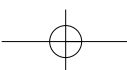
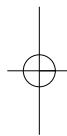
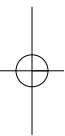
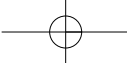


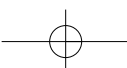
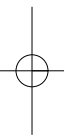
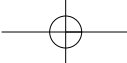
La Medicina Individualizada como oportunidad para el Sistema Nacional de Salud





Índice

■ Presentación. Luc Dirckx. <i>Presidente del Patronato del Instituto Roche</i>	5
■ Introducción. Jaime del Barrio. <i>Director General del Instituto Roche</i>	7
■ Integración en la clínica cardiovascular de las pruebas genéticas, en una medicina personalizada Alfonso Castro. <i>Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche</i>	11
■ Una carta de derechos para una medicina a la carta Pilar Nicolás. <i>Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche</i>	21
■ Medicina Individualizada como posibilidad para el Sistema Nacional de Salud Octavi Quintana. <i>Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche</i>	33
■ Investigación biomédica y gestión clínica Juan Rodés. <i>Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche</i>	39
■ De la Biología Molecular a la Biomedicina Margarita Salas. <i>Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche</i>	51
■ Medicina Individualizada más allá de la tecnología sanitaria Guillermo Fernández Vara. <i>Presidente de la Junta de Extremadura</i>	59
■ La Medicina personalizada en el País Vasco Gabriel M^a Inclán Iríbar. <i>Consejero de Sanidad. Gobierno Vasco</i>	67
■ La medicina predictiva y personalizada Marina Geli i Fabra. <i>Consellera de Salut. Generalitat de Catalunya</i>	93
■ Genética humana y Salud. Anticipando el futuro en el Sistema Sanitario Público de Andalucía M^a Jesús Montero Cuadrado. <i>Consejera de Salud. Junta de Andalucía</i>	107





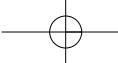
Presentación

Luc Dirckx

- Presidente del Patronato del Instituto Roche

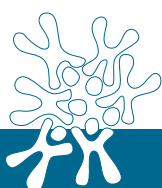
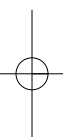
Cuando el médico inglés Archibald Garrod acuñó, hace poco más de un siglo, el término “individualidad química” para sugerir una relación de alteraciones congénitas y heredables con las enfermedades metabólicas, seguramente no imaginaba hasta qué punto los avances en Genética y Genómica iban a cambiar la Medicina moderna. Hoy estamos en los albores de esa revolución hacia la Medicina Individualizada, consistente en administrar el fármaco más apropiado a la dosis adecuada para cada paciente, apoyados en el conocimiento cada vez más profundo de la naturaleza molecular de las enfermedades.

Roche ha sido pionera a nivel mundial en su apuesta estratégica por la Medicina Individualizada, en la creencia de que su introducción gradual en nuestros sistemas sanitarios tendrá consecuencias profundas y enormemente positivas para todos los agentes involucrados en el cuidado de la salud y, en última instancia, para los pacientes y la sociedad en su conjunto. Desde nuestra compañía contemplamos la Medicina Individualizada como una excelente oportunidad para desarrollar fármacos más innovadores, seguros y eficaces, y colaborar así con nuestras autoridades sanitarias en la reducción de los costes adicionales derivados de las reacciones adversas medicamentosas y la falta de eficacia de algunos tratamientos en ciertos grupos de pacientes. Por su doble condición de líder mundial en el sector farmacéutico y de diagnóstico, Roche se encuentra en una posición privilegiada para impulsar este nuevo concepto de Medicina basado en un enfoque más predictivo y en la identificación de aquellos pacientes que más se van a beneficiar de cada tratamiento concreto. Esta apuesta decidida se ha traducido ya en innovadoras terapias dirigidas como Herceptin, y en tests diagnósticos como el Amplichip.



Como es obvio, la introducción de la Medicina Individualizada en la práctica clínica habitual requerirá de la contribución y el esfuerzo concertado de todos, y de forma muy destacada de nuestros gestores políticos. Es por ello que la presente monografía resulta esperanzadora y nos anima a seguir el camino que nos hemos marcado, al demostrar de forma inequívoca el interés de nuestras autoridades sanitarias por la investigación traslacional, y la determinación con que están afrontando e impulsando los cambios necesarios para hacer llegar la Medicina Individualizada a todos los ciudadanos. En esta tarea, siempre contarán con el apoyo y la colaboración de Roche y del Instituto Roche.

Luc Dirckx





Introducción

Jaime del Barrio

- Director General del Instituto Roche

Es un placer para mí presentar esta monografía a la que con tanta brillantez han contribuido destacadas personalidades de nuestro sistema sanitario en sus vertientes política, asistencial, de gestión y de investigación. La satisfacción es doble. En primer lugar, porque no suele ser fácil contar, en una sola publicación, con contribuciones tan diversas y de tanto nivel. Y en segundo lugar, por el tema que en ella se trata: "La Medicina Individualizada como oportunidad para el Sistema Nacional de Salud". El Instituto Roche, fundación creada por Roche Farma España hace casi cinco años con objeto de promover la investigación, el debate, la formación y la difusión del concepto de Medicina Individualizada, no podía quedar al margen de los actos de celebración del 75 aniversario de Roche en España. Y qué mejor forma de contribuir que la presente monografía, reflejo del largo camino recorrido por nuestra fundación en estos pocos años. La Medicina Individualizada es un nuevo concepto de medicina que pretende diseñar y aplicar protocolos de prevención y tratamiento más adaptados a la singularidad genética y molecular de cada paciente y de cada enfermedad.

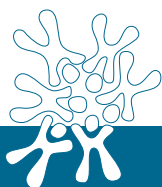
Hace tan sólo unos años, el término "Medicina Individualizada" era poco o nada habitual. La percepción dominante era que la Medicina Individualizada era poco más que una utopía, un desiderátum lejano y poco probable. Ciertamente es que la culminación del Proyecto Genoma Humano, con la determinación de la secuencia consenso de nuestro genoma despertó enormes expectativas sobre la posibilidad de poner este conocimiento al servicio de la medicina y de la sociedad, pero no es menos cierto que la infinidad de barreras interpuestas (científicas, tecnológicas, estructurales, legales y éticas) resultaba abrumadora incluso para los más optimistas. Cinco años más tarde, podemos afirmar que, pese a no haberse concretado aún más que parcialmente en algunas áreas terapéuticas,

la medicina individualizada lleva camino de convertirse en una realidad en nuestros sistemas sanitarios. No sólo porque los avances científicos y tecnológicos registrados en áreas como la Genómica, la Farmacogenética y la Farmacogenómica están permitiendo superar numerosas barreras, sino también porque todos los agentes implicados en el sistema sanitario (desde los legisladores hasta los pacientes, pasando por clínicos, gestores, investigadores, etc.) empiezan a percibir la medicina individualizada como una necesidad y una oportunidad.

Resulta evidente que no todos los medicamentos son igualmente eficaces en todos los pacientes, ni tienen el mismo perfil de seguridad. Los costes humanos, sanitarios y económicos de esta desigual eficacia y de las reacciones adversas medicamentosas son muy cuantiosos, y tienen impacto a todos los niveles: en los pacientes que los sufren, en los laboratorios que desarrollan nuevos fármacos, y en los gestores sanitarios que han de administrar presupuestos siempre limitados. Los éxitos cosechados mediante la combinación de terapias dirigidas y tests diagnósticos en enfermedades complejas como el cáncer muestran el camino a seguir, e ilustran los numerosos beneficios que podrán derivarse de la introducción generalizada de este tipo de abordajes en la práctica clínica habitual. Huelga decir que no estamos hablando de una panacea, ni de un nuevo abordaje que arrinconará por obsoletos a los ya existentes, sino de un conjunto de herramientas muy poderosas de prevención, diagnóstico y tratamiento que complementarán a las que ya se encuentran a disposición del clínico.

Las contribuciones de los autores de la presente monografía nos aportan muchas de las claves para el desarrollo y la implantación de la Medicina Individualizada en nuestro sistema sanitario.

En primer lugar, la Medicina Individualizada se sustenta en la llamada investigación traslacional, es decir, en la transferencia del conocimiento generado por la investigación básica y la investigación clínica hasta el entorno asistencial. Ello obligará, y nuestras autoridades nacionales y autonómicas están tomando buena cuenta de ello, a incrementar y optimizar la inversión en i+d, aprovechar sinergias, reorganizar estructuras y crear otras nuevas, como grandes plataformas tecnológicas (de genómica, de nanotecnología, biobancos) y redes de investigación cooperativa. En este sentido, la Medicina Individualizada puede contribuir en gran medida a convertir la i+d en motor de nuestro desarrollo tecnológico y económico.

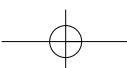
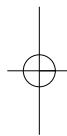
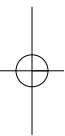
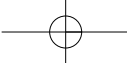


Junto a los cambios a gran escala, en políticas y macroestructuras, la Medicina Individualizada precisará de cambios más cercanos a la realidad cotidiana de la práctica asistencial. Algunos de ellos ya se están operando en virtud de legislaciones específicas de rango estatal y autonómico que impulsan y regulan, entre otros, la creación y el funcionamiento de nuevas unidades hospitalarias (como las de consejo genético), y garantizan el acceso equitativo y universal de los ciudadanos a nuevas técnicas de diagnóstico y prevención, como por ejemplo los tests genéticos, en el marco del cuidado integral de su salud.

En el ámbito legislativo cobra especial relevancia la protección de los derechos de los pacientes, no sólo en lo que se refiere al acceso, sino también en el contexto de los interrogantes y nuevos retos éticos y legales que plantean las técnicas de análisis genético y secuenciación a gran escala, y el almacenamiento, manejo y uso que se pueda hacer de las muestras de que proceden y de la información de carácter personal extraída de ellas.

Asimismo, la implantación generalizada de la medicina individualizada en nuestros sistemas sanitarios (en aquellas áreas terapéuticas en que la ciencia y el grado de conocimiento lo vayan haciendo posible) requerirá un gran esfuerzo divulgador y formador de amplio espectro, dirigido no sólo a nuestros profesionales sanitarios, sino también a los gestores, medios de comunicación y, en definitiva, al conjunto de ciudadanos que van a ser los primeros beneficiarios de este nuevo concepto de medicina. En esta tarea el Instituto Roche se compromete a mantener un esfuerzo importante y sostenido, y a reforzar en años venideros su posición de liderazgo como plataforma de difusión, formación, debate y consenso sobre todos los aspectos relacionados con el desarrollo de la medicina individualizada en España.

Jaime del Barrio





Integración en la clínica cardiovascular de las pruebas genéticas, en una medicina personalizada

Prof. Dr. Alfonso Castro Beiras

- Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche

Hace más de 50 años que Watson y Crick descubrieron la estructura del ADN (ácido desoxiribonucleico) y más de 5 años de la publicación del genoma humano. Desde entonces y gracias al progreso de la tecnología se han dado pasos hacia la aplicación de estos conocimientos en la práctica clínica, primero como expectativas y después en realidades que ayudan al control y tratamiento de las enfermedades en general y de las cardiovasculares en particular gracias al mejor conocimiento en torno a la genética y genómica de estas entidades.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad en nuestro entorno y se prevé que serán la primera causa de muerte y pérdida de años de vida en el mundo hacia el año 2020. Por otro lado el esfuerzo realizado en los años precedentes para tratar de detener la ola de mortalidad cardiovascular tratando de identificar a los pacientes a riesgo y actuar sobre ellos no ha tenido los éxitos esperados. Ello ha motivado que se busquen nuevos modelos o estrategias de actuación para lograr mayor éxito en las medidas para detener e invertir esta tendencia. Las actuaciones deberán ir dirigidas tanto a nivel poblacional como a la actuación individual. En este segundo nivel se abren nuevas y esperanzadoras expectativas, gracias a la introducción de la genética y a las nuevas tecnologías de imagen en el diagnóstico y tratamiento de estas entidades. La caracterización molecular de las enfermedades cardiovasculares y la aportación de los avances genéticos pueden ayudar a una identificación más precoz, a un diagnóstico más preciso y a un tratamiento más adecuado que ayude a disminuir los desenlaces adversos de las enfermedades cardiacas en pacientes afectados.

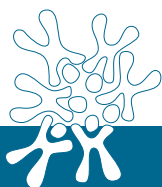
El uso más habitual de test basados en ADN es el de confirmar o descartar una determinada entidad, y la posibilidad de estratificar el riesgo de eventos de acuerdo al binomio fenotipo-genotipo y consecuentemente poder dirigir la indicación del tipo de tratamiento. Otro uso quizás más controvertido es el de usar los test genéticos como pruebas predictivas, en este último apartado se deben distinguir la identificación de pacientes en fases precoces de la enfermedad, es decir en el periodo silente o asintomático de la enfermedad y otra es la capacidad de identificación de aquellas personas cuyo riesgo es más elevado. Se usan también los test genéticos para el diagnóstico prenatal y preimplantacional.

Teniendo en cuenta que al menos una parte de la carga de las enfermedades cardiovasculares puede estar condicionada por una compleja interacción entre genética y factores o condiciones relacionados con los hábitos y el ambiente y que sobre estos últimos se ha actuado con resultado más bien escaso, debido a variables diversas, se prevé que puede ser útil y posible un abordaje más certero e individualizado con el desarrollo y la aplicación del análisis genético, en determinadas condiciones.

Estudios preliminares están indicando las posibilidades de esta nueva orientación y el enorme potencial que supone la participación en la clínica de los estudios genéticos; como ejemplo el de la identificación y por tanto intensificación de medidas preventivas o terapéuticas, en individuos con mutaciones que alteran desfavorablemente el riesgo de padecer la enfermedad, especialmente en la enfermedad coronaria.

De momento, sin embargo, el progreso obtenido que es clínicamente relevante en este campo de las enfermedades cardiovasculares está más desarrollado en las enfermedades monogénicas, ejemplo de estas son las denominadas, miocardiopatías y canalopatías, que junto con otras entidades reciben el nombre de cardiopatías familiares. Esta es la razón por la que en este texto la mayor parte del mismo esté dedicado principalmente, aunque de manera sucinta, a algunos de los principales aspectos de estas entidades, sin renunciar a realizar algún comentario a la importancia que puede alcanzar la aplicación de aspectos de la genética para la individualización y segmentación en patologías más prevalentes como enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca.

Las enfermedades monogénicas o de herencia mendeliana, miocardiopatías y canalopatías, constituyen la primera causa de muerte cardiovascular en personas por debajo de los 50 años de edad y con la característica de ser en un alto porcentaje de pacientes esta la primera manifestación de la enfermedad.



Integración en la clínica cardiovascular de las pruebas genéticas, en una medicina personalizada

Las miocardiopatías fueron las primeras entidades nosológicas cardíacas en las que se reconoció la base molecular genética. Esta caracterización ofrece la posibilidad de seguir una estrategia de identificación precoz, estratificación de riesgo y tratamiento individualizado. El añadido es que, además, proporcionan nuevas rutas para la investigación de la muerte súbita e insuficiencia cardíaca en general debido a que estas entidades se comportan como una "caricatura" de las patologías más comunes, lo que permite elaborar nuevas hipótesis y desarrollar aproximaciones diagnósticas y terapéuticas de entidades como la hipertrofia secundaria a hipertensión arterial o de la disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca secundaria a otras etiopatogénias.

Es el camino hacia un futuro inmediato en el que todas las actuaciones irán dirigidas a la elección personalizada o a la segmentación de las diferentes entidades nosológicas con el fin de lograr un tratamiento más efectivo gracias a estar indicado con mayor precisión. De ello se deriva, consecuentemente, la ventaja de añadir un enorme valor a la utilización de los recursos sanitarios.

MIOCARDIOPATÍAS Y GENÉTICA

Las miocardiopatías son un grupo importante de enfermedades del músculo cardíaco que a través de disfunción muscular y alteraciones eléctricas conllevan una elevada morbilidad y mortalidad, con el dramatismo añadido de que esta mortalidad se produce en personas jóvenes. En este grupo la clasificación clásica incluye la miocardiopatía hipertrofica (MH), la miocardiopatía dilatada (MD) y la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD)

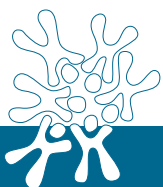
La miocardiopatía hipertrófica es una entidad caracterizada por marcada hipertrofia ventricular en ausencia de causa conocida, como hipertensión arterial o estenosis aórtica. Es un entidad de base genética, con una prevalencia poblacional de 0.2% para la expresión fenotípica de la enfermedad. Cientos, más de 700, de mutaciones causales han sido identificadas en diversas proteínas sarcoméricas. La mayoría de los casos están localizados en 3 genes: 15-25% en mutaciones en la cadena pesada de la beta-miosina, 25-30% en la proteína C y 10-15% en troponinas T, pero hay al menos otra docena de genes implicados que explican una proporción relevante de casos de la enfermedad. Es además conocido que el 60 a 80% es familiar y solo un 20% a 40% es mutación de novo.

Se ha avanzado en el análisis de los mecanismos patológicos por los que estas alteraciones conducen al trastorno miocárdico, aún es muy pobre su conocimiento. La presentación clínica es muy variada e incluye insuficiencia cardíaca, arritmias auriculares y ventriculares.

Existen problemas relacionados con la identificación precoz de estas entidades o la discriminación del padecimiento en personas con fenotipo no bien definido como por ejemplo las situaciones de diagnóstico diferencial con manifestaciones de hipertrofia miocárdica debido a una respuesta fisiológica al ejercicio. Situaciones que es de gran importancia deslindar debido a la consecuencia devastadora que es la muerte súbita que puede suceder en pacientes asintomáticos y jóvenes que padecen una MH y que pueden ser desencadenados por el ejercicio.

El interés de la identificación precoz de personas portadoras de la enfermedad, así como la de refinar la estratificación del riesgo en aquellos pacientes de miocardiopatía hipertrófica en que la arritmia pueda ser letal, se debe a que existen, además de las medidas preventivas, dentro del arsenal terapéutico tratamientos eficaces, como el tratamiento con desfibriladores implantados, que pueden salvar vidas. Existen suficientes y alentadores indicios, algunos ya utilizables en la clínica, de que el buen uso de los datos genéticos, como son la presencia y tipo de mutación, unidos a determinadas características del fenotipo (que ayudan a identificar a pacientes de elevado riesgo y a seleccionar la terapéutica de manera más idónea) son útiles para adelantar y valorar de manera más precisa la indicación de medidas preventivas, de manera especial las de muerte súbita.

Queda camino por recorrer en la investigación de esta entidad, pero es necesario y posible implementar estrategias de estratificación del riesgo por el conocimiento de la historia natural y con la utilización de aspectos comunes de genotipo y fenotipo en estudios longitudinales que permitan identificar las personas de mayor riesgo y que sea necesario proteger con medidas como la implantación de desfibriladores u otras medidas terapéuticas. Para obtener esta información se requiere la inclusión de un número importante de pacientes en cada grupo que asegure el tratamiento estadístico de las observaciones. Esto será posible a través de la creación de bases de datos, se trata de uno de los retos para abordar este problema. Ha de tenerse en cuenta que además el fenotipo de MH puede ser imitado por la presentación de trastornos metabólicos severos y que frecuentemente, son heredados de manera autosómica recesiva o con herencia ligada al cromosoma X, como la enfermedad de Fabry y que su identificación permite un tratamiento específico.



