



OPINION

Madre Genética

Enrique Daniel Austin-Ward^{1,2,3} 

1) Instituto de Investigación Científica Avanzada y Servicios de Alta Tecnología - INDICASAT; 2) Hospital Pacifica Salud; 3) Instituto de Genética Médica y Genómica, Caja de Seguro Social, Panamá, Rep. de Panamá.

Recibido: 12 de diciembre de 2023 / Aceptada: 12 de diciembre de 2023 / Publicado: 31 de diciembre de 2023.

© Autor(es) 2024. Artículo publicado en acceso abierto.



Resumen

Mientras pensaba en cómo escribir este breve artículo, buscaba la secuencia de argumentos más adecuada para abrirme camino hacia la justificación y la aceptación en las conciencias, pero acabé decidiendo ir al grano y decir simplemente: "todo parte de la Genética". Y, "la Genética está en el punto de partida de toda práctica clínica inteligente y razonada" ... o, al menos, debería estarlo. Y estoy convencido de que así será. Aunque no se trata de una necesidad de afirmación y autoconvencimiento, y una afirmación de este calibre pudiera, en un principio, estar fuera de lugar por su posible egocentrismo y aparente falta de humildad, nada más lejos de nuestra verdadera intención. El propósito de este trabajo es demostrar que asistimos, desde hace ya un par de décadas, a un ineludible y urgente cambio de paradigma en la comprensión del equilibrio salud-enfermedad, y que no se trata de una afirmación arbitraria, sino que está basada en la sólida lógica de la literatura y la evidencia científica. Por lo tanto, este cambio de paradigma requiere una atención especial para que los cambios en la comprensión del origen de las enfermedades se produzcan de manera más eficaz, ya que sabemos que la ciencia moderna avanza rápidamente, poniendo a prueba nuestra capacidad para adaptarnos rápidamente a todos estos cambios. Junto a los cambios técnicos, que son los más fáciles de percibir, están los cambios en los paradigmas o modelos de pensamiento, que suelen producirse de forma más silenciosa y requieren cambios en las estructuras y modelos de atención sanitaria que son más difíciles de implantar, debido a la complejidad de la vida cotidiana y a la necesidad de reeducación. Esto significa que se requieren cambios en los hábitos y en las formas de pensar.

Mientras pensaba sobre cómo escribir este breve artículo, buscaba la más adecuada secuencia de argumentos para abrirme paso a la justificación y la aceptación en las conciencias, pero terminé decidiendo ir al grano y simplemente decir: "todo inicia desde la Genética". Y, "la Genética está en el punto de partida de toda práctica clínica inteligente y bien razonada" ... o al menos, debería estarlo. Y estoy convencido que va a estarlo con toda certeza.

A pesar de que esta no es una necesidad de afirmación y auto-

convencimiento, y que una afirmación de este calibre pudiese en principio sentar mal por su posible tinte egocentrista y aparente falta de humildad, nada está más lejos de nuestra real intención.

El propósito de este escrito es hacer ver que estamos, desde un par de décadas, asistiendo a un cambio de paradigma ineludible y urgente en la comprensión del balance salud-enfermedad, y que ésta no es una afirmación arbitraria, sino que está basada en la lógica robusta de la literatura y evidencia científica. Por lo tanto, este cambio de paradigma requiere especial atención para que los cambios en la comprensión del origen de las enfermedades se produzcan con mayor eficacia ya sabemos que la ciencia moderna avanza aceleradamente poniendo a prueba nuestra capacidad de adaptación rápida a todos estos cambios.

Junto a los cambios en la técnica, que son los más fáciles de percibir, se van sucediendo cambios en los paradigmas o modelos de pensamiento, que muchas veces ocurren de manera más silenciosa y que demandan cambios en las estructuras y modelos de atención en salud que son más difíciles de implementar, debido a la complejidad de la vida cotidiana, y la necesidad de reeducación. Esto quiere decir que se requiere de cambio en los costumbres y en la forma de pensar.

Autor corresponsal

Enrique D Austin Ward

Email

austin_ward@yahoo.com

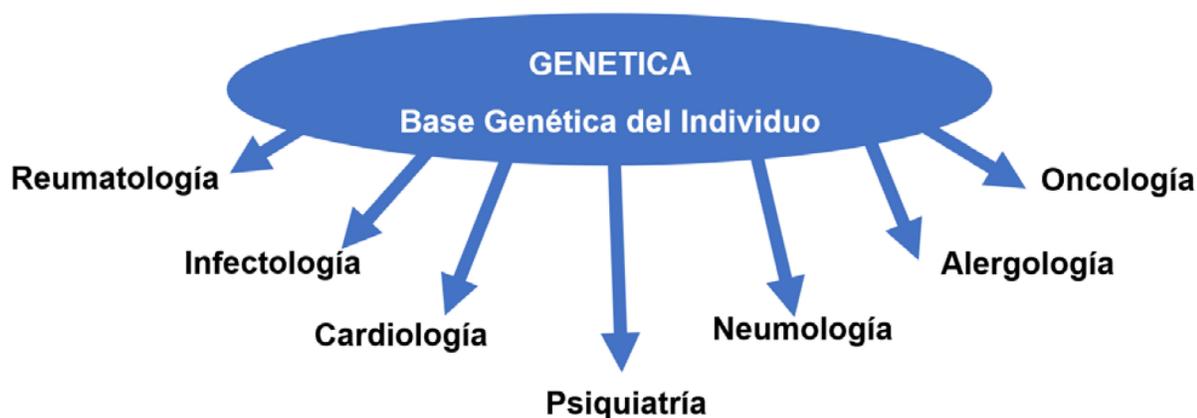
Palabras clave: genética, paradigma salud-enfermedad, cambios en los modelos de atención sanitaria.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que no tienen intereses contrapuestos y han obtenido el consentimiento informado de los pacientes. Este trabajo fue aprobado por el comité ético institucional.

Financiamiento: Los autores declaran que no han recibido financiación externa asociada a este trabajo.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo la licencia Creative Commons Attribution 4.0 International License.

DOI: 10.37980/im.journal.ggcl.20232288

Figura 1. Representación gráfica de la influencia de la genética en las Especialidades Médicas.

También sabemos que el ser humano es un “animal de costumbres”. Cambiarlas no es tan fácil, ya que, aun cuando se produzca este “darse cuenta” de que un análisis lo más científico posible de los mecanismos de salud-enfermedad debiese partir justamente del conocimiento de la base genética y molecular individual, no se logra acoplar e internalizar esta forma de análisis a nuestros procesos de pensamiento aunque percibamos que estos son ya obsoletos, debido a “la fuerza de la costumbre”. Por más que lo deseemos, muchas veces falta claridad sobre qué cambios implementar que rindan frutos como los deseados para estar a la vanguardia sobre bases firmes y que ameriten la evolución de los esquemas de funcionamiento previo. Pero lo antiguo debe dar paso a lo nuevo y así debemos estar dispuestos al desapego o al “borrón y cuenta nueva”, dispuestos a barrer con lo que este puesto sobre la mesa y... partir de cero.

Un ejemplo claro de esta situación está relacionado con el rol de la Genética en la actividad clínica cotidiana, el cual se va orientando hacia la visión de un futuro cercano en prácticas como la Medicina Traslacional, la Medicina de Precisión y los procesos de autocuidado guiados por la Inteligencia Artificial.

La Medicina Traslacional (MT) se puede definir como la aplicación interdisciplinaria de la investigación biomédica para la mejora de la salud de los pacientes y de la sociedad [1]. Por otro lado, la Medicina de Precisión (MP) consiste en identificar qué enfoques/tratamientos serán efectivos para qué pacientes según el grupo al que pertenecen en función de factores genéticos. El objetivo general de la MP es ofrecer a los pacientes un tratamiento adaptado a sus características biológicas y clínicas de forma individualizada. La noción de Medicina de Precisión sigue centrada en el uso de

grandes volúmenes de datos (por ejemplo, genómica, transcriptómica, epigenómica, proteómica, metabolómica y farmacogenómica) y para fines y aplicaciones centrados en el individuo [2].

En ese contexto de grandes volúmenes de información, la Inteligencia Artificial (IA) acompaña el momento histórico para servir de soporte para esta circunstancia. La IA es una rama amplia de la informática que se ocupa de la construcción de máquinas inteligentes capaces de realizar tareas que normalmente requieren inteligencia humana, y que esta no puede manejar con facilidad por su volumen y complejidad. Aunque no se prevé la inminente sustitución de los médicos por estos sistemas, la Inteligencia Artificial también puede ayudar a los pacientes con la atención de seguimiento y la disponibilidad de alternativas a los medicamentos recetados [3].

No es fácil cambiar el “chip” o la programación funcional de una Ciencia Médica basada en sólidos baluartes de siglos de práctica clínica llevados adelante de forma excepcional por los médicos en su rol representado por innumerables personalidades del ambiente clínico, y en general por los profesionales de la Medicina que han puesto desde siempre todo su talento y sus mejores dotes de observación, deducción y decisiones en pro de la salud y bienestar de los enfermos.

Aunque la figura de este clínico con dotes invaluable, rigurosamente formado y pulido por años de experiencia, pudiésemos anticipar que jamás desaparecerá porque es parte esencial de lo que es la Medicina. Sí es conveniente que nos demos cuenta de que estamos asistiendo a este cambio paradigmático, donde la Genética juega un rol básico en esa práctica cotidiana y donde se perci-

be cada día más en la necesidad de ella que tienen los clínicos en general para ejercer su criterio médico y su toma de decisiones, al requerir de información genética y molecular para llevar a cabo un manejo adecuado y actualizado de sus pacientes.

Esto realmente tiene que ver con la forma en que se ha dado la evolución de la Genética como Ciencia y la integración de sus avances en la práctica médica, al ser redescubiertos los trabajos de Mendel apenas a principios del siglo XX por parte de Hugo de Vries, Carl Correns y Erich von Tschermak [4].

Todo parte de la Genética

Cada vez es más claro que el individuo es básicamente, y sin ser reduccionista, información genética que se va expresando y modulando por el medio ambiente en que se encuentra inmerso. En ese contexto, lo que desarrolla el individuo como "proceso de enfermedad" en las circunstancias de condiciones intrínsecas o sobre la forma en que el organismo responde tanto a condiciones extrínsecas o intrínsecas y que constituyen una entidad clínica definida, tiene una base fisiopatológica relacionada con el perfil genético del individuo, ya sea por cómo evoluciona el trastorno per se o por los mecanismos a nivel molecular que forman parte del propio individuo y que resultan en expresiones muchas veces únicas de las manifestaciones clínicas y de cómo el organismo se defiende o responde ante una condición en particular.

Mucho de lo que hacía de la Medicina un arte (aunque en mi concepto, nunca dejará de serlo), donde las intervenciones se basaban en una delicada intuición, en parte talento personal, y parte

producto de la experiencia, que al final siempre terminaba siendo empírica por el tema de las individualidades únicas e irrepetibles, ahora no tiene por qué partir de conjeturas subjetivas.

Los conceptos de "idiopático", "idiosincrático" y "al azar" por ejemplo, al enfrentarnos a la clínica del paciente y que hacían más bien alusión a nuestra ignorancia de información de aspectos individuales hasta hace un tiempo imposibles de determinar, se van desvaneciendo ante la magnitud de información disponible, la cual quita el velo sobre ese abismo desconocido que era "lo individual" y que está determinado por su base genética y su constitución molecular.

Las especialidades médicas tienen mucho por avanzar y por aportar en la lucha contra las enfermedades si pueden partir de la base sólida del conocimiento de las individualidades que provee la información genética y todas las demás áreas que incluye la multiómica, tales como la genómica funcional, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica y la "interactómica".

Entonces, La Genética, la cual partió como la Cenicienta entre las ramas de la Biología y de las Especialidades Médicas, aún ignorada, desconocidas o considerada como "cosas raras", ha resultado ser el epicentro de la mayoría de los fenómenos clínicos que enfrenta la práctica médica moderna. Negarlo esta realidad es darle la espalda a la realidad de forma obstinada, negación que el futuro lentamente se encargará de desestimar.

REFERENCIAS

- [1] Liu Y, Jesus AA, Marrero B, Yang D, Ramsey SE, Sanchez GAM, Tenbrock K, Wittkowski H, Jones OY, Kuehn HS, Lee CR, DiMattia MA, Cowen EW, Gonzalez B, Palmer I, DiGiovanna JJ, Biancotto A, Kim H, Tsai WL, Trier AM, Huang Y, Stone DL, Hill S, Kim HJ, St Hilaire C, Gurprasad S, Plass N, Chapelle D, Horkayne-Szakaly I, Foell D, Barysenka A, Candotti F, Holland SM, Hughes JD, Mehmet H, Issekutz AC, Raffeld M, McElwee J, Fontana JR, Minniti CP, Moir S, Kastner DL, Gadina M, Steven AC, Wingfield PT, Brooks SR, Rosenzweig SD, Fleisher TA, Deng Z, Boehm M, Paller AS, Goldbach-Mansky R. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Aug 7;371(6):507-518. doi: 10.1056/NEJMoa1312625. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25029335; PMCID: PMC4174543
- [2] Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC, Goudin N, Frémond ML, Nitschke P, Molina TJ, Blanche S, Picard C, Rice GI, Crow YJ, Manel N, Fischer A, Bader-Meunier B, Rieux-Laucat F. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest.* 2014 Dec;124(12):5516-20. doi: 10.1172/JCI79100. Epub 2014 Nov 17. PMID: 25401470; PMCID: PMC4348945.

- [3] Suckale, J., Sim, R.B. and Dodds, A.W. (2005), Evolution of innate immune systems. *Biochem. Mol. Biol. Educ.*, 33: 177-183. <https://doi.org/10.1002/bmb.2005.494033032466>.
- [4] Diamond, M.S., Kanneganti, TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 23, 165–176 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>
- [5] Medzhitov, R, Janeway, C. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000; 343:338-344
- [6] Handly LN, Yao J, Wollman R. Signal Transduction at the Single-Cell Level: Approaches to Study the Dynamic Nature of Signaling Networks. *J Mol Biol.* 2016 Sep 25;428(19):3669-82. doi: 10.1016/j.jmb.2016.07.009. Epub 2016 Jul 16. PMID: 27430597; PMCID: PMC5023475.
- [7] STING1 stimulator of interferon response cGAMP interactor 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [citado el 26 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/340061>
- [8] Zhang S, Zheng R, Pan Y, Sun H. Potential Therapeutic Value of the STING Inhibitors. *Molecules.* 2023 Mar 31;28(7):3127. doi: 10.3390/molecules28073127. PMID: 37049889; PMCID: PMC10096477.
- [9] Mair B, Konopka T, Kerzendorfer C, Sleiman K, Salic S, et al. (2016) Gain- and Loss-of-Function Mutations in the Breast Cancer Gene GATA3 Result in Differential Drug Sensitivity. *PLOS Genetics* 12(9): e1006279. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006279>
- [10] d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. *Front Pediatr.* 2021 Mar 31;9:631329. doi: 10.3389/fped.2021.631329. PMID: 33869112; PMCID: PMC8044321.
- [11] Entry search - OMIM 615934 - OMIM [Internet]. Omim.org. [citado el 26 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.omim.org/search?search=615934>
- [12] Elvan Tokgun P, Karagenc N, Karasu U, Tokgun O, Turel S, Demiray A, et al. Treatment of STING-associated vasculopathy with onset in infancy in patients carrying a novel mutation in the TMEM173 gene with the JAK3-inhibitor tofacitinib. *Arch Rheumatol* 2023;38(3):461-467.
- [13] Wang Y, Wang F, Zhang X. STING-associated vasculopathy with onset in infancy: a familial case series report and literature review. *Ann Transl Med* 2021;9(2):176. doi: 10.21037/atm-20-
- [14] Li W, Wang W, Wang W, Zhong L, Gou L, Wang C, Ma J, Quan M, Jian S, Tang X, Zhang Y, Wang L, Ma M, Song H. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Type I Interferonopathies: A Case Series From a Single Center in China. *Front Immunol.* 2022 Mar 28;13:825367. doi: 10.3389/fimmu.2022.825367. PMID: 35418997; PMCID: PMC8995420.
- [15] Ganeva M, Petrova G, Mihailova S, Gesheva N, Nedevska M, Boyadzhiev M, Shivachev P, Stefanov S (2022) STING-associated vasculopathy with onset in infancy: the first case in Bulgaria and review of the literature, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 36:1, 773-781, DOI: 10.1080/13102818.2022.2112909
- [16] Fathy M, Saad Eldin SM, Naseem M, Dandekar T, Othman EM. Cytokinins: Wide-Spread Signaling Hormones from Plants to Humans with High Medical Potential. *Nutrients.* 2022 Apr 2;14(7):1495. doi: 10.3390/nu14071495. PMID: 35406107; PMCID: PMC9003334.
- [17] Zhang J, Zhang L, Chen Y, Fang X, Li B and Mo C (2023) The role of cGAS-STING signaling in pulmonary fibrosis and its therapeutic potential. *Front. Immunol.* 14:1273248. doi: 10.3389/fimmu.2023.1273248