EDUCACIÓN EN GENÉTICA Y GENÓMICA EN MEDICINA ¿POR QUÉ, QUÉ Y CÓMO?[a]

Dra. M. Gabriela Repetto Lisboa[b]
Académica de Número

EDUCATION IN GENETICS AND GENOMICS IN MEDICINE-WHY, WHAT AND HOW?

Abstract

Genetics and Genomics play an important role as determinants of health and disease. This century has seen significant technological advances, such as massive genome sequencing, which have led to a better understanding of mechanisms, risk factors, prevention, and therapies. However, the implementation of these developments in clinical practice and health systems is very heterogeneous worldwide, resulting in increasing global gaps. The recent report by the World Health Organization's Scientific Council, titled "Accelerating Access to Genomics for Global Health," calls on Member States to advance this implementation equitably. A key aspect for this purpose is the training and education of health professionals. This article summarizes international proposals and results, as well as an analysis of the situation of medical careers in Chile, some local experiences, and a call for national and international collaboration on this issue, benefiting individual and population health.

Keywords: Human; Genetics; Genomics; Global Health; World Health Organization.

Resumen

La Genética y la Genómica tienen un rol importante como determinantes de salud y enfermedad. Este siglo ha visto grandes avances tecnológicos, como la secuenciación masiva del genoma, que han llevado a una mejor comprensión de mecanismos, factores de riesgo, prevención y terapias. Sin embargo, la implementación de estos desarrollos en la práctica clínica y en los sistemas de

[a] Conferencia pronunciada en sesión ordinaria de la Academia Chilena de Medicina, realizada el 4 de diciembre de 2024.

[b] Profesora titular. Programa de Enfermedades Poco Frecuentes Centro de Genética y Genómica Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina. Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo Santiago, Chile. Email. grepetto@udd.cl

salud es muy heterogénea en el mundo. Esto ha generado un aumento de brechas globales. El reciente reporte del Consejo Científico de la Organización Mundial de la Salud, titulado "Acelerando el acceso a la genómica para salud. global" hace un llamado a los Estados Miembros a avanzar en dicha implementación de manera equitativa. Un aspecto clave para este propósito es la formación y educación de los profesionales de salud. Este articulo resume propuestas y resultados internacionales, así como un análisis de situación de las carreras de Medicina en Chile, algunas experiencias locales y un llamado a la colaboración nacional e internacional en el tema, en beneficio de la salud individual y poblacional.

Palabras clave: Seres humanos; Genética; Genoma; Salud global; Organización Mundial de la Salud.

I. ¿POR QUÉ?

El rol de la genética en salud

La genética es la ciencia que estudia la variación, la diferencia de los caracteres biológicos de las especies distintas y cómo estos se heredan a la descendencia. También se utiliza una definición más técnica, que es el estudio de uno o unos pocos genes con relación a alguna característica, ya sea normal o patológica. Genómica, por otra parte, se refiere al conjunto de la información genética[1].

¿Debemos los profesionales de salud saber genética y de sus aplicaciones en salud? ¿O esta es un área clínica que debiera estar concentrada en el ámbito de una subespecialidad? Los determinantes de salud y enfermedad incluyen determinantes sociales, estilos de vida y determinantes biológicos. Y es en estos últimos donde se centra la genética, pero no de manera aislada, sino de interacción con todos estos factores.

¿Cuál es el impacto de variación genética en salud humana, a lo largos del curso vital? La tasa de abortos espontáneos, sobre todo en el primer trimestre, es alrededor de 30%. Y alrededor de la mitad de eso se debe a alteraciones en los cromosomas, usualmente, numéricas y que suceden como eventos esporádicos. Esto implica que las alteraciones cromosómicas son una de las principales causas de letalidad para la especie humana, si lo consideramos desde el momento de la concepción. Luego, 2 o 3% de los recién nacidos vivos tienen alguna anomalía congénita mayor y cada vez reconocemos más la etiología de estos, más de la mitad de ellos hoy en día tienen una etiología genética identificable. A largo del desarrollo, en la infancia y la edad pediátrica, la mayoría de los casos de hipoacusia, ceguera, discapacidad intelectual, tienen etiología genética. Y las enfermedades comunes del adulto, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer, depresión, también tienen componentes genéticos en su etiología, en lo que se conoce como el modelo multifactorial de enfermedad[2]. Así, se puede considerar que la mayoría de las enfermedades se puede ubicar en un gradiente entre condiciones que tienen una causa, fundamentalmente genética a otras condiciones de causa, fundamentalmente ambiental (Figura 1).

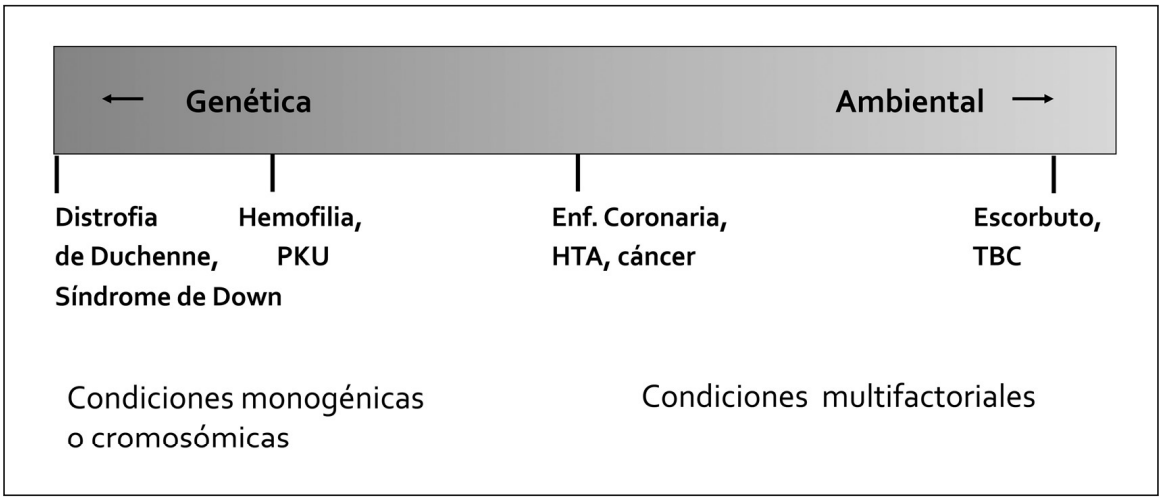


Figura 1. Causas de enfermedades humanas. PKU = Fenilcetonuria; HTA = Hipertensión arterial; TBC = Tuberculosis.

Por ejemplo, una variante patogénica el gen DMD que codifica para la proteína distrofina causa la distrofia muscular de Duchenne; la presencia de un cromosoma 21 extra causa síndrome de Down. Por otra parte, hay condiciones como las infecciosas y nutricionales que son fundamentalmente ambientales, aunque la genética del hospedero también tiene un rol en el riesgo y las manifestaciones. La mayoría de las condiciones están en algún lugar intermedio de este gradiente. Por ejemplo, la hemofilia y fenilcetonuria (PKU) son enfermedades monogénicas, pero sus manifestaciones clínicas dependen de factores ambientales, como algún trauma o la exposición a cantidades excesivas del aminoácido fenilalanina. Esto implica que, además de mejorar las herramientas para influir en el componente genético de estas enfermedades, la modificación el factor ambiental tiene un tiene un impacto. En este ejemplo, la dieta con cantidades específicas de fenilalanina previene la discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista en PKU. La mayoría de las enfermedades crónicas no transmisibles de la etapa adulta son de causa multifactorial, es decir, fruto de interacciones de causas biológicas (genéticas entre ellas), ambientales, estilos de vida y azar.

En las últimas dos décadas, hemos tenido un enorme avance en conocimiento de factores genéticos de enfermedad. Un ejemplo de esto es la secuenciación masiva de ADN y ARN, que ha producido un volumen sin precedentes de información sobre variación genética en salud y enfermedad[3,4]. Esto ha generado una enorme reducción de costos, que hacen que los exámenes de laboratorio genético sean más accesibles e implementables en los sistemas de salud. Otros ejemplos incluyen desarrollos preventivos y terapéuticos crecientemente han ido incorporando conocimiento desde la genética. Ejemplos incluyen los puntajes poligénicos o *polygenic scores* (PGS) (antes *polygenic risk scores* o PRS) que permiten estimar el riesgo de enfermedad multifactorial, basado en

efecto de múltiples variantes genéticas de un individuo[5,6], o de nuevas estrategias terapéuticas para tratamiento de hipercolesterolemia, como son los inhibidores de PCSK9[7]. Además, hay mayor conocimiento y conciencia en la población general sobre el rol de la genética. Estos cambios han llevado a un incremento de uso y demanda de servicios genéticos en la salud. En Chile, por ejemplo, el reglamento de la Ley de Cáncer señala que las personas con sospecha de cáncer hereditario tienen derecho a tener acceso a asesoramiento genético y a *tests* genéticos hasta familiares de primer grado[8]. Es decir, el acceso a ciertas prestaciones de genética es ya un derecho en Chile.

El reconocimiento de la genética y genómica en salud global

En el año 2021, el director general de la Organización de la Salud formó el Consejo Científico de la OMS, con un grupo de 10 científicos con liderazgo mundial. El rol de este Consejo es asesorar al director general en asuntos científicos de alta prioridad y en aspectos de ciencia y tecnología que tengan impacto en salud global[9]. La primera publicación del Comité Científico se llama "Acelerando el acceso a la genómica para salud global: promoción, implementación, colaboración, y los aspectos éticos, legales y sociales"[10], es decir, es un reconocimiento explícito sobre la importancia de avanzar en implementación en salud a nivel global. En su introducción, los autores señalan que "estamos convencidos que los usos actuales y futuros de las tecnologías genómicas son críticas para mejorar la salud y la vida de las personas en todas partes del mundo, independiente de su estado económico". El documento reconoce una serie de barreras en implementación, pero consideran que son subsanables. Una de dichas barreras es la educación de profesionales de salud y llama a los estados miembros y a las instituciones académicas a integrar la genómica en los programas educativos de pre y posgrado para profesionales de salud.

II. ¿QUÉ Y CÓMO?

La formación en genética y genómica para los profesionales de salud

¿Cómo convertimos los conocimientos en genética y genómica, en habilidades clínicas que impacten favorablemente la salud de los pacientes y las comunidades? Este es uno de nuestros roles como educadores. ¿Cómo logramos que el rol de la genética clínica, inicialmente enfocada en el ámbito pediátrico o perinatal, se amplíe a lo largo del curso vital? La necesidad de generalizar conocimientos y habilidades en genética y genómica, no solamente para los genetistas, sino que una mirada mucho más amplia de los profesionales de salud es necesaria desde la educación en pregrado. Así como la fisiología y la fisiopatología son herramientas transversales para la compresión de las enfermedades, creemos que la genética también debiera tener este rol transversal en la práctica de la medicina: que los futuros profesionales puedan comprender y tener ha-

bilidades pertinentes para la práctica en su área y que los genetistas estemos reservados para situaciones más complejas.

Un ejemplo transversal concreto: "La historia familiar es el primer *test* genético". Varios estudios han mostrado la agregación familiar de la mayoría de las enfermedades comunes no transmisibles[11]. Esa agregación familiar puede deberse a genes y/o ambientes compartidos y es útil para identificar personas en riesgo y promover modificaciones de conducta. Este es uno de los conceptos que fundamentan el uso de asesoramiento genético, por ejemplo, en cáncer hereditario, como lo ha reconocido la legislación chilena. Entonces, las habilidades de obtener e interpretar adecuadamente una historia familiar y utilizar la información para detectar individuos en riesgo es un ejemplo de herramientas que son de uso transversal.

La Asociación de Profesores de Genética Médica y Humana de Estados Unidos, recientemente, publicó una guía sobre competencias centrales en genética y genómica para los estudiantes de carreras de la salud, con énfasis en Medicina[12]. Estas recomendaciones cubren ámbitos como conocimiento médico, cuidado de pacientes, mejoría continua, habilidades de comunicación, profesionalismo y práctica basada en sistemas. El listado de conocimientos, habilidades y actitudes es extenso, y difícil de implementar en su totalidad, dada la obvia importancia de generar currículos balanceados.

Algunos centros académicos internacionales han realizado estudios sobre los resultados de sus programas, así como de las percepciones de médicos en práctica, y coinciden en que hay brechas importantes en atención primaria en aspectos como el reconocimiento de condiciones genéticas, estimación de riesgo o apoyo a pacientes en procesos de decisión sobre exámenes genéticos, entre otros[13,14]. Los profesionales reconocen su rol en estos ámbitos, pero se sienten poco preparados para ejercerlos, lo que significa que las personas no están recibiendo los servicios que necesitan.

¿Cuál es la realidad en Chile?

Resultados preliminares de nuestro análisis de mallas curriculares y programas de carreras de Medicina en Chile, que estamos realizando con estudiantes de pregrado y la Dra. Cristina Biehl, ex directora de la carrera de Medicina en la Facultad de Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, muestra que, considerando la información pública disponible, 16 de 27 (59,2%) carreras de Medicina en el país tienen un ramo de Genética en su malla, y todos ellos están ubicados entre el 1er y el 4° semestre de la carrera, generalmente, correspondiendo al ciclo básico de formación. Sin duda, este trabajo requiere ser profundizado con un análisis más detallado de los programas de carrera, sobre todo enfocado en evaluar lo que está sucediendo en la práctica clínica.

En nuestra carrera de Medicina, hemos utilizado distintas estrategias a lo largo de los últimos 20 años. Desde el año 2003 al 2018, con un curso disciplinar de Genética

y Genómica Humana en 4° semestre de la carrera, basado en clases teóricas, y seguido luego de talleres de Historia Familiar en el curso de Semiología en 5° semestre y de rotaciones en policlínico de Genética en el internado de Pediatría. Desde el año 2018 al 2023, modificamos el currículo para priorizar la exposición clínica y la resolución de problemas, reemplazando el curso de Genética y Genómica por una serie de cerca de 20 videos de conceptos generales a usar como material *just-in-time* en preparación para trabajo grupal de resolución de problemas integrados en otros ramos, como Neurología o Pediatría. En este último, el foco es la supervisión de salud de niños, niñas y adolescentes con síndrome de Down, respondiendo al cambio de los últimos 20 años, en que esto sucedía en atención por (escasos) subespecialistas en Genética, y ahora ocurre en el contexto de atención en Medicina Familiar y/o Pediatría, lo que es beneficioso para pacientes y familias. Sin embargo, estas instancias docentes de integración, aisladas en la malla curricular, no son suficientes para generar estrategias de aprendizaje más duraderas y profundas.

Aprovechando las circunstancias de reforma curricular en nuestra carrera que, además de acortarla de 7 a 6 años, está basada en integración, hemos reiniciado el curso de Genética y Genómica en el ámbito de Biomedicina en el 1er semestre, enfocado en conceptos fundamentales. Para la planificación y ejecución de este módulo, trabajamos de manera integrada con Bioética (en el ámbito de profesionalismo) y con Introducción a la Práctica Clínica, con resolución de casos de una manera interdisciplinar. Utilizamos fundamentalmente metodología de "aula invertida", en que proveemos material escrito o audiovisual de preparación para las y los estudiantes, y las sesiones presenciales se enfocan en trabajo grupal en resolución de casos y problemas. Sin duda que el mandato institucional y la cultura más amplia de integración ha facilitado estos procesos. Estamos en proceso de planificación e integración con otras áreas como atención primaria, gineco-obstetricia, cardiología, entre otros, para avanzar en los cursos superiores y lograr que Genética y Genómica tengan un carácter transversal en el currículum.

Ahondando en el ejemplo del rol de la historia familiar, enseñamos cómo obtenerla, cómo graficarla en una genealogía[15] cómo interpretarla y cómo utilizarla en identificación de individuos en riesgo y como herramienta de prevención. Y esto también se enseña y utiliza en Atención Primaria en Salud (APS), existiendo incluso recomendaciones para graficar genogramas[16]. Sin embargo, nuestro trabajo integrado entre equipos docentes de Genética y APS nos llevó a captar que las nomenclaturas de genealogías y genogramas presentaban múltiples diferencias e inclusos símbolos contradictorios, por ejemplo, para abortos y embarazos. Y también que los genogramas contienen mucha más información psicosocial que la recogida en las genealogías. Eso nos ha llevado a un trabajo de integración y armonización que está en curso.

Hemos también incorporado metodologías virtuales y *online* novedosas, como es el uso *Touching Triton* (https://triton.hudsonalpha.org/)[17], un programa que usa metodología de "juego serio" para enseñanza y aprendizaje de herencia multifactorial. Así, los

estudiantes se enfrentan precozmente a la integración de información clínica personal y familiar con variación genómica y pueden proponer estrategias de prevención para enfermedades no transmisibles.

Más sobre iniciativas internacionales

Hay bastante heterogeneidad en el mundo sobre la implementación de genómica en los sistemas de salud, como señala el reporte del consejo científico de la OMS, y preocupación porque esto amplíe brechas globales. Sin duda que la preparación de las y los profesionales de la salud es un punto clave en dicha implementación. Uno de los países que ha liderado la incorporación de genética y genómica es el Reino Unido en su Sistema Nacional de Salud (NHS). El programa de educación en genómica del NHS[18] ofrece distintos niveles de educación y formación continua para sus profesionales, así como herramientas de apoyo a la decisión clínica de fácil y rápido acceso en los registros clínicos electrónicos. Ahora, han creado una red global de educación en genómica, llamada *Global Genomics Network on Healthcare Education and Training o* GGNET, para compartir buenas prácticas, agrupar recursos y generar investigación en impacto.

III. UNA INVITACIÓN A COLABORAR

En resumen, la educación para los profesionales de la salud es clave para poder llevar a la práctica clínica individual y la salud poblacional los avances que la Genética y Genómica han generado en las últimas décadas. Hay mucho por hacer en Chile y esto requiere la colaboración de múltiples actores para hacerlo factible y pertinente a la realidad local. Hay una oportunidad de trabajo conjunto entre la Academia de Medicina, la Sociedad de Genética y la Asociación de Facultades de Medicina para poder avanzar en esto e impactar positivamente la salud del país.

REFERENCIAS

1. National Human Genome Research Institute. https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Genetics-vs-Genomics#:~:text=Genetics%20and%20genomics%20both%20play,person's%20genes%20(the%20genome). 2018. Genetics *vs.* Genomics Fact Sheet. [consultado el 27 de Diciembre de 2024].
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh Ada, Thompson MW (eds). Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 2007; Elsevier, 8th Edition.
3. National Human Genome Research Institute. DNA Sequencing Costs: Data. 2023. https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/DNA-Sequencing-Costs-Data [consultado el 27 de diciembre de 2024].
4. Sollis E, Mosaku A, Abid A, Buniello A, Cerezo M, Gil L, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. Nucleic Acids Res. 2023;51(D1):D977-85. https://

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36350656/

5. Slunecka JL, van der Zee MD, Beck JJ, Johnson BN, Finnicum CT, Pool R, et al. Implementation and implications for polygenic risk scores in healthcare. Hum Genomics. 2021;15(1). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284826/
6. Vaura F, Kauko A, Suvila K, Havulinna AS, Mars N, Salomaa V, et al. Polygenic Risk Scores Predict Hypertension Onset and Cardiovascular Risk. Hypertension. 2021;77(4):1119-27. https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16471.
7. Abifadel M, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, et al. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. Hum Mutat. 2009;30(4):520-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19191301/
8. Ministerio de Salud de Chile. Reglamento de la Ley Nacional del Cáncer Decreto 42 Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública. 2022 . https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1157812.
9. World Health Organization. Science Council. 2021. https://www.who.int/groups/science-council [consultado el 27 de diciembre de 2024].
10. WHO Science Council. Accelerating Access to Genomics for Global Health Promotion, Implementation, Collaboration, and Ethical, Legal, and Social Issues. a Report of the WHO Science Council. 2022. https://www.who.int/publications/i/item/9789240052857.
11. Yoon PW, Scheuner MT, Peterson-Oehlke KL, Gwinn M, Faucett A, Khoury MJ. Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? Genet Med 2002;4(4):304-10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12172397/
12. Massingham LJ, Nuñez S, Bernstein JA, Gardner DP, Parikh AS, Strovel ET, et al. Association of Professors of Human and Medical Genetics (APHMG) consensus-based update of the core competencies for undergraduate medical education in genetics and genomics. Genet Med. 2022;24(10):2167-79. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36040446/
13. Ong CS Bin, Fok RWY, Tan RCA, Fung SM, Sun S, Ngeow JYY. General practitioners (GPs) experience, attitudes and needs on clinical genetic services: a systematic review. Fam Med Community Health. 2022;10(4). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36450397/
14. Walters S, Aldous C, Malherbe H. Knowledge, attitudes, and practices of primary healthcare practitioners in low- and middle-income countries: a scoping review on genetics. J Community Genet. 2024;15(5). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39120782/
15. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: Update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2008;17(5):424-33.
16. Ministerio de Salud de Chile. Orientaciones para la implementación del modelo de atención integral de salud familiar y comunitaria: Dirigido a equipos de salud. 2012 ; http://172.16.1.100:8080/xmlui/handle/2015/1057.
17. Loftin M, East K, Hott A, Lamb N. Touching Triton: Building Student Understanding of Complex Disease Risk. Am Biol Teach. 2016;78(1):15-21. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28163322/
18. NHS-England Genomics Education Programme. Welcome to Genomics Education Programme-Genomics Education Programme. https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/ [consultado el 27 de Diciembre de 2024].