Integración en la clínica cardiovascular de las pruebas genéticas, en una medicina personalizada

La miocardiopatía dilatada (MD) es una entidad con dilatación ventricular y disfunción sistólica. Y así como la MH es una alteración de base principalmente genética, en la MD el fenotipo puede ser causado por isquemia, hipertensión, embarazo, alcohol, enfermedad autoinmune y, por supuesto, por herencia genética. Se intenta purificar el sustrato genético, pero con la historia familiar es difícil distinguir entre genética y variantes adquiridas, de ahí la importancia de la genética. Se ha confirmado que hasta un 50% de MD idiopáticas tienen base hereditaria, y un grupo pequeño es autosómica recesiva, ligado a cromosoma X y de herencia mitocondrial.

Otras miocardiopatías están en los inicios de su nosología. La displasia arritmogénica de ventrículo derecho (DAVD) es un trastorno del músculo cardíaco que se caracteriza por un progresivo reemplazamiento de fibrosis y grasa del ventrículo derecho y en grado menor y variable del ventrículo izquierdo. Se caracteriza por dilatación ventricular, arritmia, y muerte súbita. Y ahora es reconocida su base genética, que ayuda a identificar la enfermedad a veces dentro de un fenotipo muy variable y permite implementar recomendaciones de hábitos especialmente de ejercicio o la implantación de dispositivos antiarrítmicos, desfibriladores.

Una de las estrategias más importantes para conocer la relación fenotipo/genotipo es la de los estudios familiares. Cuando se identifica una nueva mutación en una determinada familia, todo parece confuso. Se ha afirmado que en el caso de las miocardiopatías familiares todas las mutaciones son privadas, queriendo indicar que no hay manera de establecer correlaciones claras entre la presencia de una mutación en una familia y el fenotipo observado en otra familia portadora de la misma mutación. Sin embargo esto no es más que el resultado de un número insuficiente de datos. Es decir, conforme aumenta la información sobre la historia natural de la enfermedad en los portadores de una mutación, y conforme aumenta el número de familias estudiadas, en muchos casos se perfila un patrón común de comportamiento fenotípico para cada mutación y, además en algunos casos, debido al solapamiento entre fenotipos también resulta posible establecer la presencia de factores modificadores, bien genéticos, bien ambientales.

Estas aportaciones enfrentan a los clínicos con la necesidad y la oportunidad de tener que valorar la genética como nueva herramienta que permita adelantar y adecuar el tratamiento en pacientes con trastornos hereditarios, si los identifica precoz y estratifica adecuadamente. El objetivo de la caracterización molecular será resolver la relación genotipo-fenotipo en orden a refinar y precisar el diagnóstico individualizado y guiar adecuadamente el tratamiento y poder así prevenir o disminuir la incidencia de muerte súbita.

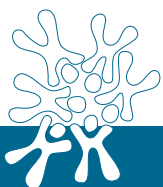
En definitiva, a pesar o debido a ese solapamiento en la expresión clínica, la caracterización molecular ofrece la oportunidad de una caracterización más precisa y ha sido descrito en diferentes estudios de relación genotipo-fenotipo y en los estudios de seguimiento. Es necesario tener bases de datos lo suficientemente potentes que permitan dar una lectura a la mutación encontrada. El estudio que comprendiese el genotipo de una población de miocardiopatías lo suficientemente amplia el estudio del fenotipo y el seguimiento de la misma evitaría muchos de los sesgos que hoy se atribuyen a los estudios publicados. Sin embargo, la magnitud de esta empresa es un auténtico reto.

El reconocimiento de que miembros con determinados pedigríes tienen incremento de riesgo de MS ha conducido al reconocimiento de determinadas mutaciones en estas enfermedades que están asociadas con diferentes pronósticos y esto es útil porque proporcionan al médico la posibilidad de hacer un tratamiento más personalizado.

Síndrome de QT

El síndrome de QT largo es una anomalía estructural de los canales de potasio y sodio del corazón. Los síntomas son la presencia de arritmias ventriculares polimorfas con la aparición de síncope, y muerte súbita. El electrocardiograma muestra una prolongación del intervalo QT. El síndrome QT largo tiene una prevalencia de uno cada 5.000 personas siendo una de las principales causas de muerte súbita en jóvenes. Se trata de una enfermedad genética compleja, habiéndose identificado diferentes genes que dan lugar a diferentes tipos de enfermedad. El tipo LQT1 está presente en más del 50 % de los casos estudiados y se atribuye al gen *KVLQT1*, que origina anomalías en el canal de potasio. El tipo LQT2 se debe a mutaciones del gen *HERG*, que codifica para otro canal de potasio; el tipo LQT3 en el gen *SCN5A*, produciendo un funcionamiento anómalo del canal del sodio. Alrededor de 1/3 de los pacientes permanecen asintomáticos. Se han descrito también como causa de síndrome de QT largo mutaciones en al menos otros 6 genes relacionados con proteínas constituyentes de los canales que controlan la despolarización y repolarización miocárdica.

El síndrome de QT corto descrito en el 2000 como síndrome de fibrilación auricular familiar, el síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica tienen base genética en formas autosómica dominante y recesivas. Individuos con síntomas, síncope, con o sin historia familiar; con o sin alteraciones electrocardiográficas pueden beneficiarse del estudio genético.



Integración en la clínica cardiovascular de las pruebas genéticas, en una medicina personalizada

Enfermedades multifactoriales

La mayoría de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo las manifestaciones de la arteriosclerosis como la cardiopatía coronaria crónica y los síndromes coronarios agudos, infarto agudo de miocardio, son expresión de procesos multifactoriales que incluyen disfunción endotelial, reactividad vascular y fenómenos inflamatorios. Todo ello resultado de la interacción de los genes con los hábitos individuales y el medio.

Es importante tener en consideración que la mayoría de las personas con enfermedad coronaria no tienen conocimiento de su padecimiento y por ello de su riesgo, a pesar de ser la enfermedad incluso severa y que en el 30 a 50% de los casos el primer indicador o síntoma de padecimiento es la presentación de un infarto de miocardio, con alta probabilidad de un desenlace fatal. Por ello, se intenta en el momento actual el buscar marcadores que identifiquen esta fase asintomática de la enfermedad. La aproximación a la identificación de pacientes con riesgo elevado hasta ahora utilizada, tropieza en que la mayoría de las personas entre 45 a 55 años de edad tiene al menos un factor de riesgo cardiovascular. Esta universalización impide una predicción adecuada y la mayoría de las personas caen en lo que se denomina riesgo intermedio según las tablas de Framingham o el Score y la mayoría de los ataques suceden en pacientes de riesgo intermedio y solo el 20% en los de alto riesgo.

Determinar el componente genético de la arteriosclerosis es difícil. Más de 1.400 genes han sido identificados. Algunos de los más interesantes resultados en la enfermedad multifactorial son los encontrados en las diferencias por sexo, edad, raza y etnia en la patobiología de la enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial que condiciona la respuesta de los fármacos en el tratamiento de estas entidades.

Conforme aumenta el número de estudios también lo hace la cantidad de datos disponibles en la bibliografía acerca de variantes genéticas implicadas en una patología multifactorial como es la arterioesclerosis.

La oportunidad está en poder identificar situaciones que permitan iniciar medidas encaminadas a evitar la aparición del evento coronario. Por mencionar algunos ejemplos: varios meta análisis de estudios caso-control han encontrado asociaciones significativas entre variaciones genéticas y enfermedad cardiovascular. Así, el polimorfismo, Slns/Del del gen APO B (apolipoproteína B) está asociado con un incremento notable del riesgo de infarto de miocardio (IM) mientras que el genotipo Ins/Ins se asocia con un incremento significativo de LDL colesterol. Otros meta análisis mues-

tran que la presencia de dos copias alelicas de variaciones en el intron4a del gen de la sintetasa del NO (óxido nítrico) tiene un moderado incremento de riesgo cardiovascular. Estos y otros, como alelos de ApoE2, muestran una forma de identificar pacientes con mayor probabilidad de enfermedad coronaria, pero hasta el momento no nos es posible utilizar esta información en la practica clínica. El camino esta iniciándose y en un futuro los resultados de la genética podrán ser trasladados a la práctica clínica y ayudaran a la realización de una prevención mucho más eficaz y serán útiles para reducir la mortalidad cardiovascular.

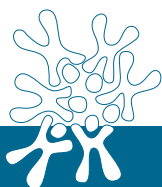
La razón para esta falta de traslación de los resultados de los estudios genéticos a la practica clínica esta en la dificultad para vincular la gran cantidad de información disponible acerca de variantes genéticas y polimorfismos que proporcionan los diferentes estudios realizados con los eventos clínicos del paciente concreto al que se enfrenta el médico en la práctica diaria. Se hace necesario un cambio de estrategia que permita convertir en conocimiento útil para la toma de decisiones clínicas toda la información genética disponible y que continua generandose. Como veremos en el siguiente apartado ya existen iniciativas que apuntan en esta dirección.

Integrando la genética en la práctica clínica

A la hora de comentar este aspecto podemos encontramos ante dos tipos de posiciones u opiniones. Una derivada de aquellos que opinan que esto es abrir la caja de Pandora y en el otro extremo estaría los que lo consideran una Panacea. Este último grupo se puede aventurar que es muy minoritario o inexistente en el campo de la medicina cardiovascular. De momento estamos en disposición de afirmar que el test genético es de enorme ayuda al diagnóstico y al tratamiento de determinadas patologías cardiovasculares. Comencemos por intentar situar el test genético en su contexto y conseguiremos amortiguar o eliminar los inconvenientes de quienes ante la posibilidad de realizar un test genético pueden estar pensado en la caja de Pandora.

Un test genético debe ser realizado e interpretado con la cautela de otras pruebas realizadas en clínica, es decir, valorar la sensibilidad, especificidad, el coste y disponibilidad, y realizar la interpretación.

La interpretación de un test genético puede ser compleja, deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos:



Integración en la clínica cardiovascular de las pruebas genéticas, en una medicina personalizada

- 1.- el efecto de una mutación puede estar condicionado por otros genes o aspectos ambientales.
- 2.- diferentes cambios en un gen pueden dar diferentes resultados.
- 3.- diferencias alélicas pueden causar enfermedad solo en una determinada fracción de casos.
- 4.- otros genes o condiciones del individuo como la edad ó el genero puede afectar la penetrancia y por ello dos individuos con la misma mutación tener presentaciones clínicas diferentes.
- 5.- una persona con una mutación causal puede aparecer no afectada.

Por ello el clínico que solicita un test genético necesita información y conocimiento. Vayamos por partes El médico al decidir la solicitud de un test genético debe prever que necesita la respuesta en dos escalones, es decir, dos tipos de respuestas: el paciente si tiene la mutación que sospecha y, además, el significado de la mutación encontrada.

¿Cómo puede el clínico disponer de ese conocimiento cuando se encuentra ante un paciente con una enfermedad o sospecha de enfermedad del tipo de la miocardiopatía hipertrófica y pide un test genético? Si tenemos en cuenta la cantidad de mutaciones y la variabilidad de la expresión, para que el clínico pueda utilizar la mutación como conocimiento precisa conocer los datos clínicos relevantes asociados a esa mutación que están descritos en la literatura. Esto exige un trabajo de muy difícil realización y laborioso, lo que obliga a disponer de plataformas de bases de datos de gran fiabilidad que recojan la información elaborada por expertos y la trasformen en conocimiento para su aplicación práctica al caso al que se enfrenta.

Como se ha descrito, se necesita una aproximación diferente a la que habitualmente se hace entre el clínico y el laboratorio si se quiere maximizar los beneficios del test genético. Se trata de utilizar una nueva estrategia de la interacción entre el clínico y el laboratorio. ¿Cómo lograr esta interacción?

El clínico deberá usar toda la información clínica para crear un diagnóstico diferencial lo más preciso y a partir de esta primera aproximación el clínico y laboratorio tienen la necesidad de trabajar juntos. La dificultad está en que la información está dispersa en la literatura médica y además en constante evolución. Los clínicos no disponen de esta información y los laboratorios no la proveen o sólo de manera muy limitada.

Por ello existen ya iniciativas que acompañan al resultado del diagnóstico del tipo de mutación, la información que existe acerca de la mutación identificada y proporcionan al

clínico no sólo información para que pueda personalizar el diagnóstico y estratificar el riesgo a la luz del conocimiento aportado, sino también ayuda para tomar decisiones más adecuadas.

Referencias

- Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, et al . SHAPE Task Force.From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report 2006 Jul 17;98(2A):2H-15H.
- McPershon E. Genetic diagnosis and testing en clinical practice.Clin.Med.Res 2006;4:123-129
- Robin HH Tabereaux PB Benza R et al. Genetic testing in cardiovascular disease J Am Coll cardiol 2007;50:727-737
- Jasson Cowan MS Ana Morales Jimena Dagua BSN Hershberger MD Genetic testing and genetic counseling in cardiovascular genetic medicina :overview and preliminary recomedations Congest Heart Fail 2008: 14:97-2005gB
- Bjorn C Knollmann, Dan M.Roden. A genetic framework for improving arrhythmia therapy Nature 2008 Vol 451.doi:10.1038 06803
- Grosse SD Khoury MJ What is the clinical utility of genetic testing? Gent Med 2006;8:448-450
- Lorraine Frazier, Rolanda L. Johson E. Sparks Genomics and cardiovascular disease Journal of Nursing Schilarship 2005; 37: 4 315-321
- Houman A, Hugh W Reviews of translational medicine and genomics in cardiovascular disease New disease taxonomy and therapeutic implications J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1251-64
- www.healthincode.com





Una carta de derechos para una medicina a la carta

Pilar Nicolás

- Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche

LA TOMA DE CONCIENCIA

Desde el inicio del Proyecto Genoma Humano, hacia el año 1990, se tomó conciencia del impacto que iban a producir los descubrimientos que entonces se intuían, y se advirtió su futura incidencia directa en la vida de los ciudadanos. Al mismo tiempo, la necesidad de que la sociedad se implicara en esta gran empresa y confiara en su enorme beneficio, se identificó como una condición necesaria para su éxito. Esta reflexión llevó a destinar un cinco por ciento del presupuesto a un programa dedicado al análisis de sus implicaciones éticas, jurídicas y sociales, conocido como el programa ELSI (*Ethical, Legal and Social Issues*), algo sin precedentes en un proyecto de esta envergadura.

Anticipándose a esta gran inversión, a finales de los ochenta, un grupo de científicos creó HUGO (*Human Genome Organisation*), una asociación científica de carácter internacional cuyo objetivo era, y continúa siendo, la coordinación de los esfuerzos en investigación genética. HUGO cuenta con un Comité de Ética que promueve la discusión sobre las implicaciones sociales, éticas y legales del conocimiento derivado de la investigación en genética humana.

También en esos años, el Parlamento Europeo aprobó una Resolución sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética, que fue el primer texto emanado de una institución supranacional en el que se reclamó una intervención normativa en el ámbito de la genética.

En definitiva, el desarrollo de la genética y de sus aplicaciones ha ido de la mano de la reflexión ética y jurídica sobre sus consecuencias para los ciudadanos: esta reflexión se sitúa en el marco de la bioética, que ordena el desarrollo de la biotecnología a través de la identificación de principios, y del Derecho, que confiere una fuerza especial a los principios éticos en la medida en que representa el cauce para su tutela efectiva (Romeo Casabona).

LA TEMPRANA INQUIETUD EN ESPAÑA: EL CONGRESO MUNDIAL DE BILBAO

La Universidad de Deusto fue sede en el año 1993 de un Congreso Mundial que convocó en Bilbao a expertos de todo el mundo para reflexionar sobre las implicaciones jurídicas del Proyecto Genoma Humano, entre ellos cinco premios Nobel. Esta reunión supuso un impulso para la difusión de las implicaciones de la genética humana entre juristas y bioeticistas en nuestro país. Se presentaron entonces las líneas más interesantes del discurso ético y jurídico, que luego se han ido extendiendo y adaptando a las nuevas situaciones; se asumió la "Declaración de Bilbao" y se decidió crear un centro especializado en el análisis y difusión del impacto de la genética en el derecho: la Cátedra Interuniversitaria Fundación BBVA – Diputación Foral de Vizcaya, de Derecho y Genoma Humano.

Una de las conclusiones a las que se llegó en la Declaración adoptada en este Congreso estipula que "la libertad de investigación científica es esencialmente libre (...). El respeto a los derechos humanos consagrados por las declaraciones y las convenciones internacionales marca el límite a toda actuación o aplicación de técnicas genéticas en el ser humano".

La premisa que casi doscientos expertos de distintas disciplinas y países consensuaron hace quince años sigue hoy vigente y se ha concretado y desarrollado, y se ha plasmado en documentos normativos; toca ahora reflexionar sobre su significado actual.

DERECHOS HUMANOS Y GENÉTICA. UNA CARTA DE DERECHOS PARA UNA MEDICINA A LA CARTA

Si entendemos por medicina individualizada o "medicina a la carta", la que establece el tratamiento o prevención según las características particulares de un individuo o grupo de individuos, también se puede afirmar que la protección de los intereses de esos individuos ha de ser la referencia para establecer las normas que regulen su ejercicio.



Una carta de derechos para una medicina a la carta

El mayor beneficio para el paciente es el eje en torno al cual ha de girar el marco normativo en este ámbito, al que se une la promoción de la investigación científica que, en definitiva, repercute también en cada uno de los ciudadanos, de un modo menos directo o evaluable que un tratamiento concreto, pero fundamental para lograrlo.

Cuando los intereses merecen protección jurídica adquieren la categoría de derechos, y cuando se trata de derechos que emanan de la misma condición de pertenecer a la especie humana y son consustanciales a la misma, se han reconocido como derechos humanos en cartas de naturaleza jurídica internacional, como logro de la cultura occidental moderna. Los derechos humanos integrados en los ordenamientos jurídicos nacionales adquieren la entidad de derechos fundamentales.

Como es sabido, el 10 de diciembre de 1948, la Asamblea General de Naciones Unidas adoptó la Declaración Universal de los Derechos Humanos, que recoge los derechos humanos considerados básicos. La Declaración junto con los Pactos Internacionales de Derechos Humanos (Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, y Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales) conforman una Carta Internacional de los Derechos Humanos.

A partir este primer nivel general de reconocimiento y protección, la configuración de los derechos humanos se ha proyectado a un ámbito en el que incide directamente la medicina individualizada, a través de la Declaración Internacional de la UNESCO sobre los Datos Genéticos Humanos de 2003. Queda configurado así un marco internacional específico de *Soft law* (Derecho no directamente vinculante) cuya vocación es inspirar al legislador nacional para que haga efectivos los principios enunciados.

La Declaración de 2003 parte de la afirmación de que “las investigaciones sobre el genoma humano y sus aplicaciones abren inmensas perspectivas de mejoramiento de la salud de los individuos y de toda la humanidad”, a la vez que se exige el pleno respeto a “la dignidad, la libertad y los derechos de la persona humana, así como la prohibición de toda forma de discriminación fundada en las características genéticas”.

Su primer objetivo se formula como “establecer los principios por los que deberán guiarse los Estados para elaborar sus legislaciones y políticas sobre estos temas; y sentar las bases para que las instituciones y personas interesadas dispongan de pautas sobre prácticas idóneas en estos ámbitos”.

La Declaración aporta interesantes criterios en su lista de definiciones (por ejemplo, el dato genético objeto de la misma es el "heredable"), en su ámbito de aplicación (que se extiende también a las muestras biológicas) y en las condiciones de realización de los análisis (que se lleven a cabo siempre integrados en un proceso de consejo genético adecuado); desarrolla los principios de respeto a la autonomía del sujeto, a la intimidad, a la integridad, al trato no discriminatorio y a la gratuidad en la cesión de partes del cuerpo; y exige que cualquier excepción a estos principios (como pudiera ser la utilización de datos o muestras sin consentimiento previo) esté fundamentada en una norma de derecho interno y pase filtros de control como la evaluación por Comités de Ética independientes o la autorización de instituciones oficiales.

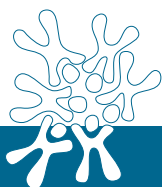
En definitiva, se puede afirmar que se ha proclamado una auténtica Carta Internacional de Derechos en el ámbito de la medicina individualizada, que debe inspirar a los Estados para tomar medidas que la hagan efectiva.

Por otra parte, también se han aprobado instrumentos jurídicos internacionales de naturaleza convencional que siguen la estela de esta Carta de Derechos, como el Protocolo al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos en el ámbito sanitario, de mayo de 2008; y otros textos de distinto carácter e impacto según su ámbito geográfico, su naturaleza o destinatarios: Recomendaciones del Consejo de Europa, de la Organización Mundial de la Salud, de la OCDE, dictámenes de Comités Nacionales de Bioética, Guías de Asociaciones Profesionales, etc.

INTERDISCIPLINARIEDAD E INTERNACIONALIZACIÓN, PERSPECTIVAS IMPRESCINDIBLES

Todo este esfuerzo se ha realizado desde la perspectiva interdisciplinar e internacional, como método imprescindible para dar una respuesta adecuada a las necesidades que exigen la regulación.

Un estudio u otra actividad es interdisciplinario cuando se realiza con la cooperación de varias disciplinas, lo que significa, más que una compilación de conocimientos, la integración de distintos saberes en un solo discurso que en el caso del bioderecho concluya en la toma de decisiones. La interdisciplinariedad resulta en una incidencia recíproca entre las disciplinas que participan en la actividad de que se trate, de manera que esta relación hace que experimenten ciertos impactos (Guy Durand). Las disciplinas por tanto han de ser "permeables" e integrar conocimientos ajenos, lo que ya se ha plasmado en



el caso de la medicina individualizada: hoy se puede afirmar que la calidad de la investigación y de la asistencia pasa por su respeto a los principios éticos y morales y no se refiere sólo a cuestiones técnicas; y, a la vez, en las normas jurídicas se incorporan definiciones que provienen de la biología y la medicina, delimitan su objeto y justifican su redacción.

Por otra parte, el proceso constante hacia una juridización de la bioética, se está desarrollando no sólo en el plano interno, sino también en el internacional, por vía convencional y sobre todo por medio de Declaraciones con vocación universal. Esta aproximación universal no puede encarar de manera exhaustiva y detallada todos los temas discutidos, teniendo en cuenta la complejidad ideológica, política, jurídica y cultural del mundo actual, pero sí aborda la proclamación de principios generales referidos a la Comunidad Internacional en su conjunto (Gros Espiell). Ahora bien, en áreas más homogéneas, aun cuando esta dificultad no desaparece por completo, sí disminuye, lo que permite una mayor homogeneización normativa, necesaria, además, por la mayor circulación y relación entre los agentes implicados (médicos, pacientes, investigadores...).

MEDICINA INDIVIDUALIZADA EN LA LEY DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA (LIB)

Pasados cuatro años tras la adopción de la Declaración de 2003, se aprobó en España la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica (LIB), que constituye un importante hito en la construcción de un marco normativo efectivo en el ámbito de la investigación y aplicación clínica de la genética, en definitiva de la medicina individualizada.

La Ley trató de responder a la demanda de una regulación particular sobre esta materia con el diseño de un marco básico que deberá ser desarrollado tanto por el Gobierno Central como por los de las Comunidades Autónomas.

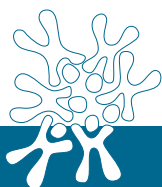
A pesar de su título, y de la asimetría entre las atribuciones del Estado y las Comunidades Autónomas en asistencia sanitaria y en investigación científica, la LIB incluye en su ámbito de aplicación el análisis genético con fines asistenciales, lo que se justifica por "las enormes dificultades para deslindar los límites que enmarcan la investigación y el diagnóstico en el ámbito de los análisis genéticos, por razones de coherencia sustantiva y sistemática y en atención a los importantes derechos de las personas que pueden hallarse implicados en este tipo de análisis".

El título V, "Análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos" se divide en cuatro capítulos que se aplican de manera "acumulativa": los biobancos se regulan en el capítulo IV, pero les son aplicables también las disposiciones de los tres capítulos anteriores. Lo mismo ocurre con la utilización de muestras biológicas en investigación biomédica, objeto del capítulo III, respecto a los dos capítulos que lo preceden; y a los análisis y tratamiento de datos genéticos (a los que está dedicado el capítulo II) con los principios generales en el capítulo I. A su vez, el Título I de la Ley (Disposiciones generales), ha de ser proyectado a todo el articulado.

Ahora bien, la regulación específica de una materia se redacta precisamente para marcar una diferencia con la general y, por esta razón, son los preceptos más particulares los que aclaran las reglas en un ámbito en concreto. Por ejemplo, en el artículo 8 se establece como principio general la obligación de garantizar la trazabilidad de cualquier material biológico de origen humano, pero en el título V se prevé la posibilidad de anonimizar muestras en determinadas condiciones con fines de investigación biomédica. A esta última regla habrá que atender puesto que se trata de un precepto más específico que prima frente al general por razones justificadas.

Teniendo en cuenta esta matización, para interpretar correctamente las disposiciones del Título V es imprescindible la lectura de las Disposiciones Generales que, a su vez, pueden analizarse a la luz de las Declaraciones Internacionales y Recomendaciones de Instituciones de las que España forma parte y, por supuesto, de los tratados Internacionales. Pongamos otro ejemplo de esta interpretación "en cascada": ante la pregunta ¿a qué pruebas y datos es aplicable la regulación establecida en el capítulo II del Título V? debemos responder teniendo en cuenta lo siguiente:

- Primero, este capítulo se abre delimitando la finalidad del análisis y, por consiguiente, establece un primer criterio para la respuesta: los análisis genéticos se realizarán para la identificación del estado de afectado, de no afectado o de portador de una variante genética que pueda predisponer al desarrollo de una enfermedad específica de un individuo, o condicionar su respuesta a un tratamiento concreto.
- Segundo, el capítulo que le precede (recordemos el sistema de "aplicación en cascada") dispone como objeto de regulación "la protección de los datos genéticos de carácter personal", de manera que será a las pruebas que obtengan este tipo de datos a las que se apliquen las reglas del capítulo II.



Una carta de derechos para una medicina a la carta

- Tercero, en el Título I se define "dato genético de carácter personal" como la "información sobre las características hereditarias de una persona, identificada o identificable obtenida por análisis de ácidos nucleicos u otros análisis científicos", y "análisis genético" como el "procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, lo cual incluye las pruebas indirectas para detectar un producto génico o un metabolito específico que sea indicativo ante todo de un cambio genético determinado".
- Cuarto, el Protocolo al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos en el ámbito sanitario, de mayo de 2008 (todavía no ratificado por España) establece que es información equivalente a la genética la que confirme un vínculo con una variante genética, mientras que no lo es la que sólo hace intuir la posibilidad de este vínculo, y se precisan otras pruebas para comprobarlo.

Como conclusión, la respuesta a la pregunta formulada podría ser: el capítulo II del Título V de la LIB se aplica al procedimiento destinado a la identificación del estado de afectado, de no afectado o de portador de una variante genética que pueda predisponer al desarrollo de una enfermedad específica de un individuo, o condicionar su respuesta a un tratamiento concreto, a través de la detección de la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético heredable, incluyendo las pruebas que aporten una información equivalente (es decir, que evidencien la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético heredable); así como a los datos resultantes de las mismas.

DE LA CARTA DE DERECHOS A LA LEY DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

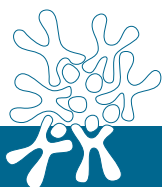
La LIB ha concretado y ha dado efectividad a la carta de Derechos aplicable en medicina individualizada, proyectando, y en ocasiones adaptando, algunas de las normas más generales que ya existían en nuestro ordenamiento jurídico a este marco específico: el régimen del consentimiento; el derecho de acceso a los datos de carácter personal; el derecho a la intimidad; el derecho a no saber; el principio de prohibición de lucro a partir del cuerpo humano o sus partes; o el derecho a la no discriminación.

- Primero. El régimen del consentimiento. Ya la antigua Ley Orgánica 5/92, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal (LOR-TAD) establecía, y la regla sigue vigente, que para la obtención de datos de salud

era preciso que el sujeto consintiera expresamente. Pues bien, la Audiencia Nacional ha revocado, en enero de 2008, la sanción impuesta por la Agencia Española de Protección de Datos a una clínica que llevó a cabo la prueba del Sida sin un consentimiento referido en concreto a este diagnóstico, por entender que el otorgado para "análisis de sangre" previos a la contratación de un seguro lo englobaba. Sin entrar a valorar la sentencia, lo importante es señalar que este argumento no se podría haber esgrimido si se hubiera tratado de un análisis genético, porque la LIB ha introducido como requisito para el análisis genético que el consentimiento se preste de manera expresa con esta finalidad, por escrito y precedido de la información sobre su significado y consecuencias (artículos 47 y 48).

Por lo que se refiere a la amplitud del consentimiento para la investigación, la norma general de prohibición de consentimientos genéricos se concreta en la obligación de que el sujeto conozca, antes de manifestar su voluntad, una serie de cuestiones que necesariamente acotan los términos de dicho consentimiento, puesto que la utilización de los datos o las muestras deberá circunscribirse a las actividades que se pudieron describir con el detalle exigido; excepto en caso de que las muestras se almacenen en biobancos, lo cual representa unas garantías reforzadas.

- Segundo. Derecho de acceso a los datos. Según la Ley Orgánica de Protección de datos, el titular de los datos tiene derecho de acceso a los mismos, lo que representa una garantía fundamental en la efectividad del derecho a la autodeterminación informativa. Sin embargo, esta posibilidad no comprende el acceso a la identidad de las personas que puedan haberlos conocido. En este punto, a los datos relativos a la salud se les aplica el régimen general, salvo que se trate de datos genéticos que se manejen en investigación sanitaria, precisamente por una particularidad que ha incluido la LIB (artículo 47.3).
- Tercero. Derecho a la intimidad y deber de secreto. No parece necesario recordar la extensa (general y sectorial) normativa que impone el deber de secreto a los profesionales sanitarios, que únicamente en la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, hace mención expresa a su extensión a los familiares del paciente y sólo para cuando éstos pretenden acceder a la historia clínica de fallecidos. En cambio, las alusiones de la LIB a esta cuestión son varias, lo que se explica por el carácter heredable de los datos genéticos. En una adecuada proyección del derecho a la intimidad y a la autodeterminación informativa, se esta-



blece como regla general que será el paciente quien decida sobre la revelación de los datos (artículo 47.5) y que cuando el análisis se lleve a cabo en un proceso de consejo genético familiar los datos se archivarán y comunicarán a cada paciente por separado (artículo 51.2). No se prevén causas de justificación particulares para la ruptura del deber de secreto y, en consecuencia, podrán concurrir las generales, como estado de necesidad o el cumplimiento de un deber.

Además, la cesión de datos de carácter personal en general requiere el consentimiento previo del titular, salvo que tenga como finalidad fines históricos, científicos. Sin embargo, para los datos relativos a la salud se ha sentado la regla del consentimiento expreso en todas las formas de su tratamiento, lo cual incluye la cesión. Cuando están recogidos en la historia clínica, la Ley 41/2002, reitera esta exigencia, aunque de un modo algo confuso y ambiguo (en el artículo 16). Pero la confusión queda aclarada por la LIB para los datos genéticos: la cesión exige el consentimiento expreso, salvo que el sujeto no sea identificable por haber sometido a los datos a un proceso de anonimización, para lo cual, a su vez, el sujeto habrá tenido que consentir.

- Cuarto. Derecho a no saber: Una nota singular del análisis genético es que aporta información sobre asintomáticos. Unido a esto, de momento, el diagnóstico genético ha avanzado más que las medidas preventivas o terapéuticas que se pueden adoptar una vez realizado. Estas podrían haber sido las razones que han llevado a reforzar el derecho a no saber, que fue introducido en nuestro ordenamiento de una manera muy limitada por la Ley 41/2002. En efecto, mientras la Ley de Derechos del paciente impone la comunicación de la información relativa a la salud, a pesar de la negativa del paciente, cuando se pueda ver perjudicada su salud, la de terceros, la de la colectividad o por exigencias terapéuticas del caso (artículo 9.1); sólo esta cuarta circunstancia opera en relación con ejercicio del derecho a ignorar los datos genéticos (artículo 48.2 de la LIB).
- Quinto. Aunque el principio de respeto a la Dignidad humana es difícil de delimitar, se entiende que lo vulnera el poner precio a un ser humano. Pero lo cierto es que no todas las partes o productos del cuerpo humano están o han estado fuera del comercio; el principio de "gratuidad" de la "donación" de partes del cuerpo por parte del sujeto fuente no es obvio. Por ejemplo, años atrás no existía prohibición de vender la sangre y hoy no es ilícito vender el pelo. La Declaración de la UNESCO sobre datos genéticos humanos advierte que el consentimiento para la donación no puede estar mediatizado por incentivos económicos, y el Con-

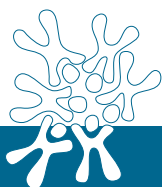
venio de Biomedicina del Consejo de Europa incluye la prohibición de que el cuerpo humano o sus partes sean objeto de lucro. Pero la LIB es más explícita: el sujeto fuente de las muestras no puede recibir una contraprestación económica por el material, ni tampoco pueden hacerlo quienes posean la muestra si la ceden a un tercero. Así pues, es ilícito que un investigador venda muestras (tal como se obtuvieron o desarrolladas en líneas celulares) si bien se podrán repercutir los costes de su obtención, procesamiento, almacenamiento y transporte (artículos 7, 44.4º, 45.c, 58.3, 69.2 y 69.3).

- Sexto. La posibilidad de discriminación por razones genéticas ha generado inquietud con la mirada puesta en el ámbito laboral y en el de la contratación de seguros. En España, existen garantías suficientes para prevenir un trato desigual injusto en el primero de ellos, pero en el segundo quedan algunas cuestiones sobre las que reflexionar. Lo que sí se cierra a partir de la incorporación a nuestro ordenamiento jurídico del Convenio de Biomedicina es la posibilidad de realizar análisis genéticos con fines distintos a la asistencia sanitaria o a la investigación científica (artículo 11 del Convenio), lo cual marca de nuevo otra diferencia entre estas pruebas y el resto de los diagnósticos médicos. La LIB no desarrolla esta cuestión (no es la norma adecuada para hacerlo) pero reitera la prohibición tanto de discriminación en general por razones genéticas (artículo 6), como de realización de análisis fuera de ciertas finalidades (artículo 9.3).

CONTINUAR EL CAMINO

Para quienes se dedican al ejercicio de la medicina y a la investigación biomédica, quizás lo dicho hasta ahora haya suscitado dudas u objeciones desde la perspectiva de su proyección al trabajo diario, puede ser incluso que se haya percibido, más que como la descripción de una carta de derechos, la de una "carta de obstáculos" para su investigación o incluso para la agilidad en la asistencia a los pacientes. Creo que esta percepción debería cambiar:

En primer lugar se debe tomar conciencia de que la LIB ha proyectado derechos que ya estaban reconocidos en nuestro ordenamiento jurídico, siguiendo los principios internacionales, lo cual los ha hecho "presentes" en este ámbito. Las exigencias no obedecen a motivos caprichosos, sino a la necesidad de la efectividad de una carta de derechos para una medicina a la carta.



Una carta de derechos para una medicina a la carta

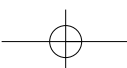
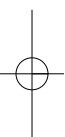
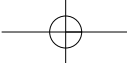
En segundo lugar, la idea de que el legislador debe resolver todos los casos particulares es equivocada, el derecho ha de marcar unas pautas claras de actuación, pero su función de regulación de la convivencia es compartida con otros mecanismos regulatorios. Por ejemplo, la LIB ha encomendado a los Comités de Ética de la Investigación el papel de evaluar las propuestas concretas y valorar las circunstancias y necesidades particulares de cada proyecto.

Ahora bien, es cierto que no debe trasladarse al profesional toda la responsabilidad en el cumplimiento de esta "carta de derechos", puesto que la obligación corresponde a todos los agentes implicados según sus atribuciones: dotación de medios necesarios para una prestación sanitaria de calidad, organización de los servicios, fomento de la investigación científica, adecuada formación de profesionales, o desarrollo legislativo necesario para completar los aspectos abiertos en la LIB.

Así que debemos reconocer que está todavía pendiente el establecimiento de las condiciones necesarias para el óptimo desarrollo de esta "carta de derechos" y que la LIB es una etapa de un camino que se debe recorrer con esfuerzos e iniciativas, de distinta naturaleza, pero encaminados hacia un objetivo común.

REFERENCIAS:

- Durand, Guy, *Introduction Générale à la Bioéthique*, Fides et Cerf, Montréal et Paris, 1999.
- Gros Espiell, "Significado de la Declaración Universal sobre la Bioética y los Derechos Humanos de la UNESCO", en *Hacia una Bioética Universal. La Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO*, Instituto Roche y Cátedra de Derecho y Genoma Humano (Ed.), Madrid, 2005, pp. 7-9.
- Romeo Casabona, Carlos María, "Ámbito de aplicación de la Declaración Universal sobre la Bioética", en *Hacia una Bioética Universal...cit.*





Medicina Individualizada como posibilidad para el Sistema Nacional de Salud

Octavi Quintana

- Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche

Un problema habitual en medicina, que deja perplejos a los profesionales, es que pacientes con problemas similares responden de forma distinta al mismo tratamiento. También resulta frecuente que pacientes con problemas similares tengan finalmente el mismo pronóstico con y sin tratamiento, lo que no significa necesariamente que el tratamiento es ineficaz, sino que unos mejoran con tratamiento, y otros mejoran sin él. Esta situación es relativamente común en medicina y cirugía.

La hipótesis más razonable para explicar esta distinta respuesta, es que los pacientes no son iguales. Su diferencia puede atribuirse a que tengan la misma enfermedad en diferente estadio, o que exista una diferencia individual, propia de cada paciente, que lo haga más o menos susceptible a un determinado tratamiento, o que implique un riesgo distinto. Esta diferente susceptibilidad del individuo puede ser debida a que tenga una variante genética que le confiera distinta susceptibilidad al tratamiento o distinto riesgo.

Es habitual que antes de tratar al paciente se le discrimine en función de su estadio para adaptar la agresividad del tratamiento en función de la gravedad de la enfermedad.

Los métodos diagnósticos para estadiar la gravedad de una enfermedad se han desarrollado considerablemente. El número de estadios para cada enfermedad ha aumentado gracias al mayor poder discriminatorio de los métodos diagnósticos. Un buen ejemplo de ello es la utilización de cámaras *gama* portátiles de alta resolución en quirófano. La cámara permite detectar el ganglio centinela, de muy pequeño tamaño, en cáncer de mama, el melanoma en el intraoperatorio y de cáncer de próstata en laparoscopia. Pacientes que sin este método habrían sido considerados propios de un tratamiento más con-

servador; pueden pasar a ser candidatos a tratamiento más radical tras la detección de una extensión aunque sea ésta microscópica.

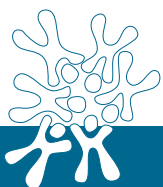
Cuando el método diagnóstico es genético se denomina, de forma exagerada, medicina individualizada. Es exagerada porque lo que se hace es, como en el caso anterior; atribuir, de forma mas precisa que con los métodos diagnósticos habituales, el paciente a un grupo de riesgo específico. Se la denomina individualizada porque se refiere a un riesgo propio del individuo, relativamente independiente del progreso de su enfermedad. Sin embargo, el término de medicina individualizada soslaya que la enfermedad no se da sino es en las personas, y que por lo tanto no existen enfermedades de forma abstracta. Es más, el diagnóstico genético se realiza, en muchos casos, en la propia biopsia. De ahí cabe decir que características del paciente que se desarrollan con la enfermedad son tan individuales o personales como las que tiene sin la enfermedad.

El término individual o personalizado obedece a que la genética va íntimamente ligada con la noción de identidad, mucho más que cualquier otro método diagnóstico. No obstante, incluso esta acepción es dudosa porque si hablamos de enfermedades genéticas, la identidad no se aplica a este concepto de genética, y el asignar a pacientes con enfermedad denominadas genéticas a subgrupos de riesgo mediante métodos diagnósticos convencionales (bioquímicos o de imagen), no corresponde a lo que se denomina medicina individualizada.

La conclusión es que la medicina individualizada o personalizada consiste en asignar a los pacientes a un grupo de riesgo específico o de tratamiento distinto si tienen una variante genética relevante para su enfermedad. Estrictamente no se trata de una asignación individual ya que no se trata a cada enfermo de forma distinta sino que, como otros métodos diagnósticos, la asignación se refiere a un grupo.

La secuenciación del genoma humano generó enormes expectativas en medicina. La genómica se perfiló como un potente instrumento para identificar y tratar a pacientes con una amplia variedad de enfermedades. La realidad mostró, sin embargo, que al igual que ha sucedido después con las células madre, su manejo es muy complejo y queda aún mucho por aprender. Los ensayos de terapia génica han tenido un resultado mucho peor de lo que se preveía en un primer momento.

En el caso de la medicina individualizada, la investigación se refiere al diagnóstico genético que, sin duda, es el campo que mejores resultados ha dado en el campo de la genética.



Medicina Individualizada como posibilidad para el Sistema Nacional de Salud

La investigación tiene dos fases: La primera consiste en identificar en pacientes con la misma patología la variante genética que expresa un riesgo distinto. Esta parte de la investigación para la que se pueden utilizar además modelos animales, permite en el mejor de los casos, entender la fisiopatología de la enfermedad y por lo tanto, encontrar nuevas dianas terapéuticas. Una vez identificada la variante genética que confiere un riesgo específico, hay que probar que la asignación de los pacientes en función de este riesgo se corresponde a los resultados clínicos.

La Comisión Europea tiene un instrumento para financiar la investigación que se denomina Programa Marco. Actualmente esta en marcha su séptima edición. La investigación en salud representa una parte muy importante en el Programa Marco. Dentro de las áreas temáticas, representa algo más del 20% del presupuesto de los proyectos de cooperación, que a su vez tiene asignado tres cuartas partes del presupuesto de todo el programa.

La Salud en el 7PM, con un presupuesto anual de casi 1000.M de Euros, tiene una parte muy significativa en genómica. En el 6 Programa Marco (2002-2006) todo proyecto de investigación tenía que tener un aspecto genético. La exclusión de este aspecto en un proyecto tenía que estar explícitamente justificada.

Los proyectos son siempre con participación de varios equipos distintos de diferentes países y por lo tanto, de un tamaño considerable. A diferencia de muchos programas de investigación nacionales, el Programa Marco publica los temas sobre los que se financian propuestas, lo que permite llevar a cabo política científica, indicando en las convocatorias los temas prioritarios. Es, por tanto, evidente que la investigación genética es una prioridad en la política científica de la Comisión Europea. Esta investigación se refiere sobre todo a la investigación básica, puesto que todavía existe poca investigación clínica que pueda trasladar y utilizar los resultados obtenidos en la básica. Sin embargo la genómica no se aplica únicamente a los aspectos más fundamentales (genómica estructural, genética de poblaciones, genética funcional, biología de sistemas..) sino también en relación a grupos de enfermedades (cardiovascular, cáncer, neurociencias, metabólicas, infecciosas y de la pobreza, raras, músculo esqueléticas...).

Una de las primeras aplicaciones de esta investigación básica se encuentra en el campo de la farmacogenómica y la medicina individualizada. Es un ejemplo de lo que se propugna en el 7PM como lema de todo el programa de salud, la investigación traslacional.

TRANSBIG Y GENDEP

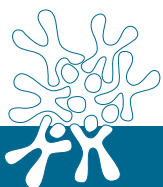
Para ilustrar esta investigación se presentan aquí dos ejemplos significativos de este esfuerzo por avanzar en medicina individualizada.

El primero de ellos es el proyecto TRANSBIG. Lo lleva a cabo un consorcio formado por investigadores de Bélgica, Holanda, Italia, Suiza Francia, Suecia, y Reino Unido. El objetivo era identificar pacientes de alto riesgo de recurrencia de cáncer de mama mediante su expresión genética. A las pacientes con cáncer de mama sin adenopatía se les realizó *microarray* de 25.000 genes y se encontraron 5000 que tenían una expresión diferenciada. De ellos se identificaron 70 capaces de predecir la recurrencia de la enfermedad en enfermas menores de 55 años sin adenopatía y cuyo tumor era menor de 5 cm. Una vez identificados esos 70 genes, se confirmó la capacidad para identificar a mujeres con bajo riesgo y se comprobó que el 96% que no tenían expresión para estos 70 genes, tenían una de probabilidad del 96% de supervivencia, frente al 50% de las de alto riesgo, que si tenían expresión para estos 70 genes. Además, el porcentaje de mujeres identificadas como de bajo riesgo fue mucho más alto que mediante otros métodos, lo que permite evitar quimioterapia a más pacientes que con otros métodos.

El paso siguiente (actualmente en marcha) consiste en hacer un ensayo clínico aleatorio llamado MINDACT (Microarray in Node negative Disease may Avoid Chemotherapy) que examina a 6000 pacientes con nódulo negativo. Se hacen dos grupos El primero, control, en el que los médicos evalúan a las pacientes con criterios clínicos e histopatológicos standard y las tratan en función de estos criterios. En el grupo experimental, los investigadores analizan las biopsias con los setenta genes que predicen el riesgo, y se establece el tratamiento según la paciente pertenezca a un grupo de alto o bajo riesgo. El objetivo principal del ensayo clínico es determinar si hay diferencia en el resultado a cinco años en las que están en el grupo experimental respecto del control. Si los resultados son finalmente similares en ambos grupos, significará que entre un 20-25% de pacientes, habrán evitado la quimioterapia.

El segundo ejemplo es un proyecto denominado GENDEP. Lo está realizando un consorcio en el que participan equipos del Reino Unido, Irlanda, Bélgica, Alemania, Suecia, Italia, Dinamarca, Eslovenia, Polonia y Croacia. El proyecto tiene tres temas interrelacionados entre sí:

- Un ensayo aleatorio de farmacogenómica para predecir la respuesta terapéutica a los antidepresivos y sus efectos adversos.



Medicina Individualizada como posibilidad para el Sistema Nacional de Salud

- Estudios de investigación básica mediante modelos animales y experimentos *in vitro*.
- Abordaje de los aspectos éticos, sociales y legales que se plantean con estos tratamientos.

En la parte del estudio más relacionada con la medicina individualizada, se seleccionan 1000 pacientes con depresión a los que se les asigna uno de los dos antidepresivos más corrientes y con los dos mecanismos de acción más importantes. Se estudia la evolución clínica y la aparición de efectos secundarios durante seis meses. Una vez se dispone de esos datos se analiza como los pacientes responden al tratamiento y se cruza con su perfil genético. De este modo, se identifican marcadores genéticos asociados con una buena y una mala respuesta al tratamiento. Así, se crea un test diagnóstico que permite al médico predecir qué pacientes responderán mejor al tratamiento y qué tratamiento será mejor tolerado por cada individuo.

La investigación básica se hace sobre cultivos celulares y modelos murinos para ver como funcionan los antidepresivos a nivel celular.

Finalmente, el abordaje de los aspectos éticos de un tratamiento para la depresión que discrimine genéticamente a los individuos, pretende identificar los más relevantes (cómo tratar los datos genéticos, acceso del paciente a la información, regulación del proceso...), y así poder elaborar protocolos de tratamiento.

El siguiente paso, como era el caso de TRANBIG, es realizar ensayos clínicos para validar el uso de los marcadores genéticos identificados en la primera fase. Una vez concluidos los ensayos clínicos, los médicos dispondrán de una poderosa herramienta para decidir que antidepresivo es más efectivo para cada paciente y con los mínimos efectos secundarios.

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LOS NUEVOS PROTOCOLOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tanto el estudio TRANBIG y MINDACT como el GENDEP, prevén estudios de costes los nuevos protocolos de tratamiento que se derivan de ambos proyectos. A pesar de los abundantes esfuerzos de estandarización y modelización, los estudios de evaluación económica en intervenciones en salud son complejos dada la existencia de nume-

rosos y variables factores a considerar y que no vienen cuantificados únicamente por su valor monetario (cuanto cuesta una quimioterapia), sino también por otro tipo de valores intangibles como podría ser evitar un tratamiento y la mejora o el empeoramiento relativo de la salud. Estos estudios deben considerar, además de la perspectiva del financiador la perspectiva social. Habitualmente diferentes tipos de diseño de evaluación económica (por ejemplo considerando beneficios, o efectividad o utilidad de las intervenciones) se consideran complementarios y su combinación ayuda a la toma de decisiones. En el caso de TRANSBIG, por ejemplo; cuantifican los efectos secundarios (físicos y psíquicos) de la quimioterapia, o de los antidepresivos en el caso de GENDER, la mejora de la depresión, por mencionar algunos costes y resultados.

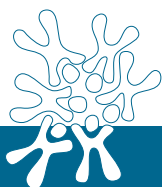
Pero incluso en el caso de que una estandarización fuera posible y se resolvieran estas consideraciones metodológicas, las comparaciones resultarían en cualquier caso complicadas. No obstante y sin duda, estos estudios son imprescindibles al considerar añadir estos tratamientos en la cartera de servicios de cualquier sistema de prestación sanitaria, ya sea pública o privada.

CONCLUSIÓN

La denominada medicina individualizada permite discriminar a los pacientes en función de su mayor o menor riesgo en función de su carga genética, y con ello su sensibilidad al tratamiento y efectos secundarios, lo que evidentemente conduce a un mejor resultado clínico.

Sin embargo estamos únicamente empezando a entender como funciona la genética y queda todavía mucho por conocer por lo que necesitamos mucha mas investigación.

Los dos ejemplos presentados muestran que la utilización de estos métodos diagnósticos puede beneficiar mucho a los pacientes pero es importante que, a diferencia de lo que ha sucedido muchas veces en el pasado con otros métodos diagnósticos y de tratamiento, se puedan realizar estudios rigurosos de ensayo clínico y evaluación económica antes de su introducción de forma generalizada en los sistemas de prestación sanitaria.





Investigación biomédica y gestión clínica

Juan Rodés

- Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche

(Nota: publicado en parte en la Revista Medicina Clínica 2008;130:553-556)

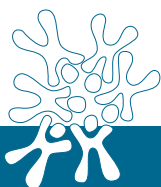
La gestión clínica es un concepto que se resume en la transferencia de poder y de responsabilidad a quien toma la mayor parte de las decisiones en la atención al paciente, y en los costes del sistema sanitario, es decir, a los médicos y al personal de enfermería. No cabe la menor duda que la gestión clínica dependerá del progreso científico-técnico que se producirá en los próximos años. La evolución y cambios de la gestión clínica han ido, y siempre irán, en paralelo con los nuevos conocimientos generados por la investigación biomédica.

La investigación biomédica se caracteriza por incluir un amplio abanico de líneas de actuación, que van desde la investigación fundamental o básica hasta la investigación clínica, la investigación epidemiológica o la investigación en servicios de salud. Estas actuaciones en materia de investigación pueden efectuarse desde el ámbito molecular, orgánico o sistémico hasta llegar al estudio de grupos de población o al análisis del rendimiento técnico y económico del propio sistema de salud. En todos estos niveles se pueden realizar preguntas de investigación que sean realmente relevantes^{1,2}. La experiencia acumulada en las dos últimas décadas permite considerar que es necesario que los hospitales, principalmente los universitarios, dispongan de un marco adecuado de investigación en el que se intenten resolver múltiples preguntas que derivan de la práctica clínica. Es necesario también que se pueda acortar el intervalo de tiempo entre la producción de nuevos conocimientos y su investigación en condiciones reales de aplicación en la práctica clínica diaria. Esta es una cadena interactiva que va desde la investigación básica a la asistencia médica, pasando por la investigación clínica, y constituye la denominada investigación traslacional.

En los últimos 30 años la investigación biomédica ha experimentado un gran progreso gracias especialmente a la biología molecular. Estos avances han culminado con la secuencia completa del genoma humano. Sin embargo en el momento actual hay pocos ejemplos en los que se puede constatar la aplicación real en la práctica clínica de estos nuevos conocimientos generados por la investigación biomédica básica. Estas aplicaciones se describen habitualmente como traslacionales, lo que significa el traslado del descubrimiento en el laboratorio a la clínica para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico o prevención de las enfermedades del ser humano. Para solventar este problema tan importante todavía no se ha encontrado una fórmula consistente y válida. Es evidente que la investigación traslacional debe ser comprendida como una forma de investigación que incluye la aplicación de los descubrimientos de la ciencia básica biomédica hacia la clínica y, a la vez, se debe considerar que es la forma más lógica para realizar preguntas científicas relevantes provenientes de la propia actividad clínica ^{3,5}.

La investigación traslacional es, relativamente, un nuevo concepto que incluye aspectos de ciencia biomédica básica e investigación clínica y, por tanto, requiere entrenamiento y recursos que no se suelen encontrar en los laboratorios o en los departamentos clínicos. Además, la investigación traslacional no se puede llevar a cabo en los departamentos básicos de la Universidad o en los institutos de investigación exclusivos de biología molecular; ya que los investigadores de estos centros no tienen el conocimiento apropiado en investigación clínica al carecer de centros hospitalarios donde poder realizarla. Es por ello que los centros donde se combinan ambos tipos de investigación por la colaboración entre universidades, centros de investigación básica y hospitales de alto nivel asistencial, son las instituciones ideales para realizar este tipo de investigación ⁶⁻⁹. Con la combinación de ambos tipos de investigación todas las partes ganan. En primer lugar, la investigación traslacional y la asistencia médica mejoran y, en segundo lugar, es un potente estímulo para que los investigadores básicos realicen una investigación más realista que beneficiará a corto o medio plazo la asistencia médica.

En definitiva la investigación traslacional consiste en la aplicación de los conocimientos biomédicos básicos (biología molecular, genética) al proceso asistencial. Un ejemplo del desarrollo futuro de la investigación traslacional, cuya demanda estará cada vez en un mayor aumento, lo constituyen las posibilidades derivadas de la secuenciación del genoma humano. La gran cantidad de información derivada de este hecho requerirá un gran sistema de investigación traslacional, en particular centrada en estudios fenotípicos. Los centros asistenciales académicos que hayan conseguido integrar con éxito redes o sistemas sanitarios en su conjunto, con poblaciones bien definidas y con grupos de investigadores clínicos bien entrenados podrán, probablemente, integrar una gran plataforma



de investigación genómica, con intercambio de información bidireccional entre investigadores básicos y clínicos, y con el desarrollo de grandes bases de datos genéticas, genotípicas, clínicas y farmacológicas. Requerirán también para ello de un notable desarrollo de la informática médica y de la bioinformática (gestión de datos referidos al ADN, secuencia de proteínas y estructura de las mismas)^{7,9}. Sin embargo, hay que considerar que existen tres grandes obstáculos que dificultan que la medicina traslacional sea realmente efectiva. En primer lugar se ha de conseguir que los descubrimientos científicos básicos sean realmente transferidos a la investigación clínica. El segundo obstáculo que se debe superar es el de conseguir, de la forma más rápida posible, la transferencia de los resultados obtenidos de los estudios clínicos a la práctica clínica diaria y a la salud pública¹⁰. Finalmente, hay que considerar que la información que se obtiene de la ciencia básica no es suficiente para desarrollar nuevos tratamientos sin el concurso de la investigación clínica y epidemiológica por lo que es necesario que ambos tipos de investigación estén debidamente coordinados para acelerar la transferencia del conocimiento científico a la práctica clínica^{11,12}. En el supuesto que la investigación traslacional pueda vencer todos los obstáculos antes señalados y pueda desarrollarse de una forma adecuada es muy probable que gracias a estas nuevas tecnologías se puedan identificar las personas que estén en riesgo de padecer una patología determinada y establecer las intervenciones necesarias antes que la enfermedad se manifieste. De este modo se habría pasado de la medicina reactiva a la medicina predictiva. Asimismo el futuro desarrollo de la farmacogenética facilitará, por primera vez en la asistencia médica, un tratamiento de tipo individualizado con lo que el riesgo a presentar efectos secundarios relacionados con la medicación disminuirán de una forma drástica. Todo ello indica que en un futuro no muy lejano la práctica de la medicina cambiará a tenor del avance de la investigación traslacional^{13,14}.

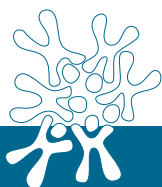
A pesar que todas estas futuras perspectivas se podrán aplicar en un relativo corto espacio de tiempo todavía no es posible pensar que se utilizarán de una forma rutinaria en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las distintas enfermedades humanas. En estos momentos se están desarrollando numerosas líneas de investigación para precisar su real aplicación en la asistencia médica de los pacientes. Desde un punto de vista práctico analizar la aplicabilidad de estas nuevas tecnologías es esencial para que se puedan incorporar de una forma racional en la práctica clínica diaria¹⁵. Una de estas tecnologías relacionadas con la genómica y que ofrece información que en un futuro muy próximo se podrá incorporar en la asistencia clínica es la técnica de “*microarrays*”.

Esta técnica combinada con los nuevos sistemas de imagen automatizados es sin duda un poderoso instrumento para analizar el perfil molecular de muchas de las enfermedades que afectan al ser humano, particularmente los procesos neoplásicos, ya que puede

identificar los genes que se sobreexpresan en los tejidos analizados ^{9,15-17}. Otra de las tecnologías que ya se ha empezado a aplicar, al menos en investigación, es la proteómica. Esta nueva tecnología podría ser de una gran utilidad clínica en un futuro próximo. La proteómica tiene fundamentalmente su aplicación en la oncología y en otras posibles áreas como las enfermedades reumatológicas, enfermedades de base endotelial o la enfermedad de Alzheimer entre otras muchas. El análisis del proteoma de los fluidos orgánicos, el conocimiento de los mecanismos post-transcripcionales (modificaciones post-traslacionales) de las proteínas, y el examen de la estructura y función de las proteínas, entre otros muchos aspectos, permitirá, posiblemente, identificar nuevas técnicas diagnósticas y nuevas dianas terapéuticas para muchas enfermedades ¹⁸⁻²³.

Las técnicas de imagen también han experimentado un gran progreso. La tomografía de emisión de positrones que hasta hace muy pocos años era todavía una técnica de aplicación clínica relativamente restrictiva ha experimentado un gran desarrollo y en la actualidad su aplicación clínica se contempla en casi todas las guías clínicas de oncología. Es muy posible que dentro de muy pocos años la investigación traslacional tenga una gran repercusión en el avance del diagnóstico por la imagen y en la formación de los futuros radiólogos. Asimismo, la evolución de la bioingeniería y de la nanotecnología hace prever que la futura aplicación de la imagen molecular así como un gran desarrollo tecnológico de los instrumentos que se utilizarán para el análisis de estas nuevas técnicas de imagen progresen en tan poco tiempo que su incorporación en la asistencia médica será, probablemente, relativamente rápida ^{24,25}. En el mismo ámbito de la bioingeniería y nanotecnología está la aplicación de técnicas de microscopía confocal en los instrumentos de endoscopia, lo cual permite realizar estudios anatomopatológicos en el mismo acto endoscópico dentro del concepto emergente de endomicroscopía o "histología virtual" ²⁶. Por otra parte, la evolución de las técnicas de radioterapia están abriendo el horizonte a la utilización de protones que permiten una alta concentración de dosis en áreas tumorales restringidas, lo cual cambiará de forma sustancial indicaciones y forma de aplicación de los tratamientos radioterápicos. Además, la posible sustitución de ciclotrones convencionales por sistemas de laser compacto reducirá el coste actual de la radioterapia con protones haciéndola mucho más accesible ²⁷.

Los ensayos clínicos también se podrán beneficiar de la investigación traslacional. Este tipo de investigación requiere de pacientes bien fenotipados y cuyo desarrollo puede ser unicéntrico o multicéntrico. Por una parte cabe considerar los estudios en fase I o fase II inicial, que permiten establecer en ocasiones nuevos conocimientos de la enfermedad particular que se investiga. Por otra, existen los estudios en fase III, de gran extensión y complejidad en la mayoría de los casos. La industria farmacéutica está



interesada en el desarrollo de estos ensayos siempre que su calidad se mantenga dentro de los estándares aceptados y siempre que estos ensayos se realicen dentro del plazo determinado y sin sobrepasar el presupuesto estipulado. La rapidez en reclutar pacientes válidos para el análisis final y la calidad de los datos son los factores fundamentales que las instituciones asistenciales deben ofrecer, en este caso, a la industria farmacéutica. Una posible ventaja competitiva, si se potencian los recursos humanos y técnicos dedicados a la investigación médica, es el hecho de que en Europa se pueden llevar a cabo ensayos clínicos de alta calidad, y otros estudios de intervención, que no tengan un especial interés económico para la industria farmacéutica, pero cuyo interés científico, social y para el sistema sanitario sea elevado (enfermedades huérfanas). Estos estudios, que requieren en general una gran inversión, deberían ser financiados total o mayoritariamente, con fondos públicos. Finalmente la investigación epidemiológica o investigación en servicios de salud, que se basa en estudios de poblaciones, e intenta averiguar el papel que distintas estrategias diagnósticas, terapéuticas, o variaciones en la práctica clínica, pueden tener en los resultados finales, tanto sanitarios como económicos, de manera que el proceso asistencial ofrecido pueda basarse cada vez más en evidencias científicas²⁸. Existen numerosos ejemplos de los beneficios potenciales de este tipo de investigación biomédica traslacional, en ensayos clínicos y en evaluación de servicios de salud. Algunos de ellos incluyen beneficios secundarios, como los derivados de la investigación de nuevas indicaciones para fármacos desarrollados originalmente para otras entidades o enfermedades, basadas en nuevos conocimientos fisiopatológicos o clínicos obtenidos tras la comercialización de fármacos o dispositivos. La importancia de estas indicaciones consideradas como secundarias es, en ocasiones, tan elevada que pueden llegar a suponer el 40% de las ventas totales²⁹. Más recientemente se ha desarrollado de una forma espectacular una nueva tecnología para las intervenciones quirúrgicas. Esta tecnología consiste en la utilización de los orificios naturales para realizar intervenciones quirúrgicas en cirugía gastrointestinal y urología (Natural Orifices Transluminal Endoscopic Surgery, NOTES). Es muy probable que en un futuro relativamente breve esta tecnología se vaya a utilizar con una mayor frecuencia.

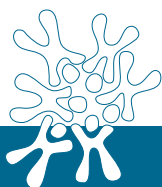
La gestión clínica debe tener presente aspectos que habitualmente no se consideran esenciales para el desarrollo de una actividad médico-asistencial de buen nivel y eficiente. De hecho la investigación clínica nunca se ha considerado que fuera un valor añadido para una correcta actividad médico-asistencial. Esto durante muchos años ha sido un error característico de muchos de los gestores sanitarios. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la investigación clínica de calidad solo es posible si la asistencia prestada es también de calidad. Además, la investigación clínica mejora la calidad de los médicos, y es por ello que en sus distintas vertientes, debe fomentarse como actividad esencial en la práctica de la medi-

cina del siglo XXI. Los hospitales, en tanto que centros de investigación, deben desarrollar proyectos de investigación clínica en sus tres vertientes, especialmente en la vertiente traslacional. Existen excelentes ejemplos, como los del "*Clinical Research Programme del Massachusetts General Hospital*", iniciado en 1996, con buenos resultados en sus primeros cinco años de existencia³⁰. Uno de los aspectos que siempre debe considerarse es el papel crucial que desempeñan los Comités Éticos de Investigación Clínica pues tienen la responsabilidad de la evaluación y del control de la investigación biomédica desarrollada en cualquier nivel asistencial. La ética de la investigación biomédica debe ser especialmente desarrollada y difundida entre la población general, puesto que resulta el pilar fundamental en el que basar la confianza y participación de los ciudadanos en todo el proceso de investigación biomédica. Conseguir la confianza de la población general en la investigación biomédica es esencial, especialmente, si se tiene en cuenta que en la actualidad muchas personas estudian y creen más en la astrología que en la astronomía, lo que indica claramente que existe una gran desconexión entre la comunidad científica y la sociedad para aceptar y comprender la ciencia por la mayoría de la población³¹.

El futuro de la gestión clínica tiene que basarse en el mayor conocimiento que todas las tecnologías antes señaladas facilitarán para comprender mucho mejor los mecanismos de las enfermedades, su diagnóstico y pronóstico. Asimismo, es muy probable que los tratamientos que se vayan desarrollando en un futuro inmediato sean mucho más eficaces y con menores efectos secundarios gracias a la farmacogenética. El advenimiento de todas estas tecnologías, que en la actualidad parecen todavía muy lejanas, es probable que sea relativamente rápido. Es por ello que los gestores de la Sanidad deben ser muy sensibles en facilitar todas estas tecnologías de una forma racional y distribuidas entre los centros con mayor capacidad y allí donde haya el mejor conocimiento. Esto debe ser así porque todas estas plataformas tecnológicas son extremadamente costosas desde el punto de vista financiero por lo que es imposible, por el momento, introducirlas en todos los centros sanitarios.

El desarrollo de la investigación y de la innovación en Biotecnología y Biomedicina va a venir condicionado por las fórmulas organizativas adoptadas por los hospitales y su nivel de implantación de la gestión clínica, por su manera de articularse con centros de investigación básica y con la Universidad y por el desarrollo de políticas de la Administración que favorezcan un crecimiento planificado.

A nivel de la organización interna hospitalaria, los modelos de gestión innovadores que potencien la cultura emprendedora favorecerán la investigación y la innovación tecnológica. Disponer de profesionales líderes con una visión asistencial, docente e investi-



gadora y a su vez de gestión y de empresa y ubicarlos en los órganos de gobierno de los hospitales responsabilizándolos de decisiones médicas, de investigación, de inversión en nuevas tecnologías y de tipo económico en general son elementos clave para facilitar el desarrollo. Estos aspectos deben nacer de un verdadero cambio de cultura en que los equipos directivos rompan con la idea de que la investigación, la asistencia y la gestión son incompatibles y entiendan que sólo una visión conjunta y coordinada de estos ámbitos va a permitir desarrollar una asistencia de calidad que controle los costes y permita la incorporación de las nuevas tecnologías. Se trata, en definitiva, de implantar la gestión clínica.

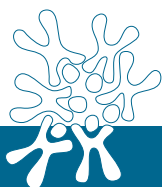
Los líderes médicos de las organizaciones hospitalarias universitarias deben dirigir equipos que, en su conjunto y como grupo, contemplen todos los ámbitos de actuación de un hospital –asistencia, docencia, investigación y gestión–, comprendiendo que el crecimiento y la velocidad de desarrollo del conocimiento impiden que un mismo individuo pueda ser, a la vez, un líder asistencial, docente y en investigación biomédica. El modelo de los años 1950-60 en que se consideraba que el médico debía ser capaz de descubrir nuevos mecanismos biológicos y fisiopatológicos y a su vez aplicar los avances científicos al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de sus propios pacientes parece agotado¹. En consecuencia, los profesionales de los hospitales universitarios deben, cada vez más, tender a desarrollarse preferentemente en alguno de los ámbitos de actuación sin perder capacidades básicas para el resto. Para ello es clave el desarrollo de programas que capten y movilicen el talento o la implantación, por parte de las instituciones, de años sabáticos intra y extramurales.

La investigación e innovación de calidad surge de estructuras integradas por hospitales de alto nivel asistencial, centros de investigación básica y universidades. Para completar este modelo de colaboración entre los grandes hospitales universitarios, las universidades y los centros de investigación básica es necesaria la presencia de un cuarto elemento representado por el sector empresarial. La transferencia de conocimiento entre centros de investigación y empresas multinacionales líderes en los sectores de la Biomedicina y de la Biotecnología será un factor de éxito en el desarrollo futuro.

El papel de apoyo de las Administraciones es también fundamental. En primer lugar, se requiere una inversión planificada; las plataformas tecnológicas para la investigación de calidad implican grandes inversiones y debe existir un proceso de planificación y de desarrollo de las mismas en instituciones donde haya suficiente masa crítica y las bases para su óptima utilización. En segundo lugar y muy en relación con el punto anterior, las Administraciones deben tener claro que las estructuras de investigación de primer nivel tienen

que cumplir unas determinadas características y articular procesos de acreditación. Un tercer aspecto importante es desarrollar marcos jurídicos menos rígidos que los actuales y liderar una política decidida de incentivos empresariales que pueda favorecer el desarrollo de las nuevas tecnologías. Y, por último, destacar la necesidad de que los sistemas de salud dispongan de Agencias de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica como instituciones transparentes en sus procesos, con independencia en su forma de trabajar; capaces de evaluar con rigor metodológico y ágiles para no convertirse en un freno al desarrollo tecnológico. La "Agency for Health Care Research and Quality (AHQR)" de los Estados Unidos, el "National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)" del Reino Unido, la "Swedish Council on Technology Assessment and Health Care" de Suecia y la "Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR)" de Canadá son modelos a tener en cuenta.

La existencia de estas Agencias en los sistemas de salud no es incompatible con su creación a nivel hospitalario; los hospitales innovadores se adelanten, en muchas ocasiones, a los sistemas nacionales de salud. Una Agencia de Promoción y Evaluación de Nuevas Tecnologías en la organización de los grandes hospitales universitarios puede contribuir a promover la innovación tecnológica, evaluar las propuestas que recibe y ponerlas en común entre diferentes áreas del hospital. Es importante para evitar las habituales situaciones de desequilibrio en las que coexisten áreas estancadas tecnológicamente por disponer de profesionales con poca inquietud con áreas muy inquietas en innovación que conllevan incorporaciones precipitadas de tecnología sanitaria poco contrastada. Este tipo de Agencia puede integrarse en unidades organizativas que desarrollen un soporte metodológico global a los investigadores y a los médicos en general.



CONCLUSIONES

Los avances de las últimas décadas con la introducción progresiva de la genómica, la proteómica, la metabolómica, la farmacogenómica, la bioinformática, las nuevas técnicas de imagen y la medicina regenerativa auguran cambios muy importantes en los próximos años.

El correcto desarrollo de la investigación traslacional, es decir el traslado del laboratorio a la clínica, debe permitir que se aprovechen en la práctica clínica todas las posibilidades que surgen de la investigación básica; a modo de ejemplo, la secuenciación del genoma humano debe permitir pasar de una medicina reactiva a una medicina predictiva con tratamientos individualizados que reduzcan los efectos secundarios farmacológicos.

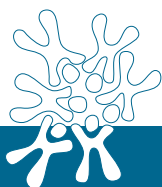
Parece claro que la manera de desarrollar la investigación traslacional es a través de estructuras de colaboración entre hospitales universitarios, universidades y centros de investigación básica estableciendo, a su vez, alianzas con el sector empresarial.

Implantar la gestión clínica con líderes médicos en los órganos de gobierno de los hospitales que dirijan equipos que desarrollen armónicamente la asistencia, la investigación, la docencia y la gestión es otro factor clave de éxito para alcanzar la innovación adecuada en biomedicina y biotecnología.

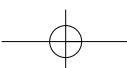
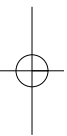
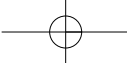
A su vez, las políticas de la Administración de acreditación de centros que cumplan las características necesarias para una investigación de calidad, de inversión planificada y de evaluación e introducción ágil de las nuevas tecnologías deben ser palancas para un óptimo desarrollo de la investigación y de la innovación.

Bibliografía

- 1.- Rodés J, Trilla A. Fórmulas para la integración de la formación clínica y básica en medicina. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:379-382.
- 2.- Rodés J, Trilla A. Investigación clínica: del laboratorio al paciente. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:189-191.
- 3.- Pober JS, Neuhauser CS, Pober JM. Obstacles facing translational research in academic medical centers. *FASEB J* 2001; 15: 2303-2313.
- 4.- Marincola FM. Translational medicine: a two-way road. *J Transl Med* 2003; 1: 1. Published online 2003 July 24. doi:10.1186/1479-5876-1-1.
- 5.- Nathan DG. The several Cs of translational clinical research. *J Clin Invest* 2005; 115: 795-797.
- 6.- Marwick C. Scientist recall progress and promise of translational research. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 13-15.
- 7.- Lenfant C. Clinical research to clinical practice-lost in translation. *N Eng J Med* 2003; 349: 868-874.
- 8.- Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *JAMA* 2005; 294: 1352-1358.
- 9.- Braunschweig T, Chung JY, Hewitt SM. Perspectives in tissue microarrays. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2004; 6: 575-585.
- 10.- Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008; 299:211-213.
- 11.- Mankoff SP, Brander C, Ferrone S, Marincola F. Lost in translation: obstacles to translational medicine. *J Transl Med* 2004; 2: 14-24.
- 12.- Duyk G. Attrition and translation. *Science* 2003; 5645: 603-605.
- 13.- Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational, and clinical sciences. *JAMA* 2005; 294: 1352-1358.
- 14.- David SP. Pharmacogenetics. *Prim Care* 2004; 31: 543-559.
- 15.- Seligson DB. The tissue micro-array as a translational research tool for biomarker profiling and validation. *Biomarkers* 2005; Suppl 1: S77-82.
- 16.- Turisco F, Keogh D, Stubbs C, Glaser J, Crowley Jr WF. Current status of integrating technologies into the clinical research enterprise within US academic health centers: strategic value and opportunities for investment. *J Investig Med* 2005; 53: 425-433.
- 17.- Burczynski ME, Oestreicher JL, Cahilly MJ, Mounts DP, Whitley MZ, Speicher LA, Trepicchio WL. Clinical pharmacogenomics and transcriptional profiling in early phase oncology clinical trials. *Curr Mol Med* 2005; 5: 83-102.



- 18.- Reymond MA, Steinert R, Kahne T, Sagynaliev E, Allal AS, Lippert H. Expression and functional proteomics in colorectal cancer. *Pathol Res Pract* 2004; 200: 119-127.
- 19.- Dowsett M. Translational research and the changing face of breast cancer. *Breast Cancer Res Trea* 2004; 87 Suppl 1: S1-2.
- 20.- Stratakis CA, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasias in the era of translational medicine. *Hor Metab Res* 2005; 37: 343-346.
- 21.- Tilleman K, Deforce D, Elewaut D. Rheumatology: a close encounter with proteomics. *Rheumatology* 2005; 44: 1217-1226.
- 22.- Hwa C, Sebastian A, Aird WC. Endothelial biomedicine: its status as an interdisciplinary field, its progress as a basic science, and its translational bench-to-bedside gap. *Endothelium* 2005; 12: 139-151.
- 23.- Rosenberg RN. Translational research on the way to effective therapy for Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1186-1192.
- 23.- Stahl A, Wieder H, Piert M, Wester HJ, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M. Positron emission tomography as a tool for translational research in oncology. *Mol Imaging Biol* 2004; 6: 14-24.
- 25.- Lepage B, Quenton D. Médecine nucléaire. L'imagerie translationnelle. *Journal de Radiologie* 2004 ; 85 : 1054-1061.
- 26.- Pellise M, Llach J, Bordas JM. Emerging endoscopic techniques. The arrival of virtual histology. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:641-8.
- 27.- Ma CM, Maughan RL. Within the next decade conventional cyclotrons for proton radiotherapy will become obsolete and replaced by far less expensive machines using compact laser systems for the acceleration of the protons. *Med Phys.* 2006;33:571-3.
- 28.- APM. Creating solutions to meet the challenges facing biomedical research: report of the 1996 APM Fall Symposium. *Am J Med* 1997; 102: 133-140.
- 29.- Geligns AC, Rosenberg N, Moskowitz AJ. Capturing the unexpected benefits of medical research. *N Engl J Med* 1998; 359: 693-698.
- 30.- Crowley WF, Their SO. A programme to facilitate clinical research in an AHC: the first five years. *Acad Med* 2001;76: 403-409.
- 31.- Dauphinée WD. Research and education in the health sciences: isn't time to redefine the meaning of scholarship? *Advances in the Health Sciences Education* 1998; 3: 231-234.





De la Biología Molecular a la Biomedicina

Margarita Salas

- Miembro del Consejo Asesor del Instituto Roche

Durante la segunda mitad del siglo pasado hemos asistido al nacimiento y al espectacular desarrollo de la Biología Molecular. Así, hemos conocido la naturaleza del material genético. Experimentos clave realizados a finales de los 40 y principios de los 50 indicaron que el material genético es el ácido nucléico: DNA o RNA y no las proteínas como se pensaba durante la primera mitad del siglo. Además, en 1953 Watson y Crick determinaron que el DNA está en forma de doble hélice, lo que sugirió un mecanismo para su duplicación. También se han conocido los mecanismos básicos de control de la expresión genética y se ha descifrado la clave genética, es decir, cómo una secuencia de cuatro elementos, los nucleótidos, se leen para dar lugar a otra secuencia de 20 elementos, que son los aminoácidos que forman las proteínas. Por otra parte, se han puesto las bases para el desarrollo de la biotecnología. Las contribuciones de la biotecnología a la humanidad son muchas y muy importantes. Así, en el sector farmacéutico se han conseguido productos más seguros y más baratos: insulina, hormona de crecimiento, interferones, interleuquinas, vacunas, etc. En el sector medioambiental, se han obtenido nuevas bacterias modificadas para biodegradar compuestos que no lo eran por las bacterias existentes. En agricultura se han conseguido plantas transgénicas resistentes a insectos, a virus, a la salinidad del suelo, etc. En este cambio de siglo y de milenio hemos asistido a un acontecimiento científico de enorme importancia: el conocimiento de la secuencia del genoma humano con sus 3.200 millones de nucleótidos distribuidos en los 23 pares de cromosomas que constituyen nuestra dotación genética. La secuencia del genoma humano contiene la clave genética presente en cada una de las diez trillones de células que existen en cada persona. Es la información necesaria para crear un ser humano, y que influye en nuestro comportamiento y en nuestras mentes. También nos indicará nuevos enfoques para combatir enfermedades.

En 1988 el Consejo Nacional de Investigación de Estados Unidos nombró un comité para iniciar el proyecto de secuenciación del genoma humano, recomendando también que se secuenciasen otros genomas como bacterias, levaduras, gusanos, moscas y ratones, así como el desarrollo de la tecnología necesaria para la consecución de estos objetivos. Por otra parte, se hacía hincapié en la investigación respecto a las implicaciones éticas, legales y sociales derivadas del conocimiento de la secuencia del genoma humano.

A finales de 1990 se estableció un consorcio público para determinar la secuencia del genoma humano que implicaba a 20 laboratorios y cientos de investigadores de los Estados Unidos, el Reino Unido, Japón, Francia, Alemania y China. El 15 de febrero del año 2001, dicho consorcio publicaba en la revista Nature un borrador de la secuencia del genoma humano que está disponible gratuitamente para toda la humanidad. Simultáneamente se publicaba el mismo día en la revista Science por la compañía americana Celera Genomics otro borrador de la secuencia del genoma humano.

En el último cuarto del siglo XX y en los primeros años de este siglo hemos conocido la secuencia completa de numerosos virus, bacterias, un hongo (la levadura de cerveza *Saccharomyces cerevisiae*), la planta *Arabidopsis thaliana* y dos variedades de arroz, varios animales (la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*; el gusano *Caenorabditis elegans*, el pez fugu, el pollo, el ratón, la rata y el chimpancé), y se han publicado secuencias de gran importancia desde el punto de vista de la medicina; la del parásito *Plasmodium falciparum* causante de la malaria, y la del mosquito *Anopheles gambiae* cuya picadura transmite esta enfermedad. El conocimiento de las secuencias de los genomas del parásito y del mosquito abre la puerta a nuevos tratamientos contra la enfermedad y al desarrollo de nuevas técnicas para controlar a los mosquitos transmisores de la misma. Muy recientemente se han secuenciado los genomas de tres parásitos que provocan tres graves dolencias: *Trypanosoma brucei* que provoca la enfermedad del sueño, *Trypanosoma cruzi*, que provoca la enfermedad de Chagas y *Leishmania major* que causa la leishmaniasis. Estas enfermedades causan la enfermedad y la muerte de millones de personas en el mundo. Esta nueva información genética es esencial no sólo para conocer la biología y la evolución de estos tres parásitos, sino también para intentar desarrollar nuevos medicamentos y vacunas contra las enfermedades que provocan.

Un dato que ha resultado ser una sorpresa en la secuencia del genoma humano es el número de genes relativamente bajo (unos 25.000) comparado con otros genomas secuenciados. Este número compara con 6.000 en la levadura de cerveza *Saccharomyces cerevisiae*, 14.200 en la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster*, 19.100 en el gusano *Caenorhabditis elegans* y 26.000 en la planta *Arabidopsis thaliana*. Lo que parece claro es que



cada gen en el genoma humano puede codificar a unas cinco proteínas distintas debido al sistema de procesamiento alternativo que tiene lugar en el RNA mensajero. Por el contrario, los organismos mencionados antes tienen un nivel de procesamiento considerablemente menor:

¿Qué hemos aprendido de la secuenciación del genoma humano? Que solamente un 1.5%, es decir 48 millones de nucleótidos de un total de 3.200 millones son genes que codifican a proteínas. La mayor parte del DNA es lo que se ha llamado DNA basura (junk DNA), aunque de momento se desconoce si existe alguna función para esta enorme cantidad de DNA basura.

Una pregunta importante es ¿de donde vienen nuestros genes? La mayor parte de ellos de un pasado lejano desde el punto de vista evolutivo. Las funciones celulares más elementales, tales como el metabolismo básico, la transcripción del DNA en RNA, la traducción del RNA en proteínas, o la replicación del DNA, evolucionaron solo una vez y han permanecido muy estables desde la evolución de los organismos unicelulares como las levaduras y las bacterias. Ello llevó al Premio Nobel Jacques Monod, a decir: lo que es verdadero para *E. coli* es verdadero para el elefante. Esto, por supuesto, es una simplificación, pero en una buena parte es cierto.

Un genoma cuya secuencia se ha publicado recientemente es la del chimpancé. Los datos indican que la diferencia genética entre el chimpancé y el ser humano es de tan solo el 1%. Muchos investigadores dudan de que una comparación de la secuencia del ser humano y del chimpancé nos vaya a revelar los mecanismos que determinan la capacidad de hablar, la capacidad de razonamiento abstracto, etc. Parece probable que estas características y capacidades han surgido de pequeños cambios, por ejemplo en la regulación génica, que no son aparentes de la simple inspección de la secuencia de los genomas y que requerirá mucho más trabajo con el estudio de lo que se ha llamado proteómica, es decir, determinar las proteínas codificadas por los distintos genes así como la función de las mismas.

Otro dato interesante que se ha revelado de la comparación de las secuencias del genoma del gusano y del ser humano es que aproximadamente un 36% del genoma del gusano, unos 7.000 genes, son esencialmente los mismos que los de los humanos y los de otros organismos, y son los que contienen las instrucciones para ejecutar los procesos más básicos de la célula y del desarrollo del organismo. Por otra parte, la comparación de los genes de la mosca *Drosophila* con 300 genes humanos asociados a enfermedades ha indicado que unos 120 genes de la mosca están relacionados con dichos genes humanos.

Otro tema que nos interesa a todos es el del envejecimiento. Se han identificado mutaciones de un gen en la mosca que hacen que ésta viva más de 100 días en lugar de los 60 a 80 que vive normalmente. En el ser humano existe un gen similar. También se ha encontrado un gen en el gusano *Caenorhabditis* cuya desactivación hace que el gusano viva tres veces más de lo normal. Otro factor importante en el envejecimiento son los telómeros y la telomerasa. En las células somáticas normales los cromosomas se acortan en cada división celular, lo que no es un problema inmediato ya que cada cromosoma termina en un telómero, una estructura muy redundante que contiene miles de copias de una secuencia de DNA de 6 nucleótidos. Por el contrario, en las células germinales "inmortales", que expresan telomerasa, no se acorta su DNA durante la división celular. Sin embargo, las células somáticas normales que mediante técnicas de biotecnología expresan telomerasa rompen la barrera de la senescencia. Así, células que normalmente envejecerían después de 50-55 divisiones, se pueden dividir más de 100 veces y permanecen "jóvenes".

Varias aplicaciones terapéuticas muy importantes se derivan de la capacidad de aumentar la duración de vida de las células sanas de una persona. Así por ejemplo, la obtención de células de la piel rejuvenecidas para tratar ulceración crónica de la piel; o células epiteliales de pigmento de retina para tratar la degeneración macular. Por otra parte, puesto que el 86% de los cánceres expresan telomerasa, se están desarrollando drogas que inhiban a dicha proteína.

Una pregunta de un enorme interés es en qué se diferencian entre sí los genomas de cada persona. El Proyecto Genoma Humano ha descifrado los genomas de cinco personas, tres mujeres y dos hombres, entre los cuales hay un asiático, un hispano, un afroamericano y un blanco europeo. De acuerdo con los datos obtenidos, no es posible distinguir una etnia de otra del análisis del genoma. Se calcula que el genoma de dos personas sólo se diferencia en un 0,1% y es esa cantidad tan pequeña la que hace único a cada individuo. Los seres humanos difieren entre sí en aproximadamente un nucleótido en cada mil nucleótidos. Esto es lo que se conoce como polimorfismos de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphisms o SNPs). Si tenemos en cuenta los 3.200 millones de nucleótidos en el genoma humano, esto se traduce en un total de 3,2 millones de SNPs.

Los SNPs son marcadores que pueden permitir descubrir la base genética de muchas enfermedades. También pueden darnos información respecto a la respuesta de cada persona a las medicinas, lo que es importante para mejorar la especificidad de los medicamentos. Adicionalmente, el análisis de los SNPs puede darnos la clave de la base genética de nuestras capacidades personales, como la capacidad para las matemáticas, la memoria, la coordinación física, o la creatividad.



Variaciones en las secuencias del genoma marcan las diferencias en nuestra susceptibilidad a, o protección de, toda clase de enfermedades, en la edad de la aparición y severidad de la enfermedad, y en el modo en el que nuestros organismos responden al tratamiento. Comparando los patrones y frecuencias de SNPs en pacientes y controles, se podrá identificar qué SNPs están asociados con qué enfermedades. Esta investigación nos traerá la medicina genética, que alterará muchos aspectos de la medicina.

Durante el siglo XX, los humanos no han sido la especie de elección para estudiar genética ya que no se podían producir mutaciones y observar el resultado de las mismas, algo que se podía hacer con sistemas de animales modelo como la mosca del vinagre o incluso el ratón. Sin embargo, en el siglo XXI, con el conocimiento de la secuencia del genoma humano, podremos tratar de entender las características físicas y de comportamiento del ser humano. Para algunos, existe el peligro de la "genomanía", es decir pensar que todas las diferencias y similitudes están determinadas exclusivamente por la genética del individuo. Pero esto no es así; los genes y los genomas no actúan en el vacío, siendo el ambiente de una gran importancia en la biología humana. Así, la identificación de las variaciones de nuestros genomas mediante el mapa de SNPs, será uno de los modos para entender mejor la influencia de la genética y el ambiente.

Otro aspecto importante del conocimiento de la secuencia del genoma humano es el estudio de otros posibles genes que producen cáncer, además de los ya identificados hasta la fecha (más de 100 oncogenes y unos 30 genes supresores de tumores o antioncogenes). La versión normal del oncogen en la célula, el proto-oncogen, tiene funciones importantes en diversas rutas de señalización que regulan el desarrollo embrionario, la renovación celular en tejidos adultos, la diferenciación y la muerte celular programada. En células cancerosas las mutaciones en los proto-oncogenes desregulan su expresión y/o alteran su estructura. Los genes supresores de tumores, también encargados de mantener el crecimiento celular normal, sufren mutaciones en las células cancerosas por las que dejan de funcionar. Un número muy elevado de cánceres se deben a mutaciones en los genes supresores de tumores.

Entre un 5 y un 10% de los cánceres tiene un componente hereditario. En este caso, el análisis genético puede ser de gran ayuda. Por ejemplo, si una persona tiene un gen que le predispone al cáncer de tiroides, puede extirparse dicha glándula, o si tiene predisposición al cáncer de colon puede controlarse mediante frecuentes colonoscopias. En el caso del cáncer de mama se pueden realizar medidas de detección precoz como mamografías, etc.

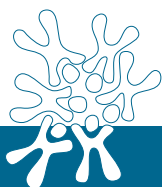
El conocimiento que hemos adquirido en relación con el cáncer ya está permitiendo y nos va a permitir cada vez más mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la enfermedad. Los médicos de este nuevo siglo buscarán en los tumores las mutaciones que contengan y tratarán de destruir las células cancerígenas con la herramienta más adecuada en cada caso.

GENES QUE PRODUCEN ENFERMEDADES

Se han identificado ya numerosas enfermedades producidas por mutación de genes. Algunas de las enfermedades son monogénicas, causadas por mutación en un solo gen. Muchas de ellas son neurodegenerativas como el corea de Huntington y varios tipos de ataxias, que se pueden predecir genéticamente con un 100% de seguridad. En la actualidad no hay tratamientos efectivos para estas enfermedades por lo que las pruebas genéticas tienen un valor solo informativo. Otro caso distinto es la hipercolesterolemia familiar; en la que se produce un aumento del colesterol desde la niñez con riesgo alto de infarto, angina de pecho o ataque cerebral. Pero en este caso el riesgo puede evitarse con tratamientos para reducir el colesterol, por lo que el diagnóstico de esta enfermedad tiene una gran importancia. Existen también enfermedades metabólicas para las que existe diagnóstico genético y su posible prevención con dietas o tratamientos adecuados.

Otras enfermedades como las cardiovasculares, la diabetes, el Alzheimer; la obesidad y el 90% de los cánceres, entre otras, no dependen de un solo gen sino de varios genes. La mayor parte de los casos de cáncer se deben a mutaciones en varios genes muchas de las cuales se producen a lo largo de la vida del individuo debidas al tabaco, la radiación solar; los aditivos o transformaciones de los alimentos, etc.

Una vez identificada una enfermedad producida por mutación de un gen, se podría recurrir a la terapia génica que es la manipulación orientada a insertar genes que expresan la actividad deseada. Una de las técnicas empleadas para introducir el transgen de interés en la célula diana es el uso de vectores retrovirales que eventualmente se integrarán en el DNA celular llevando consigo el gen de interés. En la actualidad, hay ya una serie de enfermedades que son candidatas a la terapia génica y es de esperar que el futuro suministre tecnologías adecuadas para introducir un gen normal allí donde el gen existente estaba alterado.



El conocimiento de los genes implicados en la enfermedad, de sus mecanismos de control y del efecto de los SNPs y mutaciones permitirá realizar el diagnóstico, la prevención y la terapéutica de las enfermedades.

Otro tema de un gran interés es la selección de embriones para obviar problemas de enfermedades genéticas. En su día fue muy debatido el caso de unos padres de Estados Unidos que, mediante fecundación in vitro con diagnóstico preimplantacional, engendraron un niño libre de la anemia de Fanconi que padecía su hermana, con el propósito de que la niña pudiera disponer de un donante de células madre idóneas para tratar su enfermedad. Actualmente existe un elevado número enfermedades de las que se puede realizar diagnóstico preimplantacional, entre ellas la fibrosis quística, el síndrome de Down o el corea de Huntington.

Aquí se plantean también problemas éticos como, por ejemplo, la polémica que se suscitó en Estados Unidos sobre si es lícito engendrar a una persona para que sirva de donante para salvar a otra persona. O la elección de sexo para evitar la transmisión de la hemofilia que solo la adquieren los hombres. O simplemente la elección de sexo por motivos personales.

Todos estos temas tendrán que discutirse y deberán adoptarse decisiones que den lugar a leyes que permitan acceder a tecnologías que produzcan beneficios terapéuticos sin transgredir normas éticas esenciales.

¿Que queda por hacer en el conocimiento de la secuencia del genoma humano? Una vez completada la secuencia que recientemente ha permitido llenar todos los huecos o "gaps" que existían, el paso siguiente es la caracterización de nuevos genes. En este sentido, el conocimiento de la secuencia del genoma del ratón ya ha ayudado mucho. Se ha publicado recientemente dicha secuencia con la sorpresa de que el genoma humano y el del ratón comparten el 99% de sus genes. Gracias a esto, se han podido identificar 1200 genes humanos que habían pasado inadvertidos. Como ejemplo de similitud entre el genoma humano y el del ratón se puede citar que ratones con mutaciones en el gen supresor de tumores p53 tienen una propensión al cáncer similar a la de los humanos con mutaciones en el mismo gen. En ratones se pueden hacer una serie de experimentos que no son factibles en humanos como son: inactivar el gen, repararlo, modificarlo en el tubo de ensayo y reintroducirlo en el ratón, etc. Es decir, el conocimiento de la secuencia del genoma del ratón hará posible el estudio de casi todas las enfermedades humanas en el ratón, un modelo de laboratorio cuya genética se lleva estudiando durante más de 100 años. Por

otra parte, se ha publicado un borrador de la secuencia del genoma de la rata. Más de 1100 genes humanos implicados en enfermedades están presentes en la rata, lo que también posibilitará estudiar enfermedades humanas en dicho animal.

Será de especial interés la identificación de regiones reguladoras. La genómica comparativa de diversos vertebrados ofrece una buena posibilidad para la identificación a gran escala de dichas señales reguladoras.

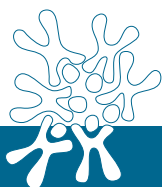
Por otra parte, la secuencia del genoma humano debe llevar al conocimiento sistemático de la función de los genes. Para hacer realidad la promesa del Proyecto del Genoma Humano se necesitará el trabajo de decenas de miles de científicos en todo el mundo. Este trabajo tendrá profundas consecuencias a largo plazo para la medicina, lo que conducirá a la elucidación de los mecanismos moleculares de la enfermedad, y por tanto, facilitará el diseño de diagnósticos racionales y terapéuticos de acuerdo con dichos mecanismos.

Pero la ciencia es solo una parte del reto. Se debe implicar a la sociedad en una gran parte del trabajo que queda por hacer. Se requerirán comprensión y sabiduría para asegurar que los beneficios sean implementados ampliamente y equitativamente. Para ello, se deberá prestar atención especial a las implicaciones éticas, legales y sociales que surgen debido al paso acelerado de los descubrimientos genéticos.

LOS GRANDES RETOS DE LA BIOLOGÍA

Aunque es todavía muy grande la lista de las grandes preguntas en biología que aún no tienen respuesta, una de las más importantes es cómo funciona el cerebro. Desde Cajal, se ha avanzado mucho en la descripción del cerebro, pero todavía se sabe muy poco sobre cómo funciona, cómo se produce un pensamiento, un recuerdo o cómo hablamos. Yo creo que ésta va a ser la gran clave del futuro.

Para terminar, quisiera citar a T.S. Elliot: "We shall not cease from exploration. And the end of all our exploring will be to arrive where we started and know the place for the first time". En relación con el genoma humano podemos decir que no cesaremos de investigar y el final de nuestra investigación será llegar a conocer las bases moleculares de la enfermedad para prevenirla y curarla.





Medicina Individualizada más allá de la Tecnología Sanitaria

Guillermo Fernández Vara

- Presidente de la Junta de Extremadura

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, la medicina ha ido evolucionando desde lo macro a lo micro, desde los síndromes a los problemas de salud. Desconozco si el salto, que hace años, provocaron los avances en la medicina conseguirá instaurar un nuevo paradigma en la medicina actual, paradigma basado en lo que se ha venido en denominar la medicina individualizada. Sólo el tiempo y la evolución nos lo dirá. Deberíamos sentirnos satisfechos con los avances y los pasos conseguidos.

Independientemente de esto, de lo que estamos seguros, es que la medicina individualizada surge como consecuencia de los avances científicos, la investigación, el desarrollo y la innovación en las ciencias de la salud en general, y en la medicina en particular. Pero con un gran componente traslacional, es el resultado de pasar de la investigación básica a la clínica, de la clínica a la práctica del día a día. Y ese hecho es más que importante, ha conseguido marcar el camino de cómo se llega del laboratorio a la cabecera del paciente. Camino que puede servir para otras líneas de investigación que actualmente se desarrollan, y que a través de la vía que ha abierto la medicina individualizada, permite seguir la senda para aplicar los resultados de la investigación a la atención de nuestros pacientes.

La medicina individualizada pretende no sólo tratar problemas de salud, sino tratar enfermos, personas en definitiva. Y aunque el concepto es tremendamente novedoso, y vinculado con los avances en la genética y la bioquímica, sería bueno que ampliáramos ese concepto de medicina individualizada en algo que ya se venía haciendo desde hace siglos y es

la medicina individualizada de la comunicación y de la relación médico-paciente, pero también sistema sanitario-paciente.

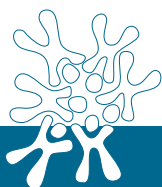
En este sentido en Extremadura se ha apostado desde que asumimos las competencias en materia sanitaria por un sistema sanitario donde se le diera prioridad a las personas, a los enfermos frente a la enfermedad, por todos los aspectos de relación y de atención. Desde políticas sanitarias de lo que afecta a la modernización, las infraestructuras, la calidad y el conocimiento, hasta lo que hemos venido en llamar "la revolución de los pequeños detalles".

Hemos constatado en no pocas ocasiones que hacemos bastante bien lo complicado y fallamos en lo pequeño. Pero es en esto pequeño donde nuestros ciudadanos viven esa percepción de la calidad y la seguridad en la atención. Esto lo refleja la anécdota donde hemos realizado una intervención de cirugía cardíaca complicada con absoluto éxito y cuando el paciente está ya en la planta de hospitalización y la familia pide una toalla para el aseo, ante la falta de ellas en ese momento en la planta, le ofrecemos una funda de almohada. Esos son los "pequeños detalles", eso forma parte de la medicina individualizada, por cierto, de la medicina individualizada que siente el paciente y su entorno más cercano.

Por todo ello, es necesario trabajar por el concepto absolutamente global de medicina individualizada, donde sigamos invirtiendo en la I+D+i más puntera, pero al mismo tiempo que no descuidemos esos aspectos de la atención que son absolutamente individualizados y que influyen en la percepción de los ciudadanos sobre la calidad del sistema sanitario.

Dimensiones de la Medicina Individualizada

Una dimensión muy importante que aporta la medicina individualizada es que en su evolución permitirá centrarse en el paciente, en sus características para dar respuesta a su problema de salud concreto. Es la primera vez en la historia de la medicina que ocurre esto y que permitirá hacer realidad un lema repetido en toda la planificación sanitaria en los sistemas sanitarios públicos "el centro es el ciudadano".



Pero además la medicina individualizada permitirá si el desarrollo es el adecuado disminuir la sensación de los pacientes de la discontinuidad asistencial entre niveles de atención. La medicina individualizada al centrarse en el ciudadano y en el proceso de atención en su problema de salud, lleva a priorizar la atención basada en el proceso de atención dando continuidad asistencial.

Se hace necesario apostar sobre una medicina individualizada en toda su dimensión, desde los aspectos preventivos y de promoción de la salud que serán sin duda los más eficientes, pasando por la atención a los problemas de salud, que ahora se centran en un pequeño grupo de enfermedades que seguro que se irán incrementando y todo envuelto en una atención individualizada en todos los aspectos de la comunicación y de la relación.

Sin duda se requiere una inversión inicial para incorporar a la oferta de servicios aquellos avances que conforman la medicina individualizada, pero los resultados en la bibliografía científica apuntan hacia una eficiencia mayor en la aplicación de estos avances por lo que supone en la disminución de la morbi-mortalidad y de las consecuencias de los problemas de salud en cuanto a la pérdida de la autonomía personal.

Esta medicina individualizada se debe encuadrar en un marco ético, bioético por un lado. Pero también en una incorporación de estas herramientas al sistema sanitario basado en las pruebas científicas, pero también en los estudios de coste-eficiencia y en análisis de la evaluación de las tecnologías sanitarias, pero sobretodo en la investigación en resultados en salud (cuánto aporta y cómo lo aporta).

El análisis por parte de la bioética debe pasar más allá de los conceptos o principios más clásicos con que se define. Hay que dar un paso más en el análisis de la ética de lo que hacemos y llegar a la innovación y el desarrollo en la medicina. Es ético centrar la innovación y el desarrollo en los principales problemas de salud de la población. Sin embargo, es dudoso que invirtamos en la innovación y el desarrollo de la herramientas de problemas de salud que luego generamos a partir de herramientas de marketing. Ese es el primer paso de la ética aplicada hasta sus últimas consecuencias.

Otro de los elementos fundamentales es proporcionar una información veraz de lo que aportan las novedades terapéuticas, tanto en la prevención como en el tratamiento de los problemas de salud.

MEDICINA INDIVIDUALIZADA Y SEGURIDAD CLÍNICA

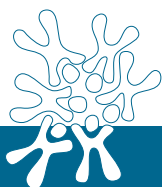
Un elemento fundamental es la seguridad en la práctica clínica, ahora que disfrutamos de un arsenal terapéutico y de prevención como nunca antes, ahora que el impacto que los tratamientos sobre el organismo es el mayor que se conoce, es necesario extremar la investigación sobre la seguridad clínica de la aplicación antes de su generalización. Pero además posteriormente informar de forma clara a los profesionales y a los ciudadanos sobre la seguridad de la aplicación de los tratamientos. Es sólo posteriormente donde se deben invertir esfuerzos por la disminución de la variabilidad de la práctica clínica y fomentar la autonomía en las decisiones del paciente.

Extremadura desde que asumió las competencias en materia sanitaria ha realizado una serie de inversiones que han permitido poner a disposición de nuestros profesionales el conocimiento para que se ponga a disposición de los pacientes. Pero además se han mejorado las infraestructuras y se han incorporado la tecnología necesaria para poder dar respuesta a los problemas de salud más frecuentes de la población extremeña.

Esta inversión no ha limitado la apuesta decidida por elementos que hacen al sistema sanitario más individualizado, la inversión en residencias de familiares, el programa compañía, atención al paciente, la incorporación de forma independiente de la figura del Defensor de los usuarios del Sistema Sanitario Público de Extremadura, entre otras medidas hacen adquirir a la medicina individualizada una dimensión holística, integral e integrada.

Entendemos que estos son sin lugar a dudas las dimensiones de una medicina individualizada, que a buen seguro que puede conformar un nuevo paradigma en la medicina, pero que depende de nosotros el que la aplicación a la práctica del día a día sea eficiente y de utilidad para todos nuestros ciudadanos. Solamente de esta manera daremos a la medicina individualizada una dimensión más integrada e integral. Pasaremos a entender la medicina individualizada desde una dimensión holística que engloba a la persona, basada en las características de la persona. Eso es para nosotros la medicina individualizada.

Queda hacer una inversión importante en la investigación en resultados de salud de estas herramientas que la ciencia pone a nuestra disposición, y este tipo de investigación, esta metodología de análisis de las herramientas y este diseño de los estudios darán la seguridad y las claves de la aplicación eficiente de todo lo que nos proporciona la investigación, la innovación y el desarrollo.



LA INCORPORACIÓN DE LA MEDICINA INDIVIDUALIZADA AL DÍA A DÍA DE UN SISTEMA SANITARIO

Ya hemos comentado en los apartados anteriores de esta colaboración las dimensiones y el marco en el que se desarrolla la medicina individualizada. Como hitos clave se encuentra el descubrimiento del genoma, también los avances en todas las señales celulares que permiten el nacimiento, desarrollo, crecimiento, muerte y la comunicación entre las células.

Tanto es así que es probable que dentro de un tiempo veamos como algunos de los problemas que estamos investigando con la solución de la terapia celular, pasarán a tener una respuesta genética o molecular. Donde elementos como los factores moduladores celulares, de comunicación y de crecimiento de células sean una alternativa a las líneas celulares.

Es por todo esto por lo que en la aplicación de todas estas nuevas herramientas se debe ser extremadamente cautelosos al aplicarlas a la práctica del día a día. El coste-eficiencia de las herramientas debe permitir hacer una incorporación de estas herramientas con criterios de calidad y de seguridad.

Pero todo este proceso no debe en ningún momento detener la ágil incorporación de las herramientas terapéuticas que siempre ha incorporado el sistema sanitario y de la que en parte depende la excelente calidad del Sistema Nacional de Salud español.

Pero la incorporación se debe hacer también con criterios de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud.

Por tanto, Extremadura apuesta por una incorporación de las herramientas que proporciona la medicina individualizada con criterios de agilidad, seguridad, coste eficiencia, coste oportunidad, basado en investigación de resultados de salud, igualdad y respetando los principios de la bioética.

LA APUESTA EXTREMEÑA DE UN ENTORNO FAVORABLE

No creemos que sea posible una estrategia aislada de una Comunidad Autónoma en relación con la medicina individualizada en un mundo donde la globalidad es manifiesta. Sin embargo, este apartado de la colaboración debería centrarse en comentar las estrategias destinadas a contribuir al desarrollo de la medicina individualizada, tanto desde el ámbito de la investigación, el desarrollo y la innovación, así como la aplicación a la práctica del día a día.

Extremadura hace ahora 5 años apostó de forma decidida por la potenciación del concepto de la Gestión del Conocimiento en las Ciencias de la Salud. Para ello, el objetivo fundamental fue proporcionar a los profesionales los conocimientos necesarios para que a través de ellos se puedan aplicar las innovaciones a los ciudadanos extremeños.

Para ello hicimos de la formación y de la información dos de los motores de la mejora de la calidad de forma continua. El desarrollo de la Biblioteca Virtual en Ciencias de la Salud que es hoy día una realidad en www.saludteca.es. Con esta estrategia se ha permitido hacer accesible de forma gratuita a todos los profesionales del Sistema Sanitario Público de Extremadura una colección de publicaciones periódicas de todas las especialidades y del mayor factor de impacto. Hoy tanto a través de Internet, como a través de la Intranet se ha permitido acceder de forma importante a esa bibliografía hasta el consultorio más apartado de nuestra Comunidad Autónoma.

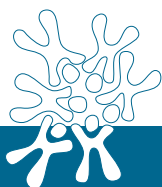
El acceso a la bibliografía permite ser más crítico en el trabajo que hacemos, e incorporar los conocimientos de forma más eficaz y eficiente a nuestros pacientes. También permite, al ser más crítico, comenzar a realizar preguntas que permitan desarrollar una inquietud investigadora.

La formación ha sido también una de nuestras grandes apuestas, formación en varias modalidades desde la autoformación, pasando por la formación clásica, la formación en forma de talleres, la formación basada en problemas y simuladores, la teleformación y las estancias formativas y el intercambio de profesionales. Apuestas todas que incrementan el conocimiento global de la organización, pero que también ayudan a la coordinación entre los profesionales alrededor del proceso de atención.

También se ha apostado por la investigación desde el apartado de la básica, hasta la investigación más aplicada, priorizando en nuestros planes de investigación la investigación traslacional. En Extremadura se ha realizado un esfuerzo muy importante, que han permitido situar a la investigación extremeña en unos niveles diferentes a la situación de partida. Teniendo grupos de investigación cada vez más competitivos y que les permiten obtener resultados muy importantes en las diferentes convocatorias.

EXTREMADURA HACIA LA MEDICINA INDIVIDUALIZADA

Extremadura, como ya se ha comentado hace una apuesta decidida por la medicina individualizada de forma holística. Así, hemos comentado en los apartados anteriores cómo se hacen inversiones importantes en individualizar la atención sanitaria de forma global.



Medicina Individualizada más allá de la Tecnología Sanitaria

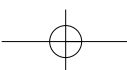
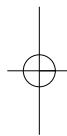
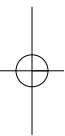
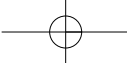
Pero si nos centramos en la medicina individualizada más molecular y genética, Extremadura apuesta por una incorporación eficiente en el momento actual de las herramientas predictivas, preventivas y terapéuticas de una forma transversal. La medicina individualizada no es patrimonio de ninguna especialidad en concreto, como individualizada pertenece a la sociedad en general y de forma particular a los ciudadanos que se pueden beneficiar de estos avances.

Por tanto, la apuesta de Extremadura es ir estudiando los diferentes avances en estas líneas de investigación para aplicarlas e incorporarlas al Sistema Sanitario Público de Extremadura. Algunas de ellas por lo común o por los criterios de su utilización podrán ser difundidas en todos o en la mayoría de los centros sanitarios de nuestra Comunidad. Otras debido a su especificidad será necesario referenciarlas incluso en determinados centros del Sistema Nacional de Salud.

Pero existirán otras que deben ser referenciadas en determinados servicios o centros del Servicio Extremeño de Salud. Para esto se está estudiando la posibilidad de crear el Instituto Oncológico y de Medicina Individualizada de Extremadura, que permita el desarrollo potente de la medicina individualizada en la especialidad de la Oncología, pero sin renunciar a que muchas de las técnicas que se aplican en el seno de la medicina individualizada son transversales a otras disciplinas como la genética, farmacología, anatomía patológica, neurología y otras. Y además engloban a una serie de enfermedades de origen genético, enfermedades raras, neurodegenerativas, oncológicas, endocrinas y otras.

La medicina individualizada por tanto supone un reto muy importante para el mundo de la gestión y organización sanitaria, pero también para el mundo científico tal y como está organizado en nuestro país, basado en especialidades. La medicina individualizada obliga a hacer un cambio y a pasar a una multidisciplinariedad importante.

El Instituto Oncológico y de Medicina Individualizada de Extremadura tendrá los retos de potenciar las técnicas de medicina individualizada, coordinar las actividades de formación, de I+D+i en este terreno y de ser referencia para determinadas técnicas, siempre desde el punto de vista del asesoramiento y apoyo a los clínicos, que serán quienes las apliquen.





La Medicina personalizada en el País Vasco

Gabriel Mª Inclán Iribar

- Consejero de Sanidad del País Vasco

INTRODUCCIÓN. LA MEDICINA PERSONALIZADA

La medicina clínica nos enseña que no hay dos pacientes iguales. La variabilidad en la respuesta a los tratamientos o en el curso evolutivo de las enfermedades es un hecho habitual en la práctica médica. Gran parte de esta variabilidad puede explicarse por razones de edad, sexo, co-morbilidad y otros factores constitucionales que modifican el metabolismo farmacológico o la respuesta del organismo a las agresiones endógenas o exógenas.

Uno de los primeros estudios que corroboraron la influencia de la dotación genética de cada cual sobre la respuesta a un mismo tratamiento, fue el artículo publicado en *Science*¹, en 1968, en el que se describía una farmacocinética idéntica para el mismo fármaco, en gemelos monocigóticos, al contrario de lo que ocurría en gemelos dicigóticos.

En la década de los 90 y gracias a la revolución acontecida en la genómica, proteómica, y metabolómica, surge el concepto de Medicina Personalizada²³ que tendrá más adelante innegables consecuencias en la práctica clínica: del enfoque convencional sustentado en los síntomas, a una medicina basada en el perfil molecular del paciente. **En la medicina personalizada, el conocimiento y comprensión de los genes, proteínas y metabolitos de cada individuo, proporciona la base de nuevos avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento. Su consecuencia más directa es una mayor eficacia de los tratamientos y la reducción de sus efectos secundarios.**

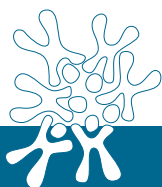
A pesar de su nombre, Medicina Individualizada o Personalizada, lo que actualmente se está llevando a cabo es la identificación de segmentos de población que tengan características genéticas similares. De esta forma, el médico podrá hacer una primera aproximación a los "buenos o malos respondedores" ante un fármaco dado, o los "metabolizadores rápidos o lentos" del mismo.

La tendencia se dirige hacia un mayor desarrollo de áreas como la genómica, proteómica y metabolómica, así como hacia un mayor conocimiento de la interrelación entre genotipo, fenotipo y medio ambiente. Serán necesarios nuevos estudios epidemiológicos que relacionen el perfil genético, hábitos de vida y condiciones ambientales de grupos de pacientes. Para ello se requerirán grupos multidisciplinares en una relación cada vez más estrecha y habitual: junto a médicos, biólogos, farmacéuticos y químicos, habrá bio-informáticos, bio-estadísticos, ingenieros, físicos, ópticos, etc.

La medicina personalizada empieza a ser demandada por la sociedad como una mejora de la calidad asistencial⁴. Tratamientos como el Herceptin para pacientes con cáncer de mama que sobre-expresan la proteína HER-2 son ejemplo del desarrollo conjunto, de un fármaco y de su test diagnóstico. Los expertos aseguran que la medicina personalizada afectará de una manera sustancial a los diversos elementos que componen el sistema sanitario. Se prevén por ejemplo, una gran ola de productos biotecnológicos en los próximos años basados en los anticuerpos monoclonales y los productos destinados a grupos demográficos concretos⁵. La revolución en el campo de los tratamientos médicos, la prevención y calidad de vida de los pacientes ocurrirá en un periodo de 10 a 15 años⁶. Como fiel reflejo de estas previsiones, las empresas farmacéuticas incluyen ya en sus ensayos clínicos estudios de farmacogenómica, y tanto la EMEA como la FDA están elaborando directrices sobre la necesidad de evaluar los factores genéticos durante el desarrollo de fármacos.

En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), el Gobierno Vasco ha hecho una apuesta firme por la investigación y la innovación impulsando un tejido cooperativo formado por el conjunto de empresas biotecnológicas, una red de Centros Tecnológicos y un Sistema Sanitario bien estructurado. En este marco, la CAPV ha puesto en marcha un Programa de investigación en Medicina Personalizada que ya cuenta con los medios necesarios: infraestructuras, como el Biobanco y las plataformas tecnológicas de genotipado, recursos humanos y una serie de empresas en el ámbito de las Biociencias.

Este informe hace una revisión de la capacidad investigadora de la CAPV, describe el Programa de Medicina Personalizada y plantea los retos de futuro, para el éxito de su implantación, desde el punto de vista sanitario.



CONTEXTO EN EL QUE SE ENMARCA LA MEDICINA PERSONALIZADA

Las bioregiones

Durante estos últimos años, el tejido industrial español está sufriendo un proceso de deslocalización empresarial con el abandono de empresas hacia lugares con menores costes de producción. Ello hace necesaria la búsqueda de un nuevo valor añadido a nuestros productos para poder competir en un mercado cada vez más exigente. La **innovación**, como motor del desarrollo económico y de creación de nuevas empresas puede convertirse en la piedra angular de esta nueva revolución basada en la **investigación** que genera nuevo conocimiento y es así la base de toda innovación.

Teniendo en cuenta que para el año 2010, se estima que la industria biotecnológica supondrá el 20% del PIB europeo, numerosos países han considerado que la **innovación biomédica** constituye un potencial promotor de la economía.

Con la innovación en biomedicina como objetivo, Europa, Australia, Singapur, China, Taiwán y Estados Unidos (San Diego, Boston y otros), han generado **bio-clusters** o bioregiones en el ámbito de las Ciencias de la Vida. Los bio-clusters consisten en una concentración geográfica de empresas (del sector sanitario, farmacéuticos, biotecnológicos, proveedoras de servicios especializados, empresas en sectores industriales cercanos e instituciones asociadas), que necesitan contar con:

- unas infraestructuras adecuadas
- capacidad para formar, atraer y potenciar recursos humanos
- un entorno que permita la colaboración entre los centros de investigación básica, la empresa y los inversores financieros.

Esta fuerte apuesta por la biotecnología ha hecho que más del 60% de las empresas de biotecnología estén situadas fuera de Estados Unidos, hasta ahora, nicho tradicional de este tipo de empresa.

A nivel estatal, la Fundación Genoma-España publicó en el año 2003 un estudio de prospectiva sobre la situación de la I+D Biomédica⁷. En él se confirma el gran potencial que este país tiene en biotecnología, pero también alerta sobre un deficiente sistema de transferencia de tecnología a la empresa y sobre la escasa cultura emprendedora, como deficiencias para el despegue de una actividad innovadora competitiva en el plano interna-

cional. Se da así el hecho contradictorio de disponer de una alta producción científica en publicaciones pero un bajo número de patentes.

Por ello, el modelo idóneo para desarrollar un sector industrial basado en la biotecnología es **el modelo de bio-clusters que acerque la investigación básica y la investigación aplicada**, buscando la coexistencia de diversas empresas con actividad innovadora y que persigan la excelencia científica y tecnológica, junto a centros hospitalarios y *campus* universitarios, tal como ocurre en la Bio-región catalana y en el País Vasco gracias a la estrategia Biobasque 2010.

Biobasque: la bio-región vasca

La investigación en biociencias requiere un trabajo interdisciplinar para la puesta en marcha de nuevas tecnologías o el desarrollo de nuevos productos. En 2001, el Gobierno Vasco dio un impulso a las biociencias en la CAPV con el lanzamiento de la Estrategia Biobasque 2010, que tiene como objetivo la creación de una bio-región vasca denominada Biobasque. Estará basada en la colaboración entre el mundo académico, el sistema de salud y la industria, con el apoyo de una amplia red de infraestructuras y una administración pública favorecedora de la actividad empresarial. El área de las Biociencias está incluida como Área Estratégica de diversificación sectorial en el nuevo Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación 2006-2010.

Los objetivos de esta iniciativa son los siguientes:

- Abrir un nuevo mercado para el tejido industrial creando nuevas oportunidades de negocio
- Poner al País Vasco en la corriente de países que han apostado decididamente por las biociencias como tractor de la economía.

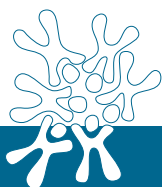




Figura 1: Los agentes que colaboran en Biobasque 2010

Biobasque se sustenta en una red de agentes de Tecnología, Ciencia e Innovación formado por el Sistema Sanitario, los Centros Tecnológicos, los Centros de Investigación Cooperativa (CICs) y las Universidades que colaboran con las empresas privadas relacionadas con el sector biotecnológico. Esta red dispone de un Biobanco y una serie de plataformas tecnológicas de alto rendimiento para genómica, proteómica, silenciamiento génico y biología estructural. Biobasque busca el desarrollo del País Vasco en torno a tres ejes estratégicos:

- Generación de conocimiento
- Desarrollo empresarial
- Dinamización del sector en biociencias.

Los agentes que colaboran en la Estrategia Biobasque 2010 y que forman la bio-región son los siguientes:

- **El Sistema Sanitario y su red de hospitales**
El Sistema Sanitario Vasco es pionero en gestión asistencial y cuenta con un sistema centralizado que asegura la fiabilidad de los registros, con procesos y protocolos comunes, y la capacidad de monitorizar a los pacientes a lo largo del tiempo. Contará próximamente con una oficina de ensayos clínicos para todos los

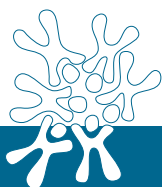
hospitales y un Biobanco, gestionados por la Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (www.bioef.org) que impulsa una investigación orientada a la resolución de problemas de salud.

Durante el año 2007, se han llevado a cabo 417 proyectos de investigación en la Sanidad Vasca, 53 solicitudes de recursos humanos y 8 nuevos grandes equipamientos con una financiación externa plurianual de 24,9M€. La investigación sanitaria cuenta con más de 687 investigadores, de los que más de las tres cuartas partes comparten esta actividad con la labor asistencial. El 67% de la investigación se realiza en los 6 principales hospitales de la CAPV y la Atención Primaria. Tienen una significativa presencia en varias áreas temáticas: pediatría, endocrinología-metabolismo, enfermedades infecciosas, salud pública y servicios de salud, neurociencias, oncología, cardiovascular y respiratorio.

La Sanidad vasca no cuenta actualmente con centros dedicados exclusivamente a la investigación, aunque está preparando la acreditación por el Instituto de Salud Carlos III de dos de sus hospitales como *Institutos de Investigación Sanitaria*: los Hospitales Donostia y Cruces. Los futuros Institutos tienen su precedente en las instalaciones existentes actualmente: las Unidades Experimentales de los hospitales de Cruces y Donostia, dotados cada uno de ellos de animalario, quirófano experimental y laboratorio de investigación. En ambas Unidades se concentra el 25% de todos los proyectos y financiación externa del ámbito sanitario, correspondientes a diferentes especialidades médico-quirúrgicas. Un tercer Laboratorio de Investigación se encuentra en el Hospital Psiquiátrico de Zamudio, dedicado a la investigación Neuroquímica. Los investigadores clínicos participan en 7 de los 9 CIBER existentes con 8 grupos de investigación y en 11 RETIC con 13 grupos de investigación.

Contamos también con 6 Unidades de Investigación y Epidemiología Clínica, acreditadas por el FIS en los años 90, ubicados en los 5 grandes hospitales y en la Atención Primaria de Bizkaia. Existe además una Unidad de Investigación en Salud Mental en el 6º hospital de cierto tamaño. Así mismo, el Departamento de Sanidad se comporta también como una institución investigadora dentro del sistema sanitario vasco y como tal desarrolla el 12% de los proyectos y ayudas a la investigación.

Se han realizado un total de 75 proyectos de investigación incluidos en alguna de las distintas fases de la cadena de valor de la Medicina Personalizada, en las áreas



de neurología, pediatría, psiquiatría, respiratorio, endocrinología, microbiología, oncología, digestivo y reumatología. Concretamente, 63 proyectos se centraron en la identificación de biomarcadores moleculares de enfermedades genéticas, 4 proyectos en el diseño de microarrays de biomarcadores, 2 proyectos en validación clínica de microarrays y por último, 6 proyectos en diseño de dispositivos (*lab on chip*) que abaraten y faciliten la utilización de estos chips de ADN.

- **Centros de Investigación Cooperativa (CIC)**

Los CIC son asociaciones sin ánimo de lucro, creados en el 2002 y promovidos por las Administraciones Públicas. Tienen una sede física ubicada en los Parques Tecnológicos y una parte virtual compuesta por los diferentes socios. Son centros de investigación básica de excelencia que aúnan socios empresariales, sanitarios y universitarios.

- **CIC bioGUNE www.cicbiogune.com**

Centro de investigación situado en Parque Tecnológico de Zamudio (Bizkaia), diseñado con el objetivo de optimizar los recursos y las capacidades científico-tecnológicas de nuestra comunidad y con vocación de convertirse en referencia internacional en este campo. Está promovido por el Departamento de Industria del Gobierno Vasco y la Diputación de Vizcaya. Tiene como misión generar conocimiento, incrementar la capacidad en el campo de la biotecnología, ser soporte del ámbito empresarial y contribuir a consolidar las relaciones entre los diversos agentes reduciendo el tiempo entre la generación de conocimiento y su explotación en forma de productos o servicios.

El CIC-Biogune cuenta con una parte física, la cual dispone de 100 investigadores y técnicos, y una parte virtual en la que participan 7 bioempresas (Dominion Pharmakine, Litaphar, Mondragón Corporación Cooperativa, Faes Farma, NorayBio, OWLgenomics, Progenika), 5 centros tecnológicos (AZTI, GAIKER, Inbiomed, LEIA, Neiker), la UPV/EHU y la Fundación BIO en representación de toda la Sanidad Vasca.

Sus áreas estratégicas son:

- **Genómica funcional:** detección de variaciones genéticas para desarrollar sistemas de diagnóstico de enfermedades o de sensibilidad a fármacos.
- **Proteómica:** construir un “mapa” de proteínas humanas para encontrar marcadores de diagnóstico de diversas patologías.
- **Biología celular y células madre:** diseñar estrategias para prevenir o corregir alteraciones que se producen en ciertas enfermedades

- **Metabolómica:** conocer el conjunto de metabolitos de una muestra biológica como método sencillo y barato de diagnóstico de enfermedades.

- **CIC-Biomagune** www.biomagune.com

El CIC-Biomagune se encuentra situado en el Parque Tecnológico de Miramón (Gipuzkoa). Se centra en el diseño, estudio y explotación de biomateriales y nanomedicina. Al igual que el CIC bioGUNE cuenta con una parte física y una virtual compuesta por los siguientes socios: INASMET, CIDETEC, AZTI, LEIA, UPV/EHU y Fundación BIO en representación de la sanidad vasca.

Sus áreas estratégicas son:

- **Biomateriales sintéticos y naturales** para la ingeniería de tejidos e implantes nanomateriales biofuncionales
- **Biosuperficies y polímeros** que controlan la dosificación de fármacos
- **Unidad de Imagen Molecular**

- **CIC microGUNE y CIC nanoGUNE** (www.cicmicrogune.es, www.nanogune.eu)

Son Centros de Investigación Cooperativa (CIC) dedicados a las micro- y las nanotecnologías, respectivamente, con aplicaciones en las ciencias de la vida.

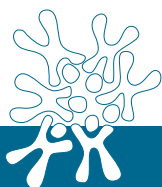
- **Centros Tecnológicos**

Los Centros Tecnológicos del País Vasco instalados en los Parques y su entorno, constituyen un modelo europeo de referencia en el ámbito de la transferencia de tecnología, que ofrecen a las empresas una amplia oferta de servicios tecnológicos. Cada Centro Tecnológico (GAIKER, LEIA, INBIOMED, NEIKER, INASMET, AZTI, TEKNIKER Y CIDETEC) está posicionado en diversos ámbitos tecnológicos que pueden abarcar desde el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular; ensayos clínicos, innovación farmacéutica, producción agraria, medio ambiente, biomateriales, tecnología de los alimentos o bioingeniería de tejidos.

Los Centros Tecnológicos están agrupados en dos corporaciones: Tecnalia e IK4 www.tecnalia.info www.ik4.es Con tecnologías convergentes como la producción, ingeniería, materiales, electrónica, electroquímica y automatización, de relevancia para la integración y diseño de productos finales.

- **Universidades**

En la universidad se encuentran 42 grupos de investigación relacionados con las Biotecnologías. De ellos, 10 grupos están considerados como consolidados en áreas



relacionadas con la biotecnología, tales como medios de diagnóstico y bases genéticas, fisiológicas y/o inmunológicas del estado sano y enfermo. En el ámbito farmacéutico, también destaca la síntesis de fármacos y estudios de farmacodinámica y farmacogenómica, así como la producción de polímeros para controlar la dosificación de fármacos. Además, varios grupos trabajan en el desarrollo de tecnología relacionada con la telemedicina y el tratamiento de datos epidemiológicos y estudios de predicción, susceptibilidad y de progresión de la enfermedad..

- **Universidad del País Vasco (UPV/EHU) www.ehu.es**
La mayor universidad del País Vasco, con investigación interdisciplinar centrada en las biociencias, y con especial énfasis en la Biofísica, Bioquímica, Genética, Física y Química. Estas capacidades se complementan con ingenierías y ciencias económicas.
- **Universidad de Deusto www.deusto.es**
Universidad ampliamente reconocida por sus estudios de ciencias sociales y económicas. Junto con la UPV/EHU, dirige una cátedra pionera en Derecho y Genoma Humano y lleva a cabo investigaciones punteras en aspectos bioéticos.
- **Las bio-empresas**
Los agentes de la Red Vasca de Ciencia y Tecnología colaboran activamente con las bio-empresas. En la actualidad, el bio-cluster vasco cuenta con más de 65 empresas, incluyendo proveedores/distribuidores y un grupo más numeroso de bio-empresas que componen un variado abanico: empresas biotecnológicas, farmacéuticas, de productos sanitarios y biomateriales, y de servicios especializados. Muchas firmas operan a lo largo de la cadena de valor: bio-farmacéutica, desde el descubrimiento, el diagnóstico y validación hasta el desarrollo, los ensayos clínicos y la comercialización. Otras empresas desarrollan nuevas entidades químicas, ofrecen cribado intensivo in vivo, producen biomoléculas con propiedades terapéuticas, son CROs, o comercializan software bioinformático. Un tercer grupo de empresas trabaja en medicina regenerativa, biomateriales, dispositivos médicos, ortopedia, e implantología. Algunas están desarrollando nuevas aplicaciones derivadas de la nanobiotecnología, incluida la liberación de fármacos.



Figura 2: Las bio-empresas del bio-cluster vasco

Estas empresas suelen presentar un modelo híbrido de negocio, con ingresos por servicios. En las más establecidas, se prevé un salto cualitativo en la facturación en el próximo año. Por lo general son empresas con menos de 10 empleados, que van creciendo (un par de ellas tienen ya entre 30 y 40 trabajadores). A medio plazo se prevé que se produzcan fusiones y adquisiciones y que empresas tradicionales se diversifiquen hacia la biomedicina, con lo que se configurará un sector de nuevas empresas y tradicionales.

- Plataformas tecnológicas

Han sido desarrolladas estratégicamente por los CIC, empresas, centros tecnológicos y Fundación BIO para aglutinar instalaciones punteras y facilitar investigación pionera con masa crítica en ámbitos específicos. Las plataformas son abiertas y ofrecen servicios avanzados a todos los investigadores académicos o privados que lo requieran. Estas plataformas consisten en:



- **Genotipado:** Está construida en torno a CIC bioGUNE (coordinador de plataforma), la Universidad del País Vasco, y empresas, y ofrece las más avanzadas tecnologías a la comunidad internacional.
- **Proteómica**
- **Silenciamiento génico**
- **Biología Estructural**
- **Imagen Molecular**
- **Biobanco**

La innovación en el País Vasco.

La innovación es un tractor de la economía y por ello el País Vasco ha hecho una apuesta importante por la innovación con una estrategia compartida por el conjunto de personas y entidades que trabajan en la promoción de la innovación en la CAPV, para acometer la segunda transformación económica y convertir a Euskadi en el referente en materia de innovación en Europa. El movimiento por la innovación tuvo su debut en los medios de comunicación a mediados de 2007, cuando el Lehendakari hizo público el *Manifiesto por la Innovación* y designó a 2008 como el *AÑO DE LA INNOVACIÓN EN EUSKADI*. La iniciativa se asienta sobre tres organismos recientemente creados, denominados el "tridente innovador":

- El Consejo Vasco de Ciencia, Tecnología e Innovación formado por los Consejeros vascos de Sanidad, Industria, Hacienda y Educación, así como por los Diputados Generales de Araba, Bizkaia y Gipuzkoa, junto con los Rectores de las universidades vascas. Está presidido por el Lehendakari.
- Ikerbasque, Fundación para atraer a expertos internacionales para que realicen sus trabajos de investigación en centros ubicados en la CAPV.
- Innobasque, Agencia Vasca de Innovación, creada para coordinar e impulsar la innovación en Euskadi en todos sus ámbitos, fomentando el espíritu emprendedor y la creatividad

EL PROGRAMA DE MEDICINA PERSONALIZADA EN EL PAÍS VASCO

En el año 2006, como un campo de interés especial en el Área de Biotecnología, se puso

en marcha en el País Vasco un Programa de Medicina Personalizada que ha recibido el respaldo de los 3 Consejeros de Industria, Comercio y Turismo, Sanidad y Educación, Universidades e Investigación centrado en la investigación, desarrollo y puesta en valor de la medicina relacionada con el genoma, proteoma y metaboloma. El Programa tiene como objetivo principal promover la investigación clínica y el desarrollo tecnológico en el ámbito de la medicina personalizada, para la fabricación y comercialización de productos en esta área. En este programa colaboran el Sistema Sanitario a través de la Fundación BIO, los Centros de Investigación Cooperativa (CIC bioGUNE, CIC biomaGUNE, etc), Centros Tecnológicos, la Universidad del País Vasco y Bioempresas.

El Programa de Medicina Personalizada tiene tres elementos clave:

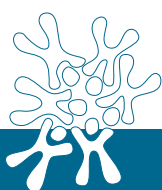
- Contar con un sistema estandarizado de diagnóstico clínico y de recogida de muestras biológicas, siguiendo unos criterios comunes, para crear el **bioBANCO**, gestionado por la Fundación BIO e integrado por todos los centros hospitalarios que integran la red sanitaria vasca.
- Disponer de **plataformas científico-tecnológicas para el análisis de muestras** (con las capacidades de CIC bioGUNE, CIC biomaGUNE, centros tecnológicos y de empresas del sector BIO) con una metodología estandarizada y centralizada para toda la red de centros. Las plataformas serán receptoras de las muestras y emitirán los datos a un sistema integrado de información
- Desarrollar, validar e implementar nuevas herramientas de diagnóstico, utilizando como base la bionanotecnología. El conocimiento generado será explotado comercialmente por las empresas del sector.

Objetivos del Programa de Medicina Personalizada:

Este programa tendrá como objetivos principales los siguientes:

- **Coordinación de habilidades existentes y determinación de infraestructuras necesarias**

Permitirá establecer un marco de actuación en medicina personalizada y una estructura organizativa capaz de coordinar los recursos existentes de forma que se generen toda una serie de sinergias como consecuencia de la colaboración y coordinación de las estructuras existentes entre los agentes de la CAPV.



Asimismo, el programa establecerá las prioridades necesarias en materia de generación de nuevas infraestructuras (nuevas plataformas) que posibiliten el desarrollo de actividades científica y tecnológicamente avanzadas en el ámbito de la medicina personalizada.

■ **Promoción y desarrollo de proyectos de I+D y generación de productos**

El **Programa de Medicina Personalizada** tiene como objetivo principal promover la investigación clínica y el desarrollo tecnológico en el ámbito de la medicina personalizada para el desarrollo y comercialización de nuevos productos relacionados con el diagnóstico de enfermedades (por ejemplo cáncer, inflamación, etc.).

Se pretende que los agentes participantes establezcan consorcios de colaboración capaces de recorrer las distintas fases de la cadena de valor hasta la generación de productos en el área del diagnóstico.

Áreas del Programa de Medicina Personalizada

Las Áreas de este programa están basados en las tendencias tecnológicas identificadas en la Estrategia Biobasque 2010 que son:

- **Farmacogenómica:** el estudio de la variabilidad en la expresión génica en respuesta a determinados fármacos, es decir, la creación de *fármacos a medida* para cada paciente y adaptados a sus condiciones genéticas, ambientales, dieta, estilo de vida y estado de salud,
- **Fisiómica:** estudio de la fisiología al nivel molecular, que requiere modelos matemáticos además de disciplinas biológicas y tecnologías de la información.
- **Metabolómica:** estudio de procesos metabólicos.
- **Otras:** quimiogenómica, transcriptogenómica, teragnósticos, combi-biología.

Actividades a realizar en el Programa de Medicina Personalizada

- **Coordinación de recursos existentes y nueva infraestructura**

Coordinación recursos existentes

En cuanto a la coordinación de los recursos ya existentes, el **Programa de Medicina Personalizada** contará con unas instalaciones y una infraestructura científico-tecnológica altamente especializada como consecuencia de la colaboración entre centros de investigación cooperativa, universidad, centros tecnológicos y empