

Editorial

Neurogenética en el Perú: avances, brechas y oportunidades para una investigación descentralizada

Neurogenetics in Peru: advances, gaps and opportunities for decentralized research

La investigación en genética y neurodegeneración en el Perú se encuentra ante importantes oportunidades, pero también enfrenta desafíos persistentes. El elevado componente de ancestría amerindia de la población peruana, superior al 70 % en diversos estudios (1), sumado a su limitada representación en las investigaciones genómicas internacionales, ofrece un escenario particularmente relevante para ampliar el conocimiento sobre la arquitectura genética de las enfermedades neurodegenerativas comunes y los trastornos monogénicos raros. Al mismo tiempo, la creciente capacidad de las tecnologías genómicas permite caracterizar estas enfermedades con una precisión antes inimaginable. No obstante, el aprovechamiento de estas oportunidades continúa limitado por el acceso desigual a tecnologías y equipamiento especializados, la insuficiente formación en genómica y bioinformática, y las dificultades para establecer colaboraciones horizontales, equitativas y sostenibles.

Los diseños de investigación y las tecnologías de diagnóstico molecular han evolucionado rápidamente en el campo de la genómica clínica. Los primeros estudios, centrados principalmente en el análisis de segregación de variantes dentro de familias, han dado paso a estudios de asociación de genoma completo, análisis de ancestría e investigaciones sobre la interacción entre factores genéticos y ambientales(2). Estos enfoques han ampliado el conocimiento tanto de enfermedades monogénicas, como la enfermedad de Huntington, las ataxias hereditarias y algunas distonías, como de trastornos de etiología compleja, entre ellos la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. De manera paralela, las herramientas de identificación genética han progresado desde la genotipificación mediante PCR y la secuenciación de Sanger hasta los paneles multigénicos y la secuenciación de exomas y genomas completos(3). Su integración con estudios de transcriptómica, proteómica, metabolómica y modelos celulares o animales ha consolidado una aproximación multiómica que está transformando la investigación genética aplicada a la salud.

En el Perú, el estudio de enfermedades monogénicas con particular relevancia nacional ha contribuido tanto a comprender sus bases genéticas como a desarrollar

respuestas adaptadas a las necesidades sanitarias locales. La agudeza clínica de destacados maestros de la neurología peruana permitió reconocer en el valle de Cañete un foco de enfermedad de Huntington con una prevalencia excepcionalmente elevada (4). Este hallazgo impulsó investigaciones sobre su prevalencia, manifestaciones clínicas, impacto económico, así como sobre la distribución de haplotipos y otros determinantes genéticos (5,6). La posterior incorporación de este conocimiento al ámbito asistencial y de la salud pública favoreció la implementación de un programa de clínicas móviles para personas y familias afectadas por la enfermedad de Huntington y otros trastornos neurodegenerativos de la región(7), iniciativa que continúa vigente.

De manera similar, la identificación de la ataxia espinocerebelosa tipo 10 como la ataxia hereditaria autosómica dominante más frecuente en el país (8), ha abierto nuevas oportunidades de colaboración nacional e internacional. Estas investigaciones buscan esclarecer aspectos aún insuficientemente comprendidos, como la penetrancia de la expansión genética, la diversidad de sus manifestaciones clínicas y la optimización de las estrategias diagnósticas. La consolidación de cohortes bien caracterizadas y su seguimiento longitudinal podría facilitar la identificación de biomarcadores, modificadores de la enfermedad y futuras dianas terapéuticas. Estos ejemplos muestran que la investigación sobre enfermedades raras no solo genera conocimiento científico, sino que también puede transformar la organización de la atención y acercar los servicios especializados a poblaciones históricamente desatendidas.

El trabajo coordinado entre centros de la costa, la sierra y la selva, junto con la participación en redes nacionales, y su integración con iniciativas de colaboración internacionales, ha contribuido a caracterizar mejor la arquitectura genética de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer en las poblaciones peruana y latinoamericana. En el campo de las demencias, diversos estudios sugieren que el efecto del alelo APOE $\epsilon 4$ puede variar según el contexto ancestral y ser particularmente relevante en personas con mayor ancestría amerindia (9). Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incluir poblaciones subrepresentadas en los estudios

genómicos para evitar que el desarrollo de la medicina de precisión profundice las disparidades existentes. La investigación genética de la enfermedad de Parkinson también ha mostrado que la frecuencia y el efecto de las variantes asociadas con la enfermedad pueden diferir entre poblaciones(10). La participación peruana en cohortes multicéntricas ha permitido aumentar la diversidad de los estudios globales, generar estimaciones de riesgo más representativas y facilitar, en determinados casos, la devolución de resultados genéticos clínicamente relevantes, acompañada de una adecuada asesoría genética. Asimismo, la identificación de subgrupos definidos por variantes patogénicas o factores de riesgo genético puede favorecer su futura incorporación a ensayos clínicos y estrategias terapéuticas dirigidas.

Sin embargo, la investigación neurogenética peruana continúa concentrándose principalmente en Lima, lo que limita la identificación de pacientes, reduce la diversidad geográfica y sociocultural de las cohortes y dificulta que sus beneficios alcancen oportunamente a otras regiones. Superar esta centralización requiere entender la descentralización no solo como la incorporación de nuevos centros de reclutamiento, sino como el fortalecimiento de equipos regionales capaces de participar en la formulación de preguntas, la conducción de los estudios, el análisis de los resultados y la difusión del conocimiento. Las iniciativas desarrolladas desde el Hospital Hipólito Unanue de Tacna y otros grupos de investigación de la región ilustran el potencial de este modelo: su articulación con redes nacionales puede mejorar la identificación y caracterización de personas con enfermedades neurológicas de probable origen genético, estandarizar la recolección de información clínica, facilitar la conformación de cohortes multicéntricas y fortalecer la continuidad entre investigación, diagnóstico, asesoría genética y atención clínica. Además, por su ubicación y vinculación con otras regiones del sur peruano y países vecinos, Tacna ofrece condiciones favorables para promover colaboraciones interregionales y transfronterizas. Consolidar una estrategia nacional de investigación descentralizada, progresiva y sostenible exige fortalecer las unidades regionales, ampliar la formación y mentoría en genética, bioinformática y metodología clínica, establecer registros interoperables y desarrollar gradualmente biobancos con procedimientos estandarizados. Asimismo, será necesario promover fondos iniciales y tiempo protegido para investigadores jóvenes, aprovechar la telemedicina y las herramientas de coordinación virtual, y establecer mecanismos transparentes para la evaluación ética, la gobernanza de datos y muestras, la participación comunitaria y el reconocimiento equitativo del liderazgo y la autoría científica. El fortalecimiento de experiencias regionales como las impulsadas en Tacna permitiría desarrollar investigación más representativa de la diversidad peruana y traducir el conocimiento científico en mejores oportunidades de diagnóstico, prevención y atención para las personas y familias de todas las regiones del país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borda V, Caceres O, Sanchez C, Padilla C, Véliz-Otani D, Mendes M, et al. Unraveling the genetic landscape and admixture dynamics of urban populations across Peru. *Communications Biology*. 2026 Apr 2;9(1). doi:10.1038/s42003-026-09671-2 PubMed PMID: 41927995.
2. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, Cox NJ, Dermitzakis ET, Hurles ME, et al. A brief history of human disease genetics. *Nature*. 2020 Jan 8;577(7789):179–89. doi:10.1038/s41586-019-1879-7 PubMed PMID: 31915397.
3. Casallas JCG, Bustos R. The Genetic Diagnosis of Neurodegenerative Diseases and Therapeutic Perspectives. *Brain Sciences*. 2018 Dec 13;8(12):222–222. doi:10.3390/brainsci8120222 PubMed PMID: 30551598.
4. Cuba JM, Torres LP. [8 genealogic trees of families with Huntington’s chorea in Cañete (Peru)]. *PubMed*. 1989 Jan 1;145:482–4. PubMed PMID: 2529625.
5. Silva-Paredes G, Urbanos-Garrido RM, Inca-Martinez M, Rabinowitz DG, Cornejo-Olivas M. Economic burden of Huntington’s disease in Peru. *BMC Health Services Research*. 2019 Dec 1;19(1):1017–1017. doi:10.1186/s12913-019-4806-6 PubMed PMID: 31888613.
6. Medina A, Pringsheim T, Gautreau S, Rivera-Duarte JD, Amorelli G, Cornejo-Olivas M, et al. Epidemiology of Huntington’s Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders*. 2024 Jul 23;39(11):1907–21. doi:10.1002/mds.29929 PubMed PMID: 39044616.
7. Vishnevetsky A, Illanes-Manrique M, Inca-Martinez M, Milla-Neyra K, Sarapura-Castro E, Mazzetti P, et al. Neurology outreach clinic for Huntington disease in Peru. *Neurology*. 2018 Jul 6;91(6):282–5. doi:10.1212/wnl.0000000000005940 PubMed PMID: 29980636.
8. Neurogenetica on behalf of R, Cornejo-Olivas M, Inca-Martinez M, Castilhos RM, Furtado GV, Mattos EP de, et al. Correction to: Genetic Analysis of Hereditary Ataxias in Peru Identifies SCA10 Families with Incomplete Penetrance. *The Cerebellum*. 2020 Jan 15;19(2):216–216. doi:10.1007/s12311-020-01105-x PubMed PMID: 31940124.
9. Marca-Ysabel MV, Rajabli F, Cornejo-Olivas M, Whitehead P, Hofmann NK, Illanes-Manrique M, et al. Dissecting the role of Amerindian genetic ancestry and the ApoE ε4 allele on Alzheimer disease in an admixed Peruvian population. *Neurobiology of Aging*. 2020 Dec 10;101. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2020.10.003 PubMed PMID: 33541779.
10. Cornejo-Olivas M, Torres L, Velit-Salazar MR, Inca-Martinez M, Mazzetti P, Cosentino C, et al. Erratum: Variable frequency of LRRK2 variants in the Latin American research consortium on the genetics of Parkinson’s disease (LARGE-PD), a case of ancestry. *npj Parkinson’s Disease*. 2018 Jan 18;4(1). doi:10.1038/s41531-017-0025-1

Mario Cornejo-Olivas, MD, MSc (1,2)

1. Neurogenetics Working Group, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú
2. Neurogenetics Research Center, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú