

Medicina Personalizada

Enrique Gamero Estévez

Resumen—La continua búsqueda por mejorar el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, ha propiciado la aparición de la medicina personalizada. Esta, tiene como objetivo el tratamiento de cada individuo de manera específica atendiendo a diversos parámetros como los perfiles genéticos o proteicos, que ayuden a mejorar los aspectos preventivos, diagnósticos y terapéuticos.

Palabras Claves— Medicina personalizada, perfil genético, perfil proteico, perfil farmacológico, efectos secundarios.

1. INTRODUCCIÓN

A pesar del avance tecnológico y de los ingentes esfuerzos que se realizan para mejorar la seguridad de los medicamentos, los efectos adversos a los mismos ocupan la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial. Clásicamente los parámetros para el ajuste de dosis e indicación de fármacos se basan en características comunes como son la edad, el género o el peso, atribuyéndose a variabilidades personales y a fenómenos de idiosincrasia las diferencias observadas en su respuesta. Sin embargo, en las últimas décadas con el desarrollo de la tecnología y los avances científicos, cada vez cobran más importancia consideraciones basadas en las diferencias genéticas de los individuos. [1]

La medicina personalizada (MP) surge de la propuesta de acercar los métodos diagnósticos y terapéuticos a las diferencias particulares de cada individuo, diseñando las intervenciones de acuerdo entre otras características a su carga genética, su carga proteica o la expresión de ellas.

La MP permite ajustar el tratamiento a las dianas específicas que son afectadas por una misma enfermedad en cada individuo. También trata de ajustar la dosis necesaria para frenar dicha enfermedad de manera efectiva minimizando los efectos adversos.

Sin embargo, no son todas ventajas, también reporta algunos inconvenientes, especialmente económicos, ya que su uso elevaría los costes directos del diagnóstico y tratamiento, y también técnicos, al no disponer de biomarcadores para todas las enfermedades, siendo este un campo de continua innovación y desarrollo y en el que cada vez se logran más avances. [2]

2. FENÓMENOS QUE GENERAN POLIMORFISMOS

Las diferencias entre los distintos individuos generalmente hacen referencia a que presentan distintos genes o los expresan de diferente manera, lo que termina acarreado que presenten proteínas diferentes que no lleven a cabo su función como en la media de la población. Estos fenómenos son principalmente: [3]

- a. SNP's (single nucleotide polymorphism), se trata de mutaciones en el genoma donde ha ocurrido

un cambio de un nucleótido en una determinada posición, esta mutación puede causar una alteración en el organismo (bien si afecta a algún aminoácido de alguna proteína o bien si afecta a la expresión de algún gen) o puede que no tenga repercusión alguna (bien porque ocurra en zonas que no se transcriben o bien porque no afecte a ninguna región importante de ninguna proteína).

- b. CNV (copy number variation) y SD (segmental duplication), estos son fenómenos que implican una alteración en el número de copias de una determinada secuencia. Al igual que los SNP's, si coincide con un gen o con un regulador puede provocar una sobreexpresión si se han generado más copias o un silenciamiento si se ha eliminado el gen.
- c. Mutaciones ya sea en la secuencia génica o en las proteínas.
- d. Otras causas como fallos en los plegamientos de las proteínas, o en la función de ellas por numerosas causas.

3. HERRAMIENTAS PARA LA PERSONALIZACIÓN DE LA MEDICINA

La MP se basa en que cada persona presenta distintos genes y proteínas con distinta expresión de éstos ya sea por evolución (etnias), por mutaciones o por alteraciones del individuo. Por ello, las herramientas que nos permiten la detección de estas variaciones van a ser aquellas que analicen estas diferencias, y que resumimos en:

- a. *Análisis genético*, con el podríamos conocer los genes que presenta y su secuencia; y por tanto, apreciar distintas mutaciones en estos.
- b. *Análisis de expresión*, se basa en la cuantificación de ARNm de manera que podemos ver la expresión de los distintos genes de interés y ver si nuestro gen se encuentra silenciado, sobreexpresado o si se expresa correctamente.
- c. *Análisis epigenético*, estudia las distintas modificaciones epigenéticas y posibles diferencias en el plegamiento del ADN y por tanto en la expresión de este. Este aspecto es especialmente relevante a la hora de elegir el tratamiento más adecuado.

- d. *Análisis proteico*, se basa en el estudio de las proteínas, presencia y cantidad, que se encuentran en el paciente. Así podemos ver si hay problemas a nivel postraducciona y si tenemos la cantidad apropiada de la proteína en cuestión.
- e. *Análisis metabolómico*, estudiamos los metabolitos presentes y vemos si las distintas proteínas están funcionando correctamente.

Para cada paciente el perfil que necesitamos será distinto y se realizarán distintas pruebas en cada caso.

Convencionalmente, estos análisis se han realizado mediante técnicas como PCR, secuenciación, inmunoprecipitación, ELISA, etc. Sin embargo, suponen un laborioso y muy costoso proceso cuando se trata de estudiar un conjunto de genes o proteínas. Por ello, actualmente, los microarrays se presentan como la opción más favorable para encargarse de analizar grandes cantidades de muestras, permitiendo por un método colorimétrico identificar la presencia, ausencia o cantidad de un gen o una proteína en la muestra analizada. [2,4]

3. CAUSAS Y DESARROLLO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

Como anteriormente comentamos, la medicina clásica usa unos baremos que no siempre son los adecuados, que se traducen en ausencia del efecto deseado o en un número excesivo de efectos adversos, producto de fallos en la dosificación o bien en la indicación de un determinado fármaco (figura 1). [1,5]

La heterogeneidad entre las distintas reacciones a los fármacos en muchos casos se debe a la manera en que cada persona es capaz de metabolizar dicho medicamento y por tanto los parámetros que hacen que un fármaco sea eficaz o tóxico son principalmente: el tiempo de biodisponibilidad en el organismo, la eficacia de su metabolización y eliminación y la eficacia de su absorción por parte del tejido diana. [6]

Los dos primeros parámetros están más relacionados con

la dosis que se suministra mientras que el tercero está más relacionado con el fármaco que se utiliza.

Si atendemos a la dosis suministrada, para una misma dosis las personas pueden reaccionar de manera diferente, independientemente del peso, edad y género, pero dependientes de su genotipo o incluso raza (presentarán perfiles genéticos y de expresión distintos). [6]

Por otra parte, existen diferencias inherentes a cada individuo basadas en la presencia de diferentes isoenzimas encargadas de la metabolización de cada tipo de fármaco. Así, el perfil farmacológico de cada persona es distinto ya que algunas isoenzimas serán capaces de metabolizar más rápido, por lo que necesitarán una mayor dosis para lograr el mismo efecto que la media de la población, sin embargo otras personas presentarán isoenzimas menos eficientes, con un mayor tiempo de aclaramiento del fármaco y por tanto, necesitarán una menor dosis de medicamento para conseguir el mismo efecto, que en caso de no tenerse en cuenta facilita la aparición de sobredosificaciones y efectos adversos. [1,6]

La MP, permite conocer la cantidad, tipo y funcionalidad de las isoenzimas implicadas, permitiendo el ajuste de la indicación del fármaco y de su pauta posológica en cada individuo, limitando la aparición de fallos en la dosificación que no provoquen efecto o que provoquen efectos adversos.

Hay otras situaciones relacionadas con el funcionamiento de las isoenzimas que la MP no puede obviar, como por ejemplo el efecto de la dieta. Diferentes alimentos interfieren con el funcionamiento de las isoenzimas utilizadas en la metabolización de los medicamentos, lo que resulta en cambios en su biodisponibilidad, que a su vez se traduce en cambios del efecto terapéutico. [7]

Otro punto de interés de la MP reside en poder definir el grado de afinidad de los sistemas de transporte de fármacos que permiten la absorción de medicamentos, permitiendo la elección del fármaco adecuado según el tipo de receptor, y cantidad, que presente cada individuo. Un ejemplo claro es el transportador ABC1 cuya expresión es variable según el individuo.

Dentro de este mismo punto también hay que considerar que una misma enfermedad puede estar causada por distintas razones. Por ejemplo un mismo cáncer puede estar causado por alteraciones en distintos genes. [8] Aquí la MP se presenta como un método eficaz tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. En el diagnóstico conocer el perfil de expresión y las posibles mutaciones en el paciente nos puede ayudar tanto a predecir la probabilidad que tiene una persona de desarrollar una enfermedad como a saber que gen tiene afectado y por tanto poder adecuar el tratamiento a solucionar específicamente el problema desencadenado por ese gen. Este tipo de medicina sería muy útil cuando se lleven a cabo otro tipo de avances en el sector médico como el desarrollo de tratamiento mediante terapias génicas. [9]

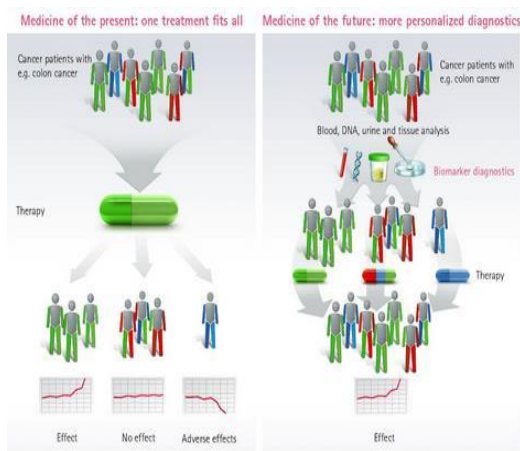


Fig. 1. Diferentes personas reaccionan distintamente a la misma terapia, algunas presentan efecto, otras no y otras llegan a padecer efectos adversos (izquierda). Con la MP, realizando un diagnóstico correcto, podemos tratar eficientemente a cada paciente de manera que en todos logremos el efecto buscado (derecha).

4. APLICACIONES

La MP cuenta con un número creciente de aplicaciones en la actualidad, especialmente en el área del diagnóstico de

numerosas enfermedades y sobre todo para predecir la probabilidad de padecerlas. Así podemos conocer la probabilidad de que un embrión padezca una enfermedad monogénica derivada de uno de sus parentales [10], o la probabilidad de tener o contraer un tipo de cáncer [8,11]. Aunque los mayores avances en oncología se están produciendo en las áreas de detección precoz, y en la identificación de personas susceptibles a padecer la enfermedad, también son apreciables los avances en las áreas de tratamiento al poder, además de tipar el tumor, conocer su genética y por ende la terapia específica. Un ejemplo de ello es la relación entre el cáncer de ovario y los genes BCRA. [11]

Otras áreas de desarrollo se dirigen al descubrimiento de diferentes biomarcadores que permitan o faciliten el diagnóstico de diferentes enfermedades. [2,12]

En un futuro cercano, aparecerán aplicaciones que permitan la correcta dosificación de medicamentos, evitando fallos en ella y sus efectos deletéreos. Un ejemplo ilustrativo es el generado por la warfarina, esta es un fármaco anticoagulante con un rango terapéutico estrecho y muy sensible a factores que modifiquen su biodisponibilidad (ya sea etnia, isoenzimas implicadas, etc.), lo que obliga a titulaciones periódicas y costosas, tanto para el sistema sanitario como para el paciente. Situaciones tales como la dieta o fármacos que utilizan enzimas metabólicas como en este caso el citocromo P450, pueden afectar seriamente al rango terapéutico. La MP, a través del análisis del perfil genético, permite la dosificación exacta, salvando las influencias de la dieta, étnicas y genéticas entre otras. Este ejemplo podemos hacerlo extensivo a mucho otros fármacos. [7]

Por último, futuros tratamientos como la terapia génica, se pueden ver ayudados por la MP. En este caso, la terapia génica tiene el objetivo de tratar aquellas enfermedades provocadas por alteraciones en distintos genes, de manera que mediante la inclusión de un vector en las células del organismo, se pueda corregir el defecto génico. La medicina personalizada permitiría conocer el gen afectado y usar esta terapia no solo como tratamiento sino también como una terapia preventiva. [9]

5. CONCLUSIONES

Como se puede ver la medicina personalizada, presenta un gran potencial como herramienta diagnóstica y preventiva pero sobre todo proporciona una mayor seguridad al paciente, al posibilitar, por una parte, la elección del fármaco y dosis adecuada y precisa, y por otra, disminuir el riesgo de los efectos adversos.

Los mayores obstáculos son de tipo técnico, relacionados con la gran cantidad de biomarcadores implicados en la enfermedad. Afortunadamente el rápido avance tecnológico va allanando este camino. Tampoco son desdeñables los aspectos económicos. Si bien los costes directos de las técnicas diagnósticas son elevados, se ven ampliamente compensados por los importantes beneficios que puede

reportar en especial en lo referente a la elección de la terapia adecuada en el paciente concreto y a los efectos secundarios evitados, generadores de sufrimiento al paciente y con altos costes sanitarios. Por esto, no sería de extrañar que en un futuro relativamente próximo la MP fuera una rutina, si bien no para todas las enfermedades, si para las de causa conocida y para las que su uso pudiese ser ventajoso.

REFERENCIAS

- [1] Giacomini K.M, Krauss R. M, Roden D. M, Eichelbaum M, Hayden M. R, Nakamura Y. When good drugs go bad. *Nature*. 2007; 446: 975-978.
- [2] Barallobre-Barreiro J, Chung Y, Mayr M. La proteómica y la metabolómica: los mecanismos de la enfermedad cardiovascular y el descubrimiento de biomarcadores. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(8):657-661.
- [3] Belloso W. H, Redal M. A. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. *MEDICINA*. 2010 ;70: 265-274.
- [4] Horne J. On the bright of microarrays. *Nature Cell Biology*. 2005; 7(6): 550.
- [5] Imagen extraída de la página web de Bayern: <http://www.bayerpharma.com/en/research-and-development/research-focus/oncology/personalized-medicine/index.php>. Enero 2014.
- [6] The international warfarin pharmacogenetic consortium. Estimation of the Warfarine dose with clinical and pharmacogenetic data. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360(8):753-764.
- [7] Bushra R, Aslam N, Khan A. Y. Food-Drug interactions. *Oman Medical Journal*. 2011; 26(2): 77-83.
- [8] De Jong M, Nolte I, te Meerman G, van der Graaf W, Oosterwijk J, Kleibeuker J, et al. Genes other than BCRA1 and BCRA2 involved in breast cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics*. 2002; 39:225-242.
- [9] Wirth T, Parker N, Ylä-Herttyala S. History of gene therapy. *Gene*. 2013; 525(2):162-169.
- [10] Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández-Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*. 2013; 100(3): 818-824.
- [11] Patel L, Parker B, Yang D, Zhang W. Translational genomics in cancer research: converting profiles into personalized cancer medicine. *Cancer Biology and Medicine*. 2013; 10: 214-22.
- [12] Altmäe S, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Ruiz-Alonso M, Stavreus-Evers A, Horcajadas JA, Salumets A. MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity. *Reproductive science*. 2013; 20(3):308-317.



Enrique Gamero Estévez estudiante de cuarto año del Grado de Biotecnología en la Universidad Pablo de Olavide, curso 2013-2014.