



Imagen de Freepik

LAS TERRORÍFICAS VSI: La Scary Movie de los asesores genéticos

Muchas personas en el mundo han celebrado Halloween esta semana con decoraciones festivas y disfraces personalizados que evocan el miedo y lo siniestro, y aunque pueda sonar un poco escabroso, es una festividad de disfrute tanto de niños como de jóvenes y adultos.

Un poco menos escabroso, pero que pone nerviosos a unos cuantos, son las denominadas variantes de significado incierto (VSI o VUSs por sus siglas en inglés de *variants of uncertain significance*) que se obtienen tras haber llevado a cabo un estudio genético, sobre todo las que provienen de los estudios de secuenciación genética que son las más frecuentes actualmente.

Pero ¿a qué nos estamos refiriendo cuando hablamos de VSI?

Cuando una persona accede a realizarse un estudio de secuenciación génica, suele esperar respuestas del tipo sí o no, positivo o negativo: “Hemos encontrado la causa genética que explica la enfermedad”. O, “no tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer que cualquier otra persona de la población general”. Pero con más frecuencia de lo que nos gustaría, la respuesta que podemos dar no es del tipo categórico de positivo o negativo, sino una más ambigua como: “el resultado no es concluyente”, “no estamos seguros del significado de este resultado” o “es necesario obtener más información para intentar dar una respuesta más clara”. Y esto es porque las variantes de significado incierto son aquellas que no pueden clasificarse como clínicamente significativas (están implicadas en la enfermedad) o benignas (no tienen efecto en el desarrollo de la patología en cuestión), permaneciendo en tierra de nadie y suponiendo todo un reto a la hora de ofrecer una explicación que resulte satisfactoria tanto a los pacientes, como a otros profesionales de la salud que tienen que hacer uso de los resultados de los estudios genéticos.

Para los asesores genéticos que nos dedicamos a comunicar los resultados de los estudios genéticos a las personas que se han sometido a ellos, nos enfrentamos a preguntas del tipo: ¿cómo le explico este resultado de una forma clara al paciente? ¿Será capaz el paciente de lidiar con la incertidumbre que produce no obtener un resultado concluyente? ¿Se puede hacer algo para intentar obtener más información que ayude a su reclasificación? ¿Entenderán también otros profesionales de la salud, no familiarizados con los estudios genéticos, las implicaciones de este tipo de resultado cuando lean el informe del laboratorio si no tienen cerca a un asesor genético u otro profesional de la genética a quién consultarle?

Con los avances en las técnicas de secuenciación de los genes y su implementación cada vez mayor en el escenario clínico, el número de VSI que se obtienen ha aumentado

vertiginosamente. Actualmente se emplea un sistema de clasificación de las variantes de secuencia que viene indicado en las guías publicadas por el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) junto con el Colegio Americano de Patólogos (CAP) que suelen seguir la gran mayoría de los laboratorios que se dedican a la realización de estudios genéticos diagnósticos. Este sistema de clasificación se basa en la cantidad y calidad de la evidencia científica disponible para etiquetar una variante según 5 categorías, a saber: patológica, probablemente patológica, variante de significado incierto, probablemente benigna y benigna (Fig. 1).



Fig. 1 Representación esquemática de los diferentes tipos de variantes clasificadas según las guías del ACMG/CAP y los umbrales o probabilidad para cada categoría.

Si la clasificación de la variante es VSI, significa que en el momento en el que se ha llevado a cabo la interpretación de los datos obtenidos del estudio genético, no hay suficiente evidencia para determinar si la variante está relacionada o no con la enfermedad.

Existen varios escenarios para que esto suceda. Podría deberse a que la variante encontrada sea lo suficientemente rara como para que no se haya reportado en ninguna otra persona más con la enfermedad. O que la variante se haya producido por un mecanismo genético que todavía no se ha descrito para ese gen o para esa enfermedad. También es posible que la variante se haya descrito en personas con una determinada enfermedad, pero también en un gran número de personas sanas, lo que genera incertidumbre sobre si realmente puede tener un efecto reducido sobre la aparición de la enfermedad, o simplemente se trata de una coincidencia al ser una variante frecuente entre los individuos de una población que ha sido estudiada.

Aunque una VSI no debe utilizarse para tomar decisiones clínicas, se pueden llevar a cabo acciones que nos permitan generar nueva evidencia en un intento de reclasificarla. Algunas de estas acciones implican obtener la historia clínica detallada del paciente incluyendo la información del fenotipo y la historia médica más relevante de la familia. O echarle un vistazo a la historia familiar en un intento de comprobar si los estudios de segregación en los miembros de la familia son consistentes con el modo de herencia de ese gen y las características de la enfermedad asociada. O se puede consultar la bibliografía existente por si hay otras personas en otras partes del mundo que comparten la misma variante y características clínicas, por poner unos ejemplos. No obstante, a pesar de los esfuerzos, la reclasificación de una VSI puede llevar meses, años, décadas o no ser reclasificada nunca si no se adquieren suficientes datos para llegar a una conclusión definitiva. Es por ello por lo que, si un paciente es portador de una VSI, las decisiones clínicas tienen que estar basadas en la historia personal y familiar y no sobre la presencia de la variante identificada.

A veces ocurre que por mucho empeño que pongamos por intentar explicarle al paciente lo que es una VSI y lo que implica, algunos suelen asociar este resultado como si fuera positivo, bien



Imagen de Freepik

porque han buscado en internet la enfermedad de sospecha y asumen que es demasiada casualidad que haya salido una variante en un gen asociado a una enfermedad que coincide *a priori* con su sintomatología o por un condicionamiento de otro tipo. Otros en cambio, suelen notar cierto alivio debido a que no se asume como un resultado positivo, y en otros se percibe cierto agotamiento y ansiedad debido a la falta de una respuesta clara del estudio genético y a la perspectiva de tener que esperar un tiempo indefinido hasta que avancen los conocimientos científicos que puedan arrojar luz. Es en estas situaciones donde las habilidades del asesor genético juegan un papel relevante.

A pesar de lo descorazonador que pueda parecer, se están dedicando recursos y diseñando estrategias encaminadas a mejorar la reclasificación de estas variantes, como grupos de personas expertas en determinadas enfermedades que establecen criterios para refinar la clasificación, diseño de pruebas validadas para estudiar el efecto funcional de la mutación en la proteína o mejora de los algoritmos de predicción del efecto de la mutación sobre el producto génico, por poner algunos ejemplos.

Para terminar, si en un futuro recibís un resultado VSI no concluyente, no os desaniméis. Tanto si eres un paciente como un profesional de la salud con conocimientos básicos en genética, siempre podéis consultar a un asesor genético que os resuelva las dudas y os acompañe en el camino.

Eva María Lafuente Villarreal

Asesora genética