

Medicina de precisión

Eduardo Salido

Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Canarias CIBERER (U-740, Patología Molecular)

La medicina “personalizada” y “de precisión” son perspectivas de la Medicina que ponen el foco de atención en la diversidad del ser humano, en la individualidad de los pacientes. Aunque es una terminología relativamente reciente, ocupa un espacio de la Medicina que no es nuevo sino que más bien renombra y subraya conceptos bien conocidos y practicados, en la medida de lo posible, durante décadas o siglos. Se considera que ya Hipócrates contemplaba este principio en sus enseñanzas y otros muchos médicos famosos (Bernard, Garrod, Marañón, ...) han enfatizado esta idea, encapsulada en el aforismo “no hay enfermedades sino enfermos”.

En cada época, avances tecnológicos han propiciado una actualización de este principio y en las últimas décadas, bajo la influencia de los avances en la caracterización del genoma humano, hemos asistido a varios “lanzamientos” de términos como Medicina Personalizada, Medicina de Precisión, Medicina Estratificada y Medicina P4 para referirse a algo muy similar. En la comunicación de políticas sanitarias destaca la *Precision Medicine Initiative* del presidente Obama en 2015 (1), con contrapartidas similares en Europa (2) y España (3). Un elemento que ha contribuido a la profusión de términos para referirse esencialmente a lo mismo ha sido el agotamiento asociado a una palabra que se repite sin que la sociedad tenga percepción de haber alcanzado su objetivo. Como ocurre en áreas de negocios y mercados, cuando algo se vende por encima de su rendimiento objetivo surge la necesidad del “rebranding”. Desde el conocimiento del genoma humano y su potencial aplicación a la medicina personalizada han pasado décadas con algunos beneficios evidentes pero no tan generalizados y llamativos como habían previsto los que no habían contemplado las barreras en su implementación en el mundo real. De ahí que algunos prefieran hablar de Medicina Estratificada para referirse a lo que en realidad se está intentando aplicar actualmente (4).

Se suele definir la medicina personalizada como aquella que interpreta y actúa sobre

pacientes en función de sus riesgos individualizados de enfermedad y particularidades de respuesta a tratamientos. En más detalle, el grupo de expertos de la Unión Europea Horizon 2020 la define como un modelo de medicina que usa la caracterización individual del paciente desde el punto de vista fenotípico y genotípico para determinar la predisposición a la enfermedad, implementar acciones preventivas y ofrecer una estrategia terapéutica adecuada en el momento oportuno (2).

1. ¿Qué hay de nuevo, viejo?

Particularmente relevante en Pediatría, y más aún en la sección de Trastornos Congénitos del Metabolismo, se reconoce la contribución de A.Garrod al entendimiento de la “diátesis” en términos científicos como la individualidad bioquímica del paciente (5). Los avances en química / bioquímica de las primeras décadas del siglo 20 marcan un transición importante en Medicina. Otros avances tecnológicos claves en esta evolución han venido de la mano de la física electromagnética (pruebas de imagen), óptica (histopatología), biología celular (citogenética, patología celular) y biología molecular (genética, patología molecular). Cada uno de estos hitos tecnológicos ha permitido subir un peldaño en la estrategia de ajustar el tratamiento a los pacientes individuales, alejándonos progresivamente de un tratamiento estándar para cada enfermedad.

En esta adopción progresiva de la Medicina Personalizada destaca, por su impacto actual, el conocimiento del genoma humano. Desde la publicación de una versión inicial del genoma humano en febrero del 2001, primer producto con repercusión mediática del Human Genome Project (6) al que habían contribuido más de mil investigadores de 6 países desarrollados, se han sucedido a un ritmo vertiginoso avances tecnológicos en la secuenciación del ADN que hacen más accesible conocer la individualidad genética del paciente. De ahí que se ha asimilado el concepto

de Medicina Personalizada con el uso del conocimiento genético del individuo para guiar la prevención, diagnóstico y tratamiento de sus dolencias. La genómica nos abre una ventana a las diferencias moleculares entre pacientes, que juegan un papel muy importante en el riesgo de enfermar y ayudan a ofertar un plan preventivo y terapéutico acorde. En este sentido, la genómica ha sido una de las revoluciones más importantes en Medicina y nos plantea a los profesionales sanitarios retos significativos de actualización de nuestros conocimientos.

2. Diversidad del genoma humano

Al mismo tiempo que se ensamblaba la secuencia de referencia de un primer genoma del ser humano (con DNA procedente de unos pocos voluntarios - el 70% de las secuencias corresponden a una sola persona-) se pusieron en marcha proyectos encaminados a catalogar la diversidad del genoma de nuestra especie. Progresivamente pasamos del Human Genome Project al Human Genome Diversity Project (7), se abordaron proyectos como secuenciar 1000 genomas de 14 grupos étnicos diferentes, luego 5000 genomas... y en la actualidad la cantidad de información disponible en bases de datos sobre el genoma de nuestra especie es extraordinaria, con iniciativas como el Pangenome project (8) que secuencian con la más reciente tecnología genomas completos de cientos de individuos de poblaciones diversas.

