" (conjunto completo de proteínas expresadas por una célula durante su tiempo de vida), lo que resulta mucho más complejo que el estudio del genoma. Basta comprender que en el ADN sólo están repetidas cuatro bases nucleotídicas en forma de conjuntos de tripletes (tres bases) resultando solo un aminoácido de la expresión de cada triplete, en cambio cuando hablamos de proteínas éstas están constituidas por combinaciones de 20 aminoácidos algunos de los cuales pueden ser modificados, este solo motivo explica claramente que el mundo de las proteínas es mucho más complejo que el del ADN, más aún si comprendemos que las diferentes patentes proteicas de una célula suelen cambiar con el tiempo en el transcurrir de su vida.

La proteómica pues (estudio del proteoma) es sumamente compleja debido que habrá de aclarar cuestiones relacionadas con la abundancia de las proteínas, la dinámica de las proteínas, de su estado de activación y de la interacción de una proteína con otra.

Las proteínas son en última instancia la expresión de la función celular y esta expresión es modulada en varios puntos de la transcripción, el procesamiento y la traslación, y aún después de esto como por ejemplo la adición de cadenas específicas de hidratos de carbono o la fosforilación, procesos que dan origen a múltiples productos proteicos de un solo gen.

Ya existen estudios que indican que el número de proteínas por gen es en promedio de una a dos proteínas por gen en las bacterias, tres en las levaduras y entre tres y más de seis en los seres humanos, con lo que el organismo de los seres humanos puede contener más de 500.000 proteínas distintas.

Para este fin los investigadores poseen una herramienta hasta ahora fundamental para el estudio del proteoma como lo es el método de la electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida. Las proteínas son separadas primero en base a su carga eléctrica y luego por su masa en la segunda dirección, las que luego son teñidas con plata lográndose visualizar mezclas de entre 1000 a 3000 proteínas. El desarrollo de "softwares" especiales permite la comparación de múltiples genes dentro del mismo laboratorio y también mediante la utilización de Internet la comparación con otras bases de datos.

La refinación de estas búsquedas ya utilizan métodos de espectrometría de masa y complementados luego con experimentos virtuales en computadoras y algunos instrumentos de cálculo que utilizan un servidor de Internet adecuado a tal fin en la dirección [www.expasy.ch/](http://www.expasy.ch/) y [www.lecb.ncifcrf.gov/2dwgDB](http://www.lecb.ncifcrf.gov/2dwgDB) donde se está conformando una base con todos los datos resultantes de los estudios con electroforesis bidimensional. Desde hace aproximadamente un año, estas bases de datos contienen ya información específica en proteómica y fibromialgia aportada por no menos de siete grupos investigadores.

#### Interferencia de ARN

Cuando se observa una célula viva sobre el porta de un microscopio, parece inactiva. Pero debajo de esta aparente inactividad se oculta una frenética actividad bioquímica. El genoma de ADN de la célula que, como hemos visto contiene millares de genes. Deja a su aire, la maquinaria de transcripción de la célula expresaría de inmediato cada uno de los genes del genoma: desarrollaría la doble hélice del ADN, transcribiría cada gen en su correspondiente ARN mensajero de una hebra (ARNm) y, por último, traduciría los mensajes del ARN en sus proteínas.

Ninguna célula podría trabajar con semejante alboroto. Deben las células "silenciar" la mayoría de sus genes, para permitir que entre en acción sólo el grupo apropiado. En la mayoría de los casos, el código de ADN de un gen se transcribe en ARNm sólo si una determinada proteína se ha acoplado, en su ensamblaje, a una región reguladora especial del gen.

Algunos genes, sin embargo, son tan subversivos que nunca se les debería conceder la "libertad de expresión". Si a los genes de los elementos genéticos móviles se les dejara emitir sus mensajes de ARN, podrían saltar de un punto al otro del ADN produciendo cáncer u otras enfermedades. En la misma senda, si se permitiera a los virus expresar su mensaje sin ningún control, no tardarían en secuestrar los mecanismos celulares de síntesis de proteínas para aplicarlos a la fabricación de proteínas víricas.

