

## “ Hablemos de Genética, estudios genéticos y las enfermedades Hereditarias de Retina”

La Fundación “Sofia Sees Hope”, (USA) organizó un seminario en torno la importancia de disponer de estudios genéticos en las familias con Enfermedades Hereditarias de la retina (IRD por sus siglas en inglés).

La conductora de la sesión fue Elissa Bass, Directora de Marketing y Comunicación para “Sofia Sees Hope”

**A su lado estaba la Dra. Emily Place** – Consejera Genética y Coordinadora de Estudio de Investigación en Eye and Ear Infirmery Massachusetts.

Este seminario está orientado a todas las personas afectadas por **Amaurosis Congénita de Leber** (LCA) y otras enfermedades hereditarias de retina, a sus familiares y abierto a toda persona interesada en saber qué ocurre en esta comunidad.

**¿Emily, podrías darnos un amplio resumen sobre genética enfocado a aquellas personas que tengan una enfermedad hereditaria de retina?**

Un resumen sobre genética puede ser muy amplio pero podríamos empezar por los **genes**; analizándolos, definiéndose, saber su significado, saber que son las “instructions” y “blueprint” (los que realmente nos cuentan las funciones que desempeñan).

Se estima que tenemos unos 30.000 genes en el cuerpo humano, de los cuales aproximadamente unos 200 han sido identificados por tener un rol específico para que las células de la retina funcionen correctamente.

Toda esta información genética, está organizada en cromosomas, la heredamos de nuestros padres. Esto es parte importante de tener en cuenta cuando pensamos en las condiciones hereditarias de la retina.

Estas condiciones hereditarias de retina pueden surgir debido a una variación genética o cambio en un gen.

Los cambios genéticos, cambian el código genético de algún modo causando que el gen no funcione correctamente en las células retinianas.

Sabemos que estas condiciones hereditarias pueden ser heredadas de formas distintas y así es como pueden aparecer en las familias.

El patrón más común es la herencia recesiva; ambos genes de un par deben ser anormales para causar la enfermedad. Lo que realmente queremos decir es que esta condición es debido al resultado de una variación genética heredada en las dos copias de un gen; una copia heredada por la madre, y otra copia heredada por el padre.

Generalmente en estas condiciones hereditarias recesivas, no suele haber historia familiar o familiares con similares condiciones, y esto es debido a que las personas pueden ser sólo portadoras (portadoras sólo de un gen defectuoso en el par, pero tienen otra copia que pueden compensar). Así los portadores pueden ser asintomáticos, incluso sin saberlo durante varias generaciones, hasta encontrarse con otro portador cuando luego existe la posibilidad de legar el cambio genético.

Otros patrones hereditarios pueden surgir debido a una variación genética en el cromosoma X, también conocido como : x-linked o sex-linked. Es típico en estas condiciones que haya más afectados varones que hembras.

Por último, sabemos que las IRD (Inherited Retinal Disease) también pueden ser heredados por un patrón dominante; la afección genética ocurre cuando se hereda solo una copia de un gen mutado o cambiado; Es típico en estas familias, que múltiples generaciones pueden verse afectadas, aunque no siempre es el caso.

El test genético puede ser muy útil para esclarecer la causa genética, poder explicar cómo surgen en las familias y por consiguiente proveer un diagnóstico definitivo y exponer una valoración a otros miembros de la familia.

**Hace siglos que se habla de genética, ¿pero el conocimiento del mapa genético total de la humanidad ha sido a partir de la época de los 80, verdad?**

Ciertamente, la primera secuencia del genoma humano fue conocida después de los 90 y por lo tanto el entendimiento de la información genética. También continúa evolucionando la información de que los genes pueden asociarse a las enfermedades humanas. Se ha realizado mucho trabajo identificando muchas de las causas genéticas de las condiciones hereditarias en general, aunque

todavía hay mucho por hacer para poder comprender mejor las causas de las condiciones hereditarias e identificar más genes, que sabemos que hoy en día no han sido todos identificados.

**Podrías contarnos sobre la labor del test genético y el papel del terapeuta genético en la vida de un paciente con IRD.**

Como he comentado antes, más de 200 tipos de genes han sido identificados como causantes de las enfermedades hereditarias de retina, como el LCA (Amaurosis Congénita de Leber) que es un tipo de enfermedad hereditaria de retina.

En general, hay algunas excepciones, pero no podemos decir o predecir cuál es la base o razón genética de un individuo con enfermedad retiniana sólo basado con un único examen, es por eso que el test genético es necesario para poder identificar cual de estos 200 genes puede ser la causa. Esta es la regla en las condiciones hereditarias para poder proveer un diagnóstico genético definitivo o específico.

Y los terapeutas están involucrados de múltiples formas durante el proceso donde el paciente o familiar está buscando un diagnóstico genético. Se empieza con una cita familiar para hacer un pre-test y obtener una detallada historia clínica familiar, revisando los diferentes patrones hereditarios y revisando las opciones para el test genético, disponibilidad, cuáles serán los beneficios y las limitaciones de hacerse este test, qué podemos o no aprender del test genético y qué tipo de resultados podemos obtener. También explorar con los pacientes y familiares si es el momento oportuno para realizarse el test, si el paciente está preparado o si hubiera cualquier cosa que tuviera que ser discutida o tratada antes.

Cuando se obtienen los resultados del test genético, el terapeuta revisará los resultados con la familia, que se ha encontrado, si se ha identificado el gen específico causante de la enfermedad o si el test ha salido negativo sin obtener ninguna explicación genética clara, qué tratamiento seguir.

Si se ha encontrado el gen causante, ver qué se va a necesitar para la evaluación de riesgo para los otros miembros de la familia, y ayudar a coordinar a los familiares la realización del test genético y cómo esta información ayudaría para tratamientos y terapias genéticas relacionadas, que es muy importante para nuestro campo. También ver qué terapias se están realizando.

Con los años he visto que se construye una relación duradera con las familias. E incluso a pesar de haber sido identificado el gen después de haberse realizado el test genético, continuamos teniendo estrecha relación, ayudando a como impacta esta información a nivel familiar, si hubiera necesidad de que otras familias necesitarían ser testadas y manteniendo la comunicación para poder informarles sobre potenciales opciones de tratamientos y terapias.

**Es interesante que comentas que los terapeutas tenéis una estrecha y larga relación con los pacientes y familiares a pesar de que os contacten en el inicio del proceso del paciente y luego en principio ya no os necesiten más (por lo que he entendido que has comentado)**

Si, creo que cada clínica y cada terapeuta pueden tener experiencias un poco distintas y para mí es un placer estar involucrada con IRD clínicas donde tenemos una relación a largo plazo con las familias, donde se les puede hacer seguimiento durante el transcurso de sus visitas. Para mí es un gran placer.

**¿Podríamos hablar un poco sobre la mecánica de las pruebas de ADN y los test genéticos? Como sabes, hay todas estas entidades comerciales donde puedes descubrir de dónde provienen tus antepasados, y no es de lo que estamos hablando.**

Se puede encontrar un gran número de diferentes tipos de test genético, pero de lo que realmente estamos hablando aquí es sobre las pruebas de las condiciones hereditarias de retina; un test diagnóstico en un laboratorio clínico titulado, donde analizan específicos grupos de genes que han sido identificados hoy como causantes de las enfermedades hereditarias de retina.

Es distinto a las pruebas directas para consumidores que buscan variantes en relación con la valoración de riesgos para las condiciones complejas genéticas más comunes.

**¿Cómo se realiza el tipo de muestra? ¿Debe realizarse un frotis dentro de la boca por detrás de la mejilla?**

*Las pruebas se realizan proveyendo una muestra de saliva o bien: escupiendo en un tubo; frotando con un cepillo dentro de la boca; o a través de una muestra de sangre. Se ha visto que tanto la muestra sanguínea como la muestra con saliva, se presentan siempre con la misma calidad y cantidad. Así que las muestras de saliva están facilitando las pruebas para los pacientes ya que pueden ser coordinadas a distancia.*

**Durante el transcurso de tu Carrera ¿qué has visto o vivido en el área de las enfermedades hereditarias de retina que te haya animado o desanimado personalmente?**

*Es una buena pregunta que me hace pensar qué ha pasado en estos últimos 10 años.*

*Cuando empecé mi carrera en este sitio, justo empezaban los primeros ensayos clínicos para el RPE65 y hoy en día ya tenemos licencia para terapia génica para este gen.*

*Tenemos muchos más ensayos clínicos que están empezando a explorar terapias génicas para otras formas de enfermedades genéticas y creo que esto es muy animador.*

*También se están explorando, a parte de las terapias génicas, terapias basadas en fármacos y terapias con células madre. Así que es importante que diferentes tipos de intervenciones terapéuticas están siendo investigadas y creo que en algún momento veremos una combinación de estos diferentes tipos de intervenciones y será muy beneficioso para los pacientes.*

*Creo que la parte desalentadora es que los pacientes y familiares sienten que el avance es muy lento, todos siempre deseamos tener las cosas al momento, y que la ciencia podría moverse más rápido. Yo también siento lo mismo.*

**Hay dos cuestiones del proceso de inscripción, que he agrupado juntas porque creo que se reflejan a mucha gente de nuestra comunidad debido a la rareza de todas estas enfermedades, y, como organización de apoyo, muchas veces oímos de los pacientes, que no pueden encontrar el Doctor que pueda ayudarles.**

**Las preguntas son:**

- **¿Cómo puedo hacer que mi hija de 40 años, con LCA y con trasplante de riñón pueda ser examinada cuando su doctor no nos ayuda?**
- **¿Qué le dices a un oftalmólogo que no siempre prescribe un test genético cuando sospechamos de una IRD?**

**La gente que no vive cerca de las zonas urbanas, como Philadelphia, Cincinnati, New York, Boston, San Diego, realmente tienen muchas dificultades en encontrar a alguien que pueda ayudarles en empezar este camino de diagnóstico (diagnostic journey)**

*Realmente aprecio estas preguntas ya que las puedo oír aquí también; cómo podríamos proveer recursos para la comunidad y ayudarles en facilitarles el test genético a los pacientes.*

*Estoy pensando en un área donde vuestra comunidad pueda encontrar proveedores de recursos genéticos, tanto si es un terapeuta genético o médico genetista y que lo puedan encontrar independientemente de su ubicación, tanto en Sistema Hospitalario como en departamento de genética médica o en Clínica.*

*Tanto “National Society of Genetic Counselor” como “American College of medical Genetics”, ambas tienen herramientas de búsqueda en sus websites para poder encontrar profesionales genéticos dependiendo de la ubicación según región.*

*Esta es un área a considerar, facilitar la búsqueda de los profesionales genetistas que faciliten las pruebas.*

*Cada vez hay más “Compañías de Asesoría tele genética” que ofrecen servicios de tele genética, donde puedes tener tu sesión con un terapeuta a través del teléfono o por Webex (videoconferencia). Pueden prescribirse las pruebas genéticas y hacerte el seguimiento cuando se*

*obtengan los resultados del test. Esta es otra forma de poder estar conectado con un genetista profesional si estás alejado de su zona.*

*Respondiendo a la pregunta de que a lo mejor el oftalmólogo no se ve cómodo prescribiendo un test genético, mi consejo es acudir a un terapeuta genético o genetista médico que puedan involucrarse en prescribir el test.*

*Aunque creo que es súper importante que los oftalmólogos reconozcan que el test genético puede ser muy útil para ofrecer un diagnóstico. Hay muchos terapeutas genéticos que pueden proveerles ayuda con estos temas técnicos, con los resultados obtenidos de las pruebas genéticas, y posibles opciones después de obtener los resultados de las pruebas genéticas.*

*Recordarles a los oftalmólogos que a lo mejor no se sienten cómodos en prescribir el test genético, de que sus pacientes tendrán apoyo después de la realización del test; explicándoles los resultados y contándoles los posibles programas.*

### **¿Necesitas una prescripción médica para pedir un test genético?**

#### **¿No puedes hacerlo por tu cuenta, verdad?**

Correcto, estos test genéticos tienen que ser prescritos por un médico; ya sea un oftalmólogo, médico de familia, genetista o terapeuta genético.

#### **Tengo una pregunta muy específica de un gen:**

**Con un cierto gen con una parte recesiva CEP290 y sin la segunda marca genética encontrada en la secuencia X-O-M-E, ¿puede uno ser todavía diagnosticado clínicamente con LCA?**

**Pero antes me gustaría que pudieras hablar un poco sobre cómo pueden encajar los familiares, las mamás, los papás, con toda la jerga médica, ya que es todo muy técnico, información biológica muy específica, cuando están examinando a su hijo con disminución visual, ya que puede ser muchas veces muy avasallador para los familiares descubrir y entender qué está pasando con su hijo.**

Sobre la pregunta sobre la variante del CEP290, los resultados obtenidos en las pruebas son difíciles ya que muchas de estas pruebas son muy amplias y con muchas variaciones genéticas diferentes que pueden ser devueltas, a veces no encontramos una clara explicación genética, aunque creamos tener una respuesta que pensemos podría ser la base para una explicación.

Si supongo, pensamos en empezar con LCA como un diagnóstico clínico, al haber observado ciertos síntomas en su evaluación clínica, aquí el test genético está para ayudarnos en saber la base de su gen, pero sabemos que aproximadamente en el 30% de pacientes no encontramos una clara explicación genética cuando hacemos un test completo o secuencia exoma.

Contestando a la pregunta, puede que las pruebas no identifiquen una explicación específica genética pero nosotros seguimos pensando que posiblemente si la haya, y en el caso de esta familia habiendo identificado 1 sola variación genética con el gen CEP290 pero sin encontrar la segunda, sabemos que el gen CEP290 está asociada con una forma recesiva de enfermedad, por lo tanto a la hora de confirmar un diagnóstico del septum se debería identificar dos mutaciones, y al solo encontrar uno, bajo mi punto de vista, podría ser una pista de cómo es la base del gen. Esto estaría mostrándonos las limitaciones de nuestra tecnología a día de hoy, y que probablemente podría haber más pruebas que pudieran realizarse para testar el gen CEP290 y poder encontrar así la segunda mutación y confirmarse la base del diagnóstico genético del paciente.

Esto nos resalta algunas de las limitaciones que tenemos con las pruebas, demuestra que a veces no somos capaces de demostrar una clara explicación genética y que podrían hacerse más pruebas para llegar al diagnóstico.

**Adivino que, aunque habiendo un tratamiento para una variación específica de CEP290, no quiere decir que haya un tratamiento para cada variación de CEP290...**

Correcto, cuando buscamos las terapias relacionadas al gen tenemos que pensar sobre si esta terapia está relacionada para el gen en general sin importar el tipo de mutación, o si el tratamiento es específico para la específica mutación o región donde está la mutación.

**¿Y esto se puede ver actualmente en la investigación y en los ensayos clínicos, verdad?**

Si.

Esta es otra pieza importante del seguimiento.

El asesoramiento y orientación para identificar e informar de las terapias de hoy en día y saber su progreso.

## **Q/A: Preguntas y Respuestas**

---



**1. Me gustaría saber la diferencia entre un resultado negativo y un resultado no concluyente.**

Creo que cada laboratorio puede ofrecer los informes un poco distintos;

Un resultado negativo significa que no han sido identificadas variaciones genéticas a través de las pruebas como base de explicación genética.

Y un resultado no concluyente, puede sugerir que puede haber variantes identificadas en un gen o dos pero que el laboratorio no tiene suficientes datos e información actualmente para poder clasificar estas variantes como las causantes de la enfermedad, pero tampoco las puede descartar como no causantes de la enfermedad.

En resultados no concluyentes, a veces se pide realizar pruebas adicionales a otros miembros de la familia para poder resolver el significado de estas variantes, o lleva más tiempo en poder clasificarlas, hasta tener más conocimiento genético.

Es importante tener un terapeuta genético ya que será el que analizará los resultados de las pruebas, dará las recomendaciones, comentará los próximos pasos y organizará a los miembros de la familia si el laboratorio está dispuesto a hacerles el test, porque creen que les puede dar la explicación de esa variante siendo la pieza evidente para poder clasificarla versus esperar a ampliar el conocimiento genético y tener que esperar más tiempo.

También es importante mantener la relación con tu terapeuta, con un resultado negativo o no concluyente, para poder estar al día sobre novedades en los conocimientos genéticos y posibilidad de nuevas clasificaciones en las variantes.

**¿Se están mejorando continuamente las pruebas genéticas?**

Si, lo hacen. A medida que nuevos genes van siendo identificados o la tecnología cambia, más completos llegan a ser las pruebas disponibles. Sobre todo para las familias que han obtenido un resultado negativo, sería apropiado poder realizarse más pruebas en el futuro ya que habrá más conocimiento en genética y más cambios en las pruebas.

**2. En la secuenciación del genoma en una enfermedad mosaica, “una célula no representa todas las células”. ¿Cuánto de importante es secuenciar diferentes tipos de células? ¿Porque en algunos patrones de mosaico, células somáticas se reparan ellas mismas espontáneamente sin una intervención externa? ¿Te has encontrado con alguno de estos casos?**



Una enfermedad mosaica significa que una variación no se encuentra en todos los diferentes tipos de células.

Como he dicho, nuestra información genética se encuentra en cada célula de nuestro cuerpo, y a veces alguna variación puede sólo encontrarse en ciertas células específicas. Cuando hacemos test genético para estas distrofias hereditarias de la retina, cogemos una muestra de saliva o de sangre pensando que este tipo de célula será la célula representante del tipo de célula encontrada en la retina, y pensamos en esto como cambios hereditarios, por lo tanto, se espera que estén presentes en todas los tipos de células.

Pero tenemos que tener en cuenta, que a lo mejor hay cambios ausentes o que no estamos viendo.

**3. Tengo curiosidad en saber si se sabe si se diagnostican a menudo erróneamente las IRDs versus hace 5 o 10 años atrás. ¿Hay alguna probabilidad de diagnosticar erróneamente con el test genético?**

No sé si hay números concretos, pero creo que hay menos pacientes mal diagnosticados hoy en día que hace 5 o 10 años atrás, ya que tenemos más conocimientos sobre las condiciones hereditarias. Y yendo a la cuestión, con la observación clínica hemos visto que el diagnóstico clínico a veces no es del todo correcto como creemos debería ser ya que usamos los síntomas para ayudar a crear este diagnóstico y al final el gen es el que nos da la información más útil para definir la condición.

**4. ¿Cómo se sienten los pacientes y familias a la hora de realizar los registros? ¿Los conocen y entienden para qué son?**

**¿Qué opinas tú de estos registros?**

**¿Crees importante que los pacientes se registren?**

En mi experiencia clínica, los pacientes que hemos vistos son muy comprensivos con los registros y muchos incluso aprecian estar involucrados en estos registros ya que contribuyen con la ciencia y también tienen oportunidad de estar informados sobre las oportunidades de investigación que se llevan a cabo.

Yo también estoy de acuerdo y les explico a los pacientes que es una opción disponible, si quieren aprender pueden obtener más información sobre el registro y si quieren participar se les ayuda y se les facilita el proceso.

**5. ¿Qué tipo de relación hay entre terapeutas genéticos, investigadores y compañías que realizan los ensayos clínicos?**

Los terapeutas genéticos pueden estar más involucrados en ensayos clínicos y en mi escenario, yo trabajo más cerca de los laboratorios científicos para poder identificar el gen enfermo y poder así intentar ayudar a identificar nuevas causas genéticas. Mientras que los terapeutas pueden estar trabajando con las compañías que desarrollan estos tratamientos y ayudando a las asociaciones de pacientes, identificando pacientes y ofreciéndoles oportunidades.

**6. ¿Podrías hablar un poco más sobre el progreso de investigación de RPGRIP1?**

Hay investigaciones para intentar desarrollar una terapia génica para el gen RPGRIP1, y hay compañías que están haciendo avanzar ensayos clínicos para crear la terapia génica.

**7. ¿Para un paciente con un diagnóstico genético, es desafiante averiguar los posibles tratamientos y saber qué ocurre en el campo de investigación?**

Si. Y para nosotros como comunidad estar al tanto de lo que se está llevando a cabo en la investigación y cuáles son los genes relacionados con las diferentes investigaciones también es un desafío.

Creo que hay una gran necesidad de crear un tipo de panel, base de datos o una forma de poder rastrear que se está llevando a cabo con cada gen.

**8. El test genético de mi hija diagnosticó que tenía de novo autosomal dominante mutación CRX. ¿Hay alguna razón por la que los padres deberían hacerse un test genético?**

Usamos el término novo como una nueva variación genética, significando que esta variación surge sin tener que ser heredada por sus padres. Aquí la importancia de los padres para hacerse el test genético es para confirmar esto, así que podría ser útil para entender y evaluar los potenciales riesgos para los otros miembros de la familia.

**9. Recomiendan hacer un test genético específico para el tipo de enfermedad o prescribirías el genoma y panel completo para todos los pacientes?**

Se pueden realizar diferentes tipos de test genético. Mi punto de vista es hacer un test de IRD completo para cualquier paciente con cualquier diagnóstico de cualquier enfermedad hereditaria retiniana.

Hemos visto que hay múltiples entidades comerciales que ofrecen panel solo para RP o Conrad distrofia, o distrofia macular, y con la experiencia hemos ido aprendiendo que no somos tan buenos en identificar la base genética. Es por eso que el panel completo es muy importante porque si no podríamos fallar el gen si sólo miráramos un número específico de genes. Siempre prescribiría y haría un test completo para las pruebas genéticas de las enfermedades hereditarias de retina.

**10. ¿Qué le dirías a un oftalmólogo con un paciente que tuvo un resultado no concluyente hace unos años? ¿Debería volver a pedirle al paciente que volviera a hacerse el test genético?**

Creo que sería una muy buena oportunidad de reactivar el tema con el médico y paciente. Se podría ir al mismo laboratorio que se hizo el test anterior y comentar que algo ha cambiado, hay mucha más información que ayuda a redefinir variantes que fueron identificadas, sabemos más cosas que las que sabíamos antes. Hace unos años las pruebas eran más limitadas, sólo eran testados unos pocos genes y ahora el paciente puede realmente beneficiarse si se realiza un test más completo.

Es siempre una relación a dos bandas, médico/terapeuta – paciente, por esto es muy importante siempre mantener una estrecha relación.

**Emily, si tuvieras que dejarnos con un trozo de inspiración, ¿qué sería?**

Ha cambiado mucho, durante los últimos años, la accesibilidad al test genético para enfermedades hereditarias y ojalá, aunque ahora está más al alcance de los pacientes que ha estado en el pasado, diría que es realmente el momento de trabajar para poder obtener un diagnóstico genético; haciéndote el test genético, o repitiéndolo (si salió no concluyente años atrás).

Ahora existen muchos recursos disponibles y muchas personas como yo disponibles para ayudaros a facilitaros el test o poneros en contacto con el correcto profesional genético que os ayudará facilitaros el test.

Traducción realizada por **Isabel Faixó**, óptica –optometrista para la **Asociación Acción Visión España**.