

WHITE PAPER

IMPLICACIÓN DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN EL CRIBADO NEONATAL



Leyre Larzabal
Clinical Genetics Manager

✉ genetica@dreamgenics.com

☎ 985 088 180 | 613 031 849

🌐 www.dreamgenics.com

Resumen

Hace 45 años el Ministerio de Sanidad implantó a nivel nacional el Programa de Detección Precoz Neonatal para las primeras enfermedades metabólicas. Desde entonces, se han ido incorporando progresivamente nuevas pruebas y se han introducido técnicas analíticas que mejoran la sensibilidad y especificidad de su detección. La inclusión de los estudios genéticos en el cribado neonatal podría aumentar el número de enfermedades a analizar, lo que ayudaría a mejorar la calidad de vida de muchos recién nacidos.

Introducción

El cribado neonatal hace referencia a la aplicación de técnicas de detección de enfermedades o trastornos en recién nacidos sin una sintomatología aparente, para identificar de manera precoz aquellos que podrían estar afectados por una enfermedad, o presentar un riesgo incrementado de padecerla, y para las que un diagnóstico y tratamiento precoz mejoran significativamente su pronóstico. Por tanto, el cribado neonatal no es en sí mismo un procedimiento diagnóstico, sino una prueba de screening, de tal manera que los individuos que presenten un resultado positivo requerirán de la realización de pruebas diagnósticas posteriores.

En 1978 el Ministerio de Sanidad implantó a nivel nacional el Programa de Detección Precoz Neonatal de Fenilcetonuria e Hipotiroidismo Congénito. En la actualidad, el Sistema Nacional de Salud (SNS) incluye dentro de su cartera de pruebas el cribado neonatal de hipoacusia y el cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas. A pesar de los avances realizados en medicina en las últimas décadas, a día de hoy solamente están incluidas siete enfermedades en la cartera común básica de servicios del SNS; hipotiroidismo congénito (HC), fenilcetonuria (PKU), fibrosis quística (FQ), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica

tipo I (GA-I) y anemia falciforme (AF). En España existe una desigualdad importante en los programas de cribados neonatales de las diferentes comunidades autónomas, oscilando desde las ocho enfermedades estudiadas en Asturias, Baleares, Canarias y la Comunidad Valenciana a las 35 de Andalucía o las 40 de Murcia y Melilla.

Los estudios genéticos en el cribado neonatal

La detección de las enfermedades incluidas en los programas de cribado neonatal se lleva a cabo a partir de una muestra de sangre obtenida mediante la prueba del talón. La implementación de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) representa uno de los avances más destacados de los últimos años, ya que su introducción permitió la detección simultánea de más de 40 trastornos metabólicos diferentes. A pesar de su importancia, el cribado neonatal actual se enfrenta a varios problemas, entre los cuales se incluyen la necesidad de reducir los resultados falsos positivos y falsos negativos, mejorar la tasa de detección positiva y ampliar el espectro de trastornos evaluados.

En este contexto, las pruebas genéticas, y en particular la secuenciación de nueva generación (NGS), emerge como una posible técnica complementaria sumamente valiosa para el cribado neonatal convencional, especialmente en casos de trastornos que no cuentan con metabolitos o biomarcadores específicos detectables mediante MS/MS u otras técnicas bioquímicas, como la inmunodeficiencia combinada grave y la atrofia muscular espinal, o como prueba para complementar el cribado neonatal de hipoacusia.

Varios estudios han comprobado que, para ciertos trastornos con variaciones patogénicas claramente definidas, el cribado genético puede utilizarse directamente como prueba de primera línea. Además, la realización de estudios genéticos como segunda línea mejoran la especificidad diagnóstica de muchas enfermedades como la fibrosis quística, la acidemia metilmalónica, la distrofia muscular de Duchenne y la colestasis intrahepática neonatal causada por defectos en el transporte de bilis.

Por este motivo, varios países están explorando en la actualidad la posibilidad de incluir pruebas ge-

néticas más amplias y exhaustivas directamente en el screening de primera línea para complementar el cribado neonatal convencional.

| Enfermedades estudiadas en el cribado neonatal de la |
|--------------------------------------------------------------------------|
| Acidemia glutárica tipo I (GA-I) |
| Anemia falciforme (AF) |
| Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD) |
| Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) |
| Fenilcetonuria (PKU) |
| Fibrosis quística (FQ) |
| Hipotiroidismo congénito (HC) |

En 2013, el National Institute of Child Health and Human Development y el National Human Genome Research Institute de Estados Unidos patrocinaron el consorcio Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public Health que financió cuatro proyectos de investigación acerca del uso de la secuenciación genómica en los recién nacidos. El objetivo general de estos proyectos fue aumentar la comprensión de cómo la secuenciación genómica podría mejorar, tanto los cuidados de los recién nacidos enfermos como de los sanos en lo que respectaba a las enfermedades genéticas. Estos estudios concluyeron que, aunque para algunas enfermedades metabólicas hereditarias la secuenciación de exoma funciona tan bien como su detección mediante MS/MS, u otras técnicas de laboratorio utilizadas para la detección de metabolitos, la secuenciación de genoma completo podía ser utilizado como una segunda prueba para aumentar la especificidad de la MS/MS, ayudando a distinguir los falsos positivos de los pacientes verdaderamente enfermos y al diagnóstico diferencial de perfiles bioquímicos inespecíficos.

Además, se concluyó que la secuenciación de genoma completo podría utilizarse como prueba de cribado para aquellas enfermedades raras para las que no existen marcadores bioquímicos y que a corto plazo la secuenciación de genes ya asociados a las enfermedades cribadas actualmente podría mejorar su sensibilidad y especifici-

dad. Por último, los resultados de estos estudios remarcaron la necesidad de seleccionar bien las enfermedades a cribar considerando factores como la edad de inicio, severidad, penetrancia, posibilidades de tratamiento y pruebas de confirmación. Así mismo, pusieron de manifiesto que incluir otras enfermedades accionables detectables únicamente mediante secuenciación masiva podría potenciar los beneficios de los programas de cribado actuales.

A la luz de estos primeros resultados el National Health System del Reino Unido ha iniciado recientemente el ambicioso proyecto Generation Study, un proyecto de cribado neonatal genético que planea iniciarse en hospitales de todo el país a finales de 2023 y que pretende analizar el ADN de más de 100.000 bebés.

El objetivo de este estudio es evaluar si la secuenciación de genoma completo puede ayudar en la detección temprana de condiciones genéticas raras gracias al análisis de más de 500 genes asociados a 223 patologías. Las enfermedades seleccionadas en este estudio cumplen varias condiciones particulares: son patologías causadas por variantes genéticas detectables con confianza y con una fuerte correlación con la enfermedad, presentan variantes genéticas responsables con una alta penetrancia, se puede llevar a cabo su tratamiento presintomático y su inicio es anterior a los 5 años de edad.

Si tiene éxito y se demuestra eficaz, el siguiente objetivo sería implementar la secuenciación de genoma completo en futuros programas de cribado neonatal, lo cual representaría un gran paso adelante en el diagnóstico precoz de patologías genéticas.

En definitiva, los resultados de los estudios llevados a cabo hasta la fecha, junto a los que se obtendrán en los próximos años, y el avance en el análisis e interpretación del genoma humano, sugieren que la aplicación de los estudios genéticos podría mejorar los programas de cribado neonatal actuales, pudiendo ampliar de manera importante el número de enfermedades a detectar e identificando de una manera más robusta a los pacientes en riesgo, lo cual permitiría mejorar su calidad y esperanza de vida.

Bibliografía

1. Genomics England. "Choosing conditions to screen for Newborn Genomes Programme". Genomics England, 2 Oct 2023.
2. Genomics England. "Genomics England announces list of rare conditions to be included in world-leading research study." Genomics England, 2 Oct 2023.
3. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. "Programa de cribado neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de evaluación. Año 2019." Feb. 2021.
4. López, Gema M. C. et al. "Cribado neonatal." Asociación Española de Pediatría.
5. Ministerio de Sanidad. "Programas de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas." Ministerio de Sanidad, s. f.
6. National Institute of Health. "Newborn Genetic Cribado." National Human Genome Research Institute, s. f.
7. Pàmols Ros, T. et al. Cribado neonatal genómico. Perspectiva de la comisión de ética de la Asociación Española de Genética Humana. Parte I. Las tecnologías de secuenciación masiva (NGS) y su aplicación al cribado neonatal. Desafíos y oportunidades. Revista Española De Salud Pública, 96(8). 2022

Contacto comercial

Si deseas obtener más información sobre nuestros servicios puedes visitar nuestra página web www.dreamgenics.com o contactar con nosotros a través de:

✉ info@dreamgenics.com

☎ +34 985 088 180

Departamento de Genética

Si quieres realizar una consulta sobre diagnóstico genético o deseas conocer el precio de una prueba puedes contactar directamente con nosotros a través de:

✉ genetica@dreamgenics.com

☎ +34 613 031 849