

## Medicina personalizada: inevitable

Las pruebas genéticas figuran entre las herramientas diagnósticas de que dispone la medicina moderna para identificar a los pacientes en quienes ciertos medicamentos sean eficaces o para garantizar que esos medicamentos sean en ellos seguros. Aunque en otros tiempos la industria farmacéutica deseaba que sus medicamentos fueran utilizados por todos los pacientes, en la actualidad reconoce el valor que tiene limitar los medicamentos a grupos específicos de pacientes según determinados marcadores genéticos o biológicos. El diagnóstico molecular ha estimulado a las compañías farmacéuticas a crear unidades de diagnóstico molecular. El tratamiento cambiará y los pacientes se beneficiarán de ello cuando se les seleccione de acuerdo con la medicina personalizada. Cuando decidimos estudiar medicina, deseábamos dar la mejor atención posible a nuestros pacientes y soñábamos con conocer lo suficientemente bien a cada paciente y cada familia para poder prescribir el medicamento más indicado o incluso, simplemente, aconsejar la observación de la evolución del enfermo. Sin embargo, el especialista médico está hoy en día demasiado ocupado en el hospital y esta atención personalizada se ha delegado en los médicos de familia.

Los avances habidos en el campo de la genética desde el año 2000 han impulsado y creado una nueva imagen de lo que ahora se denomina medicina personalizada. La medicina personalizada permite prescribir el medicamento preciso a cada paciente concreto en el momento más adecuado. En un futuro próximo, la medicina personalizada permitirá ahorrar una cantidad considerable de tiempo y dinero, pues podrá evitar la fase de ensayo y errores en el tratamiento médico. También contribuirá a mejorar el manejo del paciente y a evitar efectos secundarios. La atención médica será más eficiente y rentable en el futuro. La nueva visión de la medicina personalizada abarca la genética, la tecnología de la comunicación, Internet y la gestión para garantizar la protección de la confidencialidad de los datos de los pacientes en los sistemas informáticos del mundo de la Red.

En el campo de la enfermedad inflamatoria intestinal, la posibilidad de genotipificar cientos de miles de variantes de secuencias comunes del genoma permite descubrir los alelos implicados en la susceptibilidad por esta enfermedad. Para ello, sin embargo, se necesitan grandes cohortes de pacientes y controles. Un buen ejemplo de ello lo tenemos en el estudio de asociación del genoma completo de 14.000 casos de siete enfermedades comunes y 3.000 controles, llevado a cabo en la población británica con la plataforma del GeneChip 500K de Affymetrix. En este estudio, los autores encontraron, en aproximadamente 2000 individuos con enfermedad de Crohn, un conjunto de nueve genes que se asociaban significativamente con esta enfermedad (1). Otro gran proyecto realizado tras combinar los datos de tres estudios diferentes sobre la enfermedad de Crohn (con un total de 3.230 casos y 4.829 controles) halló pruebas signifi-

## Editorial

cativas respecto a 21 loci adicionales y confirmó 11 loci previamente publicados (2). Esta nueva información ha contribuido a modificar la visión que tenemos sobre la patogenia de la enfermedad de Crohn, si bien esta información no ha llegado aún a afectar a la clínica. En estos estudios, los SNPS seleccionados no representan al gen involucrado y desconocemos aún la función de muchos de estos genes. Sin embargo, en estas enfermedades intestinales crónicas se necesitarían miles de personas para poder conocer el efecto de los genes implicados en la predisposición por la enfermedad y, probablemente, en la respuesta al tratamiento.

Este año se cumple el 10º aniversario del anuncio, por los doctores Collins y Venter, de la finalización del proyecto de secuenciación del genoma humano, aunque tuvieron que pasar otros tres años para que el proyecto estuviera completo. Hasta la fecha, pocos medicamentos han sido incluidos en el arsenal de los llamados "tratamientos dirigidos". Algunos de estos medicamentos pertenecen al campo de la medicina cardiovascular, el cáncer de mama y el cáncer de colon, pero se sabe que hay más de 200 productos en cuyos prospectos se recomienda realizar pruebas genéticas antes de su prescripción. Algunos de ellos señalan la influencia que ejerce la variación genética en la respuesta a los fármacos o su seguridad. En este año 2010, la medicina genética se encuentra en crisis. Una de las personas que más ardientemente ha promovido la medicina personalizada, el Dr. Francis Collins, actualmente director de los NIH en Bethesda, Maryland, EE.UU., ha sido criticado por los altos costes que supone la medicina genética y el tiempo que tardan los resultados obtenidos en aplicarse en la clínica. La aprobación de la Ley de Reforma de la Sanidad por el presidente Obama hace unos meses supone una primera e importante victoria de la medicina personalizada, si bien se trata de una opinión que no es compartida por todos. Muchos científicos médicos opinan que deberían asignarse menos fondos a la genética y más a la investigación epidemiológica.

Con este telón de fondo, debemos agradecer al consejo editorial la publicación en esta edición de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* de un informe preliminar sobre variaciones genéticas y respuesta a agentes biológicos realizado por Manuel Barreiro y cols., si bien es cierto que, en esta publicación, las observaciones son aparentemente poco significativas, ya que se trata de tan sólo 24 pacientes y tres genes. Digo "aparentemente" porque la contribución en este campo de la respuesta a los medicamentos me recuerda a las primeras publicaciones de mi grupo en Ámsterdam, en 1995, tratando de entender la predisposición genética a la enfermedad inflamatoria intestinal y la esclerosis múltiple (3,4). El progreso de la medicina científica es un proceso lento. Los tratamientos biológicos han demostrado una gran eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, sobre todo en los casos graves y en los pacientes que no responden a las medidas convencionales, como por ejemplo a los corticosteroides. El adalimumab® es relativamente nuevo en el campo de la enfermedad de Crohn. En Galicia, en un grupo de 24 pacientes con enfermedad de Crohn se observó que el 75% respondieron al adalimumab®, en el 16,7% esta respuesta al tratamiento fue transitoria y el 12,5% tuvieron que dejarlo a causa de las reacciones adversas. Es obvia la necesidad de buscar genes que expliquen estos resultados. La hipótesis de trabajo fue que existen mutaciones en los genes de susceptibilidad implicados en la regulación de la respuesta inmunitaria que son capaces de influir en la respuesta al tratamiento (5). Ninguno de los tres genes elegidos fue capaz de predecir la respuesta clínica al tratamiento con adalimumab®. En la discusión del artículo, los autores mencionan algunos de los inconvenientes del estudio y concluyen que se deben realizar nuevos estudios empleando una población más amplia. El mensaje principal para los médicos es la importancia que tiene la recogida

## Editorial

del ADN de los pacientes con el fin de contribuir al desarrollo de la medicina personalizada. Es importante obtener el consentimiento por escrito de los pacientes y explicarles la importancia que tienen estos estudios genéticos. La secuenciación completa del ADN de cada paciente será pronto posible y asequible. En este caso, cada paciente será importante para la investigación; los hallazgos clínicos debidamente registrados y el seguimiento ayudarán a los genetistas a predecir la respuesta y a evitar los efectos secundarios de los medicamentos.

Habrán nuevos retos que deberán ser abordados. Incluso si el coste de la información genómica desciende de forma significativa, la traducción clínica de la estimación de los riesgos genéticos no está clara y se requieren conocimientos especializados. Ya se ha realizado por primera vez el análisis integral del genoma humano completo en el contexto clínico de un paciente con antecedentes familiares de enfermedad vascular y muerte súbita temprana. Se hallaron variantes raras de tres genes que están clínicamente asociados con la muerte súbita de origen cardíaco. Esto significa que los médicos ya estamos en condiciones de poder detectar a los pacientes con riesgo de ataque cardíaco y determinar el tratamiento más adecuado (6). Otro ejemplo: debido a una variación genética, algunos pacientes no metabolizan normalmente el clopidogrel, no responden al tratamiento, son resistentes al clopidogrel. Se ha sugerido que la secuenciación completa del genoma podría proporcionar información útil y clínicamente relevante para estos pacientes (7). Otro ejemplo más relevante para el especialista en gastroenterología se refiere al carcinoma colorrectal metastático. La administración norteamericana de medicamentos y alimentos (FDA) aprobó una serie de modificaciones en las fichas técnicas del panitumumab y cetuximab para indicar que estos fármacos no se deben prescribir a los pacientes que tengan mutaciones en el gen *KRAS* localizado en el cromosoma 12p12.1. Este gen codifica una proteína que es miembro de la superfamilia de las GTPasas. La sustitución de un simple aminoácido es responsable de una mutación activadora que está presente en alrededor del 35% de los pacientes. A los pacientes con esta mutación se les podría privar del empleo del Cetuximab como fármaco de primera línea, lo cual les evitaría muchos sufrimientos, además de las consecuencias económicas negativas que supone este tratamiento. Está demostrado que los pacientes con carcinoma colorrectal metastático que presentan mutaciones activadoras del gen *KRAS* no se benefician del tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Por ello, es obligatorio en la clínica el empleo de pruebas que permitan detectar estas mutaciones y de esta forma elegir el tratamiento más apropiado (8).

Está por llegar una nueva era en la genómica basada en la identificación de variantes raras que confieran riesgo de enfermedad en pacientes individuales. Como señaló Lifton (9), conociendo la secuencia completa del genoma humano y considerando las reducciones espectaculares en el coste de la secuenciación del ADN, los genomas individuales están ya a punto de convertirse en una realidad. En un editorial de gran profundidad, Ormond y colaboradores precisaron que, aunque la secuencia del genoma completo de un paciente sea interpretado correctamente, la información resultante ha de transmitirse con éxito al paciente. ¿Cómo vamos a hacerlo? (10). Ormond y colaboradores son optimistas sobre el valor que posee la secuenciación del genoma completo en la práctica médica y han señalado seis consideraciones prácticas por las que la aplicación de dichas pruebas será todo un reto. En parte, como ellos sugieren correctamente, porque frecuentemente se asume que toda información es buena y que mayor información es aún mejor, si bien, en ocasiones, mucha información puede resultar también contraproducente.

## Editorial

Hamburg y Collins han resumido recientemente el calendario de la ruta a seguir en la medicina personalizada. Han señalado que el verdadero progreso se producirá únicamente cuando los nuevos productos y planteamientos clínicamente positivos se hayan incorporado a la práctica clínica. A medida que se avance en este campo, estos autores esperan encontrar ensayos clínicos más eficientes basados en un conocimiento más profundo de las bases genéticas de la enfermedad. Prevén además que algunos medicamentos, hasta ahora considerados como poco seguros o eficaces, serán aprobados para su empleo en subgrupos de pacientes con determinados marcadores genéticos (11).

Del mismo modo que Internet se ha introducido en la mayoría de los países pobres del mundo, pensamos que la secuenciación completa del genoma individual estará disponible en la próxima década. El conocimiento de la interacción del genoma humano con la microflora intestinal y con otros factores ambientales ayudará al clínico a prescribir el medicamento preciso para cada paciente concreto y en el momento adecuado. Esto es crucial tanto para el paciente como para los sistemas nacionales de salud de todos los países. En mi opinión, la medicina personalizada ya está aquí, por muy imperfecta que aún sea en el año 2010. La medicina personalizada es inevitable. Nuestra es la responsabilidad de adquirir formación en la medicina genómica, con el fin de poder ayudar y educar a nuestros pacientes. El viejo proverbio chino “un viaje de mil millas comienza con un solo paso” ha demostrado su validez.

A. S. Peña

*Profesor emérito del Centro Médico Universitario “VU”.  
Ámsterdam, The Netherlands*

### Bibliografía

1. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447(7145): 661-78.
2. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008; 40(8): 955-62.
3. Bioque G, Crusius JB, Koutroubakis I, et al. Allelic polymorphism in IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1995; 102(2): 379-83.
4. Crusius JB, Pena AS, Van Oosten BW, Bioque G, Garcia A, Dijkstra CD, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multiple sclerosis. *Lancet* 1995; 346(8980): 979.
5. Barreiro-de Acosta M, Ouburg S, Morré SA, Crusius JBA, Lorenzo A, Potel J, et al. NOD2, CD14 and TLR4 mutations do not influence response to adalimumab in patients with Crohn's disease: A preliminary Report. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(10): 591-4.
6. Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein TE, Dewey FE, et al. Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet* 2010; 375(9725): 1525-35.
7. Cuisset T, Cayla G, Silvain J. Clopidogrel resistance: what's new? *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103(6-7): 349-53.
8. Carotenuto P, Roma C, Rachiglio AM, Tatangelo F, Pinto C, Ciardiello F, et al. Detection of KRAS mutations in colorectal carcinoma patients with an integrated PCR/sequencing and real-time PCR approach. *Pharmacogenomics*. 2010;11(8):1169-79.
9. Lifton RP. Individual genomes on the horizon. *N Engl J Med* 2010; 362(13): 1235-6.
10. Ormond KE, Wheeler MT, Hudgins L, Klein TE, Butte AJ, Altman RB, et al. Challenges in the clinical application of whole-genome sequencing. *Lancet* 2010; 375(9727): 1749-51.
11. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 301-4.