Las células disponen de medios preventivos y de contragolpe. Hace ya tiempo se identificó un sistema, la respuesta de interferón, que las células humanas despliegan cuando los genes víricos penetran en su interior. Esta respuesta puede impedir la expresión de casi todos los genes, evitando así un verdadero desastre.

En fecha más reciente se descubrió un mecanismo de seguridad mucho más enérgico y preciso; lo poseen casi todas las células animales y vegetales. A este sistema censor se le conoce por interferencia de ARN, abreviado en iARN. Cuando se expresa un gen amenazador, la maquinaria de la iARN corre a silenciarlo: intercepta y destruye sólo el ARNm transgresor, sin perturbar los mensajes de los genes restantes.

Conforme se ha ido sondeando el modo de operar del censor celular y determinado los estímulos que lo activan, ha aumentado el interés de los expertos, pues cabe la posibilidad de desarrollar formas de obligar a la iARN a silenciar genes implicados en el cáncer, en el dolor crónico, en las infecciones víricas y en otras patologías. De lograr materializarlo, nos hallaríamos ante un prometedor campo, inédito, para la medicación.

Novartis® está trabajando en una línea de iARN que tiene como diana determinados genes de canales iónicos, como el P2X3, como forma de modulación del dolor neuropático, aceptado como modelo actual de la fibromialgia. Esta investigación se dió a conocer en Abril de 2004, pero se ha desarrollado durante cinco años.

### ***Farmacogenómica***

En 1892 Sir William Osler escribió que de no ser por la gran variabilidad entre los individuos (variación interindividual), la medicina podría ser una ciencia en vez de un arte. Aún hoy un tratamiento puede ser efectivo en algunos pacientes y no en otros; lo mismo ocurre con las reacciones adversas. Gran parte de la respuesta del individuo a las drogas está influida por factores genéticos. El campo de la farmacogenómica promete la farmacoterapia individualizada según el genotipo. Es importante para el estudio de la farmacocinética, la farmacodinamia, las reacciones adversas por drogas y para la selección de pacientes para estudios farmacéuticos clínicos.

Las anormalidades genéticas específicas pueden determinar la sobreproducción o disminución de la síntesis de ciertas moléculas y enzimas y pueden inducir la expresión de moléculas aberrantes con una función anormal. El uso de la reacción en cadena de las polimerasas (PCR) permite el diagnóstico molecular específico.

En cuanto a la farmacocinética, las diferencias genéticas de las enzimas pueden acelerar o enlentecer el metabolismo. El conocimiento del sistema enzimático individual podría ser útil para la dosificación apropiada sin la necesidad de estudios farmacocinéticos complejos o de los métodos de prueba y error. La mayoría de los fármacos para el dolor actúan mediante la unión a un receptor, como agonistas o como antagonistas. Una mutación de una sola base con sustitución de un nucleótido por otro puede afectar al receptor, alterando la acción del fármaco. La detección de esos polimorfismos puede ayudar a la elección de la medicación apropiada.

Los pacientes con fibromialgia son clínicamente heterogéneos y puede esperarse que posean diferencias moleculares que podrían afectar la respuesta a los agentes dirigidos contra mediadores o receptores específicos. El enfoque actual consiste en estudiar una población para determinar si una nueva terapia alcanza significancia estadística al compararla con placebo. El estudio genético sería apropiado para la selección de pacientes para estudios clínicos, ya que se podría identificar agentes útiles para pequeñas

subpoblaciones.

En la práctica clínica, la fibromialgia es abordada desde diferentes enfoques terapéuticos, algunos de tipo farmacológico, en base a una secuencia estructurada que va sustituyendo el fármaco según la respuesta del paciente. Sabemos, por ejemplo, que las intolerancias medicamentosas son muy frecuentes en estos pacientes, así como la presentación de efectos secundarios o fenómenos de tolerancia (precisar cada vez mayores dosis para conseguir el mismo efecto), por ejemplo con los psicofármacos o los analgésicos. Esta secuencia de ir sustituyendo un fármaco por otro hasta conseguir el efecto deseado o el menor índice posible de efectos secundarios, es larga. La farmacogenómica podría contribuir a seleccionar la medicación más adecuada desde la primera visita y esta posibilidad es de tal trascendencia que, probablemente la farmacogenómica tendrá aplicación práctica en la medicina asistencial en el ámbito de la fibromialgia en un breve plazo de tiempo, máxime teniendo en cuenta la alta prevalencia de esta entidad.

### ***El Biochip***

Los biochips representan una de las herramientas recientes con las que cuentan los investigadores para hacer frente a la resolución de los problemas biológicos basados en nuevos enfoques que se orientan a la obtención masiva de información. El desarrollo de estos enfoques integrados para el análisis ha venido de la mano de la capacidad de gestionar y almacenar grandes cantidades de información, por tanto no es de extrañar que la llegada de estos dispositivos haya coincidido con la madurez de la bioinformática en la cual se sustentan la realización de los experimentos en general y el análisis de los datos que de ellos se obtienen en particular.

Los biochips (o micromatrices) son plantillas de ADN que pueden rastrear cientos de miles de reacciones moleculares en paralelo en una rejilla parecida a un portaobjetos de microscopio. Pueden diseñarse matrices para detectar genes específicos o para mediar actividad génica de muestras biológicas. Actualmente se trabaja también con plantillas de proteínas que son muy prometedoras en diagnóstico e investigación biológica.

El término Biochip en la actualidad está siendo empleado en muy diversos campos científicos, lo que puede llevar a confusiones, por lo cual se debe aclarar qué es lo que se considera un Biochip y qué no. Esta confusión terminológica es debida al origen del término y es por ello que se deben hacer distinciones entre los Biochips, la Biocomputación y la Bioinformática, según su campo de aplicación sea biológico o informático.

En las tecnologías de la información, existe una rama dedicada a la utilización de material biológico para aplicaciones informáticas o en el desarrollo de hardware para la realización de procesos computacionales, como por ejemplo el diseño de unidades de memoria basadas en las diferentes conformaciones de las proteínas, la computación basada en ADN, en la cual se utilizan moléculas de ADN para la resolución de problemas y los procesadores neuronales. En este contexto se emplea el termino Biocomputación. Pero la utilización del término no queda reducida a estas dos aplicaciones sino que también se utiliza en ocasiones para referirse a los Biodispositivos que son aplicaciones que combinan chips en los seres vivos como por ejemplo los implantes cocleares.

Dentro de las aplicaciones en biología podríamos diferenciar entre los Biochips como hardware y la bioinformática como software. Los Biochips, serían un hardware biológico que surge como una adaptación de los microprocesadores electrónicos en los que se sustituyen los circuitos impresos por muestras de material biológico. Son dispositivos miniaturizados capaces de inmovilizar con una elevada densidad de integración material biológico de diferentes tipos como proteínas, ácidos nucleicos, etc..... Por el contrario, la Bioinformática aplica las tecnologías de la información a la resolución de problemas de orden biológico. La bioinformática trabaja en la investigación y desarrollo de herramientas útiles para llegar a comprender el flujo de la información biológica que se origina en los genes, estructuras moleculares, la función bioquímica, la conducta biológica y por último la influencia en las enfermedades y la salud.

Debido a este problema terminológico a estos dispositivos también se les conoce con otros nombres como Micromatrices de material biológico, Microarrays, y según el tipo de material inmovilizado como DNA arrays o Chips Genéticos, Protein Chips o Tissue Chips.

Estos dispositivos están constituidos formando una matriz con el material biológico que se inmoviliza sobre ellos de forma que se sabe en cada punto de la matriz que es lo que se ha depositado permitiendo el posterior análisis. El número de posiciones en estas matrices puede llegar a alcanzar las decenas de miles.

Las principales aplicaciones de estos dispositivos se han encontrado hasta el momento en el campo del análisis genético (laboratorio genético-investigación, entorno clínico-diagnóstico, industria farmacéutica para el descubrimiento de dianas terapéuticas, etc.) pero se pueden aplicar para otros usos.

En el ámbito de la fibromialgia, existen dos grupos internacionales trabajando en el desarrollo de biochips, pero su trabajo no se ha visto coronado, por el momento, con el éxito, muy al contrario, en el Síndrome de Fatiga Crónica, la Dra. Suzanne Vernon, microbióloga y directora del programa de expresión génica en Síndrome de Fatiga Crónica de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), ha detectado hasta el momento 112 genes implicados en la enfermedad y está desarrollando un biochip específico para esta patología que pueda ser utilizado como marcador biológico de la enfermedad en un futuro próximo.

## **¿CONGENITA, GENETICA, HEREDITARIA?**

### **¿Que significa enfermedad congénita?**

Contrariamente a lo que podría hacer suponer su semejanza, el término congénito no tiene que ver con un eventual origen genético: es una palabra latina que significa "nacido con". Una enfermedad congénita es pues una enfermedad presenta ya al nacimiento y que, incluso, puede manifestarse durante la vida intrauterina. No explica la causa de la enfermedad sino, únicamente, el momento de su manifestación.

Malformaciones congénitas como algunas cardiopatías, labio leporino, amputación de una extremidad, presencia de un dedo suplementario... pueden ser detectadas, antes del nacimiento, gracias a la ecografía. Enfermedades neuromusculares como la amiotrofia espinal infantil tipo I o enfermedad de Werding Hoffmann, la forma congénita de la distrofia miotónica, las miopatías y miastenia congénitas pueden ser apreciadas poco

después del nacimiento o incluso sospechadas antes (disminución de los movimientos fetales).

Una enfermedad congénita puede o no tener un origen genético. Las malformaciones debidas a la rubeola, presentes ya al nacer, tienen un origen vírico. Las enfermedades genéticas pueden ser letales (es decir causar la muerte antes del nacimiento), manifestarse al nacimiento (en este caso son congénitas y genéticas) o declararse más tarde (infancia, adolescencia, edad adulta).

### **¿Qué significa enfermedad genética?**

Una enfermedad genética es debida a una alteración de una pequeña porción del genoma, el cual, como hemos comentado ampliamente, es el conjunto de los genes repartidos, en la especie humana, en 23 pares de cromosomas.

Puede ser pues la consecuencia de una anomalía cromosómica: presencia de un cromosoma suplementario, como en la trisomía 21 donde el cromosoma 21 es triple, o de uno solo de los cromosomas de la pareja (en ambos casos se trata de una anomalía en el numero); pérdida y/o exceso de un fragmento de cromosoma (se habla entonces de anomalía de estructura). Según la anomalía cromosómica las manifestaciones clínicas son diferentes.

Pero mucho mas a menudo al defecto de un gen (se habla entonces de gen mutado): la anomalía del gen (mutación) es más o menos extensa yendo de la simple mutación puntual a la pérdida de la mayor parte de un gen. Se trata entonces de enfermedades monogénicas debidas a la alteración de un solo gene y se transmiten según las leyes de Mendel: enfermedad autosómica dominante o recesiva, enfermedades ligadas al X a menudo recesivas pero a veces dominantes. Sin embargo una misma enfermedad genética puede ser debida a diferentes genes (se habla entonces de heterogeneidad genética), siendo ésta la hipótesis de trabajo más aplicable a la fibromialgia.

Algunas enfermedades relativamente frecuentes, como los cánceres de mama o de colon, enfermedad de Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, ... pueden en 5-10% de los casos ser auténticas enfermedades monogénicas, habitualmente autosómicas dominantes, aunque en la mayoría de los casos tienen otros orígenes aun mal definidos. La mayor parte de las enfermedades corrientes como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, algunas enfermedades psiquiátricas o las malformaciones congénitas son el resultado de la interacción de varios genes cada uno de los cuales por si solo únicamente tiene un pequeño efecto y de factores ambientales. Estas enfermedades son las patologías más frecuentes pero también las peor conocidas y muy probablemente éste es el caso de la fibromialgia.

### **¿Qué diferencias tienen con una enfermedad hereditaria?**

Por enfermedad hereditaria se entiende una enfermedad heredada de uno o los dos padres y que se transmite a la descendencia. Sin embargo, en muchos casos, el gen defectuoso no se expresa en los padres portadores. En algunos casos ninguno de los

padres tiene la mutación que aparece en uno de los gametos (espermatozoide u óvulo) del que ha surgido el niño enfermo: se trata de una neomutación (mutación nueva) que podrá luego ser transmitida a la descendencia. Muy a menudo, una enfermedad cromosómica de número no es heredada de uno de los padres sino que aparece en el momento de la constitución de uno de los gametos. Digamos que anomalías genéticas, cromosómicas o moleculares pueden sobrevenir en una de las células de cualquier órgano y así ser el origen de un cáncer o una leucemia: estas no son ni heredadas ni transmisibles sino que adquiridas. En definitiva "genético" indica la causa de la enfermedad, "hereditario" señala el hecho que se transmite de una generación a otra y "congénito" no quiere decir otra cosa que el momento en el que la enfermedad se manifiesta, en este caso desde el nacimiento.

### **¿Es la fibromialgia una enfermedad hereditaria?**

En 1989, es decir, antes de la publicación de los actuales criterios para el diagnóstico de la enfermedad, el Dr. Mark Pellegrino, no dudaba en afirmar que la fibromialgia respondía a una herencia autosómica dominante remarcando que podía variar mucho el tiempo de latencia antes de expresarse la enfermedad. El trabajo era escasamente significativo pues sólo se refería a 17 familias.

El Dr. Muhammad B. Yunus, de la Universidad de Illinois, experto reconocido en fibromialgia publicó en 1999 un trabajo realizado sobre 40 familias con fibromialgia en más de un miembro y encontró significativa estadísticamente la presencia de un gen de la región de histocompatibilidad HLA en estas familias. Anteriormente, esta misma asociación se había publicado en 1986, 1992 y 1994 con un resultado discrepante.

En una línea similar, investigadores del Departamento de Epidemiología de la Universidad Ben-Gurion de Israel, dirigidos por el Dr. Buskila, publicaron (1996) datos que evidenciaban la predisposición de determinadas familias para sufrir fibromialgia, aunque se trataba de una muestra pequeña (20 familias) y concluía que las diferencias observadas eran atribuibles a factores genéticos.

Resulta llamativo el hecho de que, pese al gran impacto epidemiológico y social de la fibromialgia, se han realizado pocos trabajos en este sentido, pero de hecho, la impresión clínica de la mayoría de médicos que trabajan en el entorno de la fibromialgia es que existe un alto grado de "agregación familiar" que a veces no se expresa como la propia fibromialgia en sí, sino como otras patologías relacionadas.

En todo caso esta "agregación familiar" consituye un factor de riesgo que, en el peor de los casos, aumenta el mismo por ocho, es decir, aquellas personas que tienen un entorno de familiares directos con FM, verán aumentada su probabilidad de sufrir FM en ocho veces la de la población sana. Este incremento del factor de riesgo no es suficiente para poder emitir consejo genético ni para considerar a la FM como una enfermedad hereditaria.

Conocer esta susceptibilidad incrementada para sufrir FM puede ayudarnos en la adopción de medidas conducentes a disminuir su impacto, como por ejemplo, hacer más ejercicio, disminuir los factores de estrés, suplementar nuestra dieta con antioxidantes, etc.

## **¿Existe una predisposición genética para sufrir fibromialgia?**

La Universidad de Washington tiene operativo un registro de gemelos que sufren fibromialgia y/o Síndrome de Fatiga Crónica (<http://depts.washington.edu/uwccer/uwtwinsr.html>) del máximo interés para responder a esta cuestión y que ha comenzado a dar sus frutos estudiando 430 parejas de gemelos. El estudio está coordinado por la Dra. Dedra S. Buchwald.

En efecto, el estudio de gemelos permite una oportunidad única de ajustar los factores hereditarios y las variables del entorno para cada pareja concreta y el trabajo avanza en la comparación y detección de síntomas, exposiciones tóxico-químicas, estudio de comorbilidades (enfermedades asociadas), factores psicológicos y psicosociales e identificación de desencadenantes potenciales.

Por el momento, el estudio, sugiere la posibilidad de una predisposición genética del síndrome que sería remarcada en gemelos.

Posteriormente se ha puesto en marcha otro estudio (registrado en el NIAMS) similar pero más ambicioso, coordinado por la Dra. Jane Olson, de la Universidad de Cleaveland – Ohio. El estudio está preservando ADN de familias en que al menos dos parientes cercanos tengan fibromialgia y ya preserva ADN de 3100 personas, estando a punto de comenzar el trabajo de campo sobre el ADN recogido.

Un trabajo iniciado en 2001 y todavía en curso de la Universidad de Alabama, dirigido por el Dr. Laurence Bradley, afirma que la incidencia es claramente mayor entre hermanas que entre hermanos y orienta hacia una predisposición genética a desarrollar el síndrome en relación con factores ligados al sexo. El estudio, financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos, se desarrolla sobre 400 personas.

Por último, la compañía Cypress Bioscience Inc. (<http://www.cypressbio.com/>) Está desarrollando líneas de trabajo específicas de gran escala en genética y fibromialgia, desarrollando, desde 2002 todo un programa de investigación genómica con objetivos tanto en el plano del diagnóstico, como en el de tratamientos.

Trabajos de nuestro grupo, han demostrado la existencia de genes relacionados directamente con las formas más graves de la enfermedad.

### **Genes implicados en la fibromialgia**

Aunque son pocos los grupos que han publicado sobre este tema, lo cierto es que, desde 1992 venimos asistiendo a un goteo de hallazgos implicados directamente en el Síndrome de Fibromialgia o en síntomas muy característicos de la enfermedad. Todos los genes estudiados tienen relación con neurotransmisores y sus receptores.

En 1996, el Dr. Bozic y sus colaboradores publicaron un primer trabajo sobre modulación del gen del receptor de la sustancia P (NK-1R) en asociación con otros y en el plano de la respuesta inflamatoria y analgésica que significó la puesta en marcha de una línea de investigación que sigue activa.

Pero tal vez por el hecho de que la serotonina fue el primer neurotransmisor que se postuló en la etiopatogenia de la fibromialgia, llamó más la atención de los genetistas y son muchas las publicaciones que describen alteraciones genéticas relacionadas con la serotonina, entre las que cabe destacar el trabajo del Dr. Martin Offenbaecher de la Clínica Médica de la Universidad de Munich (1999), que describe la asociación de polimorfismos de la región del gen transportador de la serotonina (5-HTTLPR) con mayor incidencia de trastorno depresivo en pacientes con fibromialgia.

Conviene recordar que el nivel de serotonina guarda relación directa con el número de los llamados “puntos gatillo”, la alodinia (dolor sin estímulo) y el sueño no reparador, características todas ellas de gran importancia sintomática en la fibromialgia.

Trabajos simultáneos (1999) del mismo equipo, avanzan en la línea de implicar el polimorfismo T102C (alelo T/T) en los complejos mecanismos de la nocicepción y de los síntomas depresivos, aunque no se implica directamente en la etiología de la fibromialgia. El polimorfismo T102C es una variante del gen del receptor HT2A.

Otro gen relacionado con la serotonina que puede ser relevante para conocer los mecanismos de producción de la fibromialgia es el llamado receptor 2-A de la serotonina (HTR2A). El polimorfismo de este gen ha sido asociado previamente con los trastornos por déficits de atención con hiperactividad, distimias estacionales y trastornos de pánico, pero no con depresión mayor, siendo remarcable esta última afirmación. Un resumen presentado en la reunión del 2003 del Colegio Americano de Reumatología, evidenciaba una fuerte asociación entre el gen HTR2A y el desarrollo de fibromialgia en personas con edades por debajo de la media de presentación de la enfermedad y en cambio encontraba agregación estadística significativa en la región HLA para la fibromialgia que se inicia en edades perimenopáusicas.

Otra clase de neurotransmisores implicados en las vías del dolor, son las catecolaminas. Estas moléculas son metabolizadas por la Catecol-Oxi-Metiltransferasa (COMT) que tiene un papel relevante en la neurotransmisión dopaminérgica, adrenérgica y noradrenérgica, así como en la degradación de los llamados catecolestrógenos.

El gen COMT tiene un polimorfismo funcional que depende de la sustitución de la base Adenina por Guanina de lo que se deriva un enzima COMT que sustituye en el codón 158 (de la forma citoplasmática) el aminoácido Valina, por Metionina (Val<sup>158</sup> Met), resultando un enzima termolábil y de baja actividad (hasta cuatro veces menos), dificultando la degradación de las catecolaminas. Esta forma de COMT, de baja actividad es conocida como COMT<sup>LL</sup> o COMT<sup>2</sup>

Un primer estudio de 2003 (Dr. Jon-Kar Zubieta) relacionaba este gen con fenómenos de sensibilidad al dolor, esencialmente temporo-mandibular y un trabajo simultáneo sobre pacientes con fibromialgia (Dr. Ferran J. García) encontraba una alta significación estadística de la variante COMT<sup>LL</sup> en pacientes con fibromialgia y más aún, con fibromialgia especialmente severa.

En 2004 y 2005, el equipo del Dr. Xiadong Xang de la Universidad de Duke en Durham y simultáneamente el Dr. Englander y sus colaboradores (Universidad de Columbia) han hecho pública su línea de trabajo que relaciona la mala tolerancia al estrés, la agresividad,

la depresión, el dolor y el polimorfismo del gen de la triptófano hidroxilasa2 (TPH-2), este gen regula directamente la cantidad de serotonina en el cerebro. También trabajan intentando detectar diversidad de productos farmacéuticos que modifican la expresión de la triptófano hidroxilasa-2, habiendo encontrado una relación pendiente de confirmar, entre el paracetamol y la expresión génica de la triptófano hidroxilasa.2.

Otros trabajos sobre genes que modulan otros neurotransmisores, como la betaendorfina y la metaencefalina, no han demostrado significación estadística.

### **Diseñando un “biocódigo de barras” para el diagnóstico de fibromialgia.**

Un equipo científico de nanotecnología, de la empresa Avocent LLC (Arkansas), lleva años trabajando en la identificación de las moléculas más implicadas en la patogenia del síndrome y desarrollando un sistema que permitiría detectar en el líquido cefalorraquídeo modificaciones infinitesimales de sustancia P (taquikina) que, proponen, podrían ser anteriores a los propios síntomas.

En efecto y tal como se comenta en otra sección de este libro, la sustancia P parece estar elevada en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con fibromialgia, suponiéndose que dicha elevación se produce por el descenso en la secreción de Hormona de Crecimiento y del cortisol plasmático. Líneas de investigación no publicadas están trabajando en la modulación de la expresión del gen receptor de la sustancia P a través de inhibidores de la dopamina.

Esta tecnología consiste en la combinación de sondas de partículas magnéticas y nanopartículas para crear un biocódigo de barras a fin de conseguir el sistema de detección proteica de mayor sensibilidad.

En el primer paso del proceso, las micropartículas se adhieren a la sustancia P. Estas partículas son magnéticas, lo que facilita su recogida. En un segundo paso los investigadores añaden una nanopartícula con núcleo de oro rodeada de cientos de hebras de ADN idéntico que actúan como un biocódigo que los científicos pueden detectar. Por último, la partícula de ADN con núcleo de oro y las partículas magnéticas, atrapan la sustancia P.

La protección de estos hallazgos mediante patentes y el secretismo que envuelve a estas novedosas líneas de investigación, dificultan la difusión de las mismas y la verificación de los hallazgos que los investigadores refieren, pero en todo caso, esta forma de proceder define, en la práctica, el horizonte en el que tendremos que acostumbrarnos a desenvolvemos en el futuro, donde una pléyade de pequeñas y grandes compañías de alto contenido tecnológico pugnan entre ellas por conseguir innovaciones que representen un rendimiento económico durante un tiempo razonable.

### **Comentarios finales**

“El genoma humano ensartado en un chip”, se leía en un titular de portada del New York Times. El artículo comentaba que tres empresas biotecnológicas habían conseguido registrar en un pequeño artefacto del tamaño de la uña la actividad de todos los genes de una muestra de tejido humano.

Cuando se publicó el borrador final de la secuencia de ADN del Homo Sapiens en abril de 2003, muchos afirmaron que esa hilera de 3000 millones de bases Adenina, Timina, Guanina y Citosina encerraba los planos de la vida, el libro de la herencia o el código fuente de la células. Pero a decir verdad, todas esas metáforas resultan engañosas.

El genoma, la información genética que contienen los cromosomas y dirige el desarrollo de un organismo no consiste en un texto estático que se transmite de generación en generación. Antes bien, se trata de una compleja maquinaria bioquímica. Opera en un espacio tridimensional y consta de distintos elementos dinámicos que interaccionan.

En los últimos años, se ha explorado con mayor atención las partes menos evidentes del genoma, con la esperanza de encontrar allí la explicación de fenómenos que contradicen su dogma central: enfermedades de agregación familiar (como la fibromialgia) que aparecen de una manera impredecible o incluso sólo en uno de los dos gemelos idénticos; genes que sin mediar mutación, se activan o desactivan en multitud de patologías.

En cualquier caso, por ahora está claro que los genes no son, en absoluto, la única causa de la fibromialgia. Ni mucho menos explican todo el complejo síndrome de esta patología. Diríamos que los genes parecen necesarios, pero no suficientes para explicar el origen de la fibromialgia, así como la forma tan variable en las que se manifiesta.

Parece razonable afirmar, a la vista de la información de que disponemos, que la fibromialgia, como otras muchas enfermedades, precisa de un perfil genético aún no definido, para su desarrollo, pero que la expresión génica debe venir condicionada de forma muy importante por variables del entorno.

También parece evidente que los polimorfismos de algunos genes implicados en la bioquímica de los neurotransmisores y sus receptores, pueden jugar un papel importante en el desarrollo o mantenimiento del síndrome, siendo muy probable que el avance de la investigación detecte bastantes más de los que actualmente conocemos.

Sería deseable que la investigación no fuese reclamada sólo por el síntoma principal "dolor", sino por otros muy significativos, como por ejemplo el sueño no reparador, la fatiga, el síndrome de piernas inquietas, la disautonomía, etc. Tal vez esto facilitaría la definición de un perfil genotípico.

La proteómica será imprescindible para determinar las influencias del entorno en la expresión de los genes y su correlación con la presentación clínica de la enfermedad.

Por último es previsible que dispongamos en un plazo medio, de las primeras herramientas de cribaje genético para el síndrome de fibromialgia y que de ahí se deriven líneas de investigación más eficaces sobre moléculas diana y tratamientos.

Hace años, grandes compañías internacionales pugnaban entre ellas por conseguir las más estables reglas de cálculo, las maderas menos alterables por la humedad, el calor o el frío y que soportasen el paso de los años. En cuestión de horas, la aparición del chip y de la calculadora electrónica dejó en el olvido estas viejas técnicas que no han vuelto a resurgir jamás. Tal vez el horizonte esté aún lejano, pero sin duda, estamos a las puertas de una nueva medicina.