Sabemos que, con la excepción de gemelos univitelinos, 5 de cada 1000 nucleótidos (bases) de nuestro genoma es diferente entre dos individuos tomados al azar. Estas diferencias en secuencia (variantes) no están homogéneamente distribuidas entre los 6000 millones de nucleótidos del genoma diploide humano, existiendo zonas del genoma más conservadas y otras más variables. Si consideramos el genoma haploide (el del espermatozoide y el óvulo), con aproximadamente 3000 millones de nucleótidos, en total tenemos unos 15 millones de variantes entre dos individuos, lo que nos da una idea de la diversidad de nuestros pacientes. Las zonas del genoma que codifican proteínas están más conservadas, pero representan alrededor del 1% del genoma, solamente. La mayoría de nuestro genoma, no codificante, es respon-

sable de funciones reguladoras y estructurales importantes y la variabilidad en estas regiones es también muy relevante, tal como ha puesto de manifiesto el proyecto ENCODE (9), encargado de catalogar los elementos reguladores de la expresión génica. En conjunto, si comparamos dos genomas humanos podemos esperar encontrar 5-10 millones de variantes de un solo nucleótido (SNPs), de las cuales 25-50 mil son raras (presentes en menos del 0.5% de la población), unas 10 mil están en zonas codificantes y suponen un cambio en la secuencia proteica codificada por unos 5 mil genes, y en unos 250 genes podemos encontrar mutaciones que conlleven pérdida de función. Además, existen 200-500 mil pequeñas inserciones / deleciones (indels) y numerosos cambios en número de copias (CNVs). Toda esta diversidad se ha acumulado en sucesivas generaciones, por lo que refleja nuestros ancestros y es lógico que se traduzca a mayores o menores diferencias según se comparen poblaciones y que algunas variantes sean más frecuentes en unos grupos geográficos que otros.

La relevancia de esta gran diversidad del genoma humano se pone de manifiesto en la práctica clínica cuando, con intención diagnóstica, se somete a secuenciación todo el genoma de un paciente, o incluso solo la porción codificante del mismo (exoma). De vuelta, nos encontramos con una gran lista de variantes de secuencia, en su mayoría de significado clínico incierto (VUS). Ayuda a inferir la relevancia de las variantes encontradas si se secuencian también los progenitores, pero de promedio vamos a encontrarnos unos 75 SNPs y algunos CNVs no presentes en los padres, que por tanto se han producido *de novo* durante la gametogénesis.

3. Secuenciación del ADN

Uno de los avances que más ha contribuido a la implementación de la Medicina de Precisión ha sido la accesibilidad y reducción de costes de secuenciación del ADN. En la última década hemos pasado de unos 10 mil dólares por genoma a menos de mil. La tecnología de secuenciación y genotipado de variantes de nuestro genoma se ha simplificado de tal modo que en la actualidad se puede disponer de una gran cantidad de información genética de pacientes en entornos asistenciales. Esto

ha acercado la idea de personalizar riesgos y tratamientos a la práctica clínica en numerosas áreas, la Pediatría entre ellas.

Los campos donde la secuenciación de ADN ha facilitado la medicina de precisión son sobre todo las enfermedades hereditarias, la oncología y la farmacogenética.

Dentro de las enfermedades hereditarias distinguimos aquellas infrecuentes (raras) de herencia mendeliana y las más prevalentes (diabetes, obesidad, cardiovasculares...), de determinismo complejo. El impacto de la secuenciación en el diagnóstico de enfermedades raras ha sido abismal (10). Gracias a la secuenciación de paneles de genes candidatos o bien de todo el exoma (y ocasionalmente el genoma completo) se ha hecho realidad llegar al diagnóstico de la mayoría de los trastornos congénitos del metabolismo y enfermedades neurológicas de la infancia, algo que hace unas décadas solo estaba al alcance de grandes centros internacionales. No solo la secuenciación del ADN, también los avances en otras "ómicas" (proteómica, metabolómica) ha facilitado que se implanten programas de cribado de estas metabolopatías, lo cual se ha traducido en éxitos importantes en la atención precoz de estas enfermedades y en algunos casos, como la fenilcetonuria, incluso a prevenir su desarrollo mediante intervenciones tempranas. Estos ejemplos representan el punto más alto de lo que se espera de la Medicina Personalizada: conocer la individualidad genética y metabólica del paciente y actuar para prevenir el desarrollo de la enfermedad. No obstante, la mayoría de enfermedades hereditarias mendelianas no tienen aún un tratamiento y la contribución principal de la secuenciación del ADN se limita a la precisión en el diagnóstico.

Las enfermedades de determinismo complejo son multifactoriales, intervienen factores ambientales y genéticos (poligénicos) y han sido más difíciles de abordar. Aún así, los avances en secuenciación también han facilitado proyectos ambiciosos de caracterización de correlaciones genotipo-fenotipo multifactoriales como por ejemplo el UK-Biobank (11). Cuando a ello se suman los desarrollos recientes en el campo de la computación y manejo de datos (Big Data, Machine Learning...) se están alcanzando resultados tangibles como los cálculos de

riesgo de enfermedades (PRS, *polygenic risk scores*), que sin duda van a contribuir a promover la medicina personalizada (12).

La oncología pediátrica ha sido una de las áreas más beneficiadas en la práctica de la estrategia de precisión. La secuenciación de miles de tumores ha hecho posible catalogar las mutaciones somáticas (y en una minoría de cánceres también germinales) que conducen el crecimiento tumoral (13). La identificación de estos genes conductores (*drivers*) de los diferentes tumores, colocados en el marco conceptual del avanzado conocimiento de la biología del cáncer, ha promovido una intensa carrera de búsqueda de dianas terapéuticas por parte de la industria farmacéutica. Aunque algunos genes, como P53, se han mostrado resistentes al desarrollo de soluciones terapéuticas, se ha tenido bastante éxito con el desarrollo de inhibidores selectivos de oncogenes mutados. En la actualidad, un número sustancial de cánceres infantiles tienen terapias dirigidas, que pasan por la identificación de mutaciones somáticas de genes *driver* del tumor. A pesar de que la secuenciación del ADN juega un papel primordial en la implementación de la medicina de precisión en oncología, también se han cosechado éxitos en la adecuación de un tratamiento a ambientes tumorales caracterizados desde el punto de vista fenotípico, tal es el caso de la inmunoterapia oncológica (14), de gran utilidad en tumores seleccionados por su micromedioambiente y poblaciones inmunes.

La farmacogenética es otro paradigma de la medicina de precisión. En un principio aplicada a identificar pacientes susceptibles genéticamente a sufrir reacciones adversas a fármacos, en la actualidad se hace uso de la secuencia del ADN en general para mejor caracterizar a los pacientes que se van a someter a tratamientos con fármacos de conocida variabilidad farmacocinética y de ventana terapéutica (15).

4. Barreras en la implementación de la medicina de precisión

Afortunadamente, el proyecto Genoma Humano fue promovido por agencias públicas de investigación de países desarrollados y se impuso la visión de que esta información debía estar disponible sin coste o barreras comerciales. En la mayoría de

los casos, se negó la posibilidad de patentar la secuencia de genes y desde cualquier parte del mundo con internet podemos acceder a esta cantidad ingente de información sobre el genoma del ser humano y otras especies de interés en investigación biomédica. En un principio, el hecho que la mayoría de las secuencias del genoma humano procedían de países desarrollados supuso una barrera a la implementación de la medicina personalizada en grupos étnicos minoritarios pero en la última década se ha hecho un esfuerzo notable por incluir genomas de estos grupos en las bases de datos.

No obstante, la barrera económica existe en cuanto a las capacidades de secuenciación de pacientes y acceso a atención sanitaria. Esta barrera ha hecho que la medicina de precisión contribuya a las diferencias entre países ricos y pobres y también a diferencias en la atención sanitaria entre grupos socioeconómicos distintos dentro del mismo país allá donde no existe un sistema público de salud para todos. Aún así, los avances tecnológicos en secuenciación, su abaratamiento y la reciente difusión de la secuenciación masiva como consecuencia de la pandemia Covid-19 han hecho que la altura de la barrera de acceso a la información genética se haya rebajado bastante.

La disponibilidad de la información genómica para todos los sectores socioeconómicos es solo el primer paso en la aplicación de la estrategia de medicina personalizada. Existen aún barreras importantes en la aplicación de estos conocimientos al mejor tratamiento de las enfermedades, principalmente en una mayoría de países sin atención sanitaria pública universal.

Otra barrera sobre la que debemos actuar está relacionada con la actualización de conocimientos por parte de los profesionales sanitarios y organización de sistemas de atención sanitaria, algo que merece la pena abordar seriamente.

5.- Retos profesionales en la medicina de precisión.

Los avances en el conocimiento del genoma humano se han sucedido a un ritmo acelerado y muchos de los profesionales hemos recibido una formación escasa en

Genética humana. Los programas de formación médica y especializada han sido precarios en la atención a esta revolución en el conocimiento derivada del proyecto Genoma Humano. Y por otro lado, conceptos sencillos que creíamos aprendidos “para siempre” no dejan de evolucionar al ritmo acelerado de los descubrimientos en la biología molecular de las enfermedades. No obstante, la libre disponibilidad de las secuencias del genoma y el constante desarrollo de herramientas que facilitan su interpretación hace que no haya excusa para no ponerse al día.

Esta necesidad de actualizarse en genética es más acuciante si cabe por el hecho que los pacientes de acuden a nuestra consulta pueden venir cargados de información (y desinformación) sobre posibles problemas genéticos que les afectan con un nivel de detalle que supera los conocimientos promedio de médicos en esa enfermedad concreta. En algunos países ha tenido bastante éxito una estrategia de diagnóstico genético directo al consumidor (16), en virtud del cual los pacientes pueden mandar a laboratorios comerciales una muestra con células de la boca y recibir un análisis genómico de calidad. Incluso en países como el nuestro, en que la atención sanitaria pública puede cubrir muchas de estas pruebas, las limitaciones y demoras propias del sector público hacen posible que una alternativa directa al consumidor sea competitiva.

Un reto fundamental en la interpretación de resultados genómicos es poder trasladar la información contenida en el informe genético en datos relevantes desde el punto de vista clínico, realmente útiles para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, filtrandolos de otra mucha información sobre polimorfismos y “variantes de significado incierto (VUS)” que pueden plagar dichos informes.

No faltan motivaciones para actualizarse y tampoco es complicado, dado el desarrollo actual de herramientas de acceso a esta información. Dentro de una amplia gama de opciones, destacamos las asociadas al National Center of Bioinformatics de los NIH, USA. En particular, todos los pediatras deben estar familiarizados con las búsquedas de información disponibles en CLINVAR (17, 18) y programas asociados,

como ClinGen (Clinical Genome Resource), diseñados para facilitar la incorporación de la medicina genómica en la atención sanitaria.

En ClinGen colaboran expertos clínicos e investigadores para revisar datos sobre variantes genéticas y establecer estándares en la relación entre la clínica y la genética. ClinVar recoge la información disponible sobre las variantes y las presenta en términos fácilmente entendibles. El formato de búsqueda es sencillo (simplemente se introduce el nombre del gen y la variante de interés, en nomenclatura oficial; por ejemplo AGXT p.I244T para la mutación más frecuente causante de hiperoxaluria primaria en Canarias). Este portal agrega información anonimizada de pacientes, información clínica, de laboratorio diagnóstico y de investigadores, con una red de contribuidores grandísima, extendida por todo el mundo (aunque con un mayor peso relativo norteamericano). Los datos están muy bien curados siguiendo las recomendaciones actualizadas para la estimación del determinismo patogénico de cada variante, con la finalidad de ser realmente útil en la práctica clínica. Además, está vinculado a otro recurso (Genome Connect -19-), disponible en inglés y español, orientado a informar a las familias de pacientes con trastornos genéticos.

En definitiva, los objetivos de la “Medicina de Personalizada y de Precisión” dependen de los mismo principios básicos de la buena práctica médica desde sus comienzos: conocimientos actualizados sobre las causas, mecanismos y tratamientos de las enfermedades y un interés genuino en ajustar nuestras acciones y motivaciones al paciente que tenemos delante. Nada más y nada menos.

Bibliografía

1. <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>
2. https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/personalised-medicine_en
3. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/IMPACT/Paginas/Plan.aspx>
4. Ashley EA: Towards precision medicine. *Nat Rev Genetics* 2016; 17:507-522.
5. Garrod A: The Huxley lecture on diathesis. *Br Med J*. 1927; 2: 967–971.
6. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409:860-921.
7. <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets>
8. <https://humanpangenome.org/>
9. <https://encodeproject.org>
10. Wright CF et al.: Genomic diagnosis of rare pediatric disease in the United Kingdom and Ireland. *New Engl J Med* 2023; 388:1559-1571.
11. <https://www.ukbiobank.ac.uk/>
12. Johansson A et al.: Precision medicine in complex diseases. Molecular subgrouping for improved prediction and treatment stratification. *J Intern Med* 2023 Apr 24. doi:10.1111/joim.13640. Online ahead of print. PMID 37093654
13. O’Dwyer PJ et al.: The NCI-MATCH trial: lessons for precision oncology. *Nat Med* 2023; 29:1349-1357.
14. Sharma P, Allison JP: Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 2015; 161:205-214.
15. Caudle KE: Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process. *Current Drug Metab* 2014; 15:209-2017.
16. Fernandes Martins M, Murry LT, Telford L, Moriarty F: Direct-to-consumer genetic testing. *Eur J Hum Genet* 2022; 30:1331-1343.
17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
18. Landrum MJ, et al: ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucl Acids Res* 2018; 46:D1062-D1067.
19. <https://www.genomeconnect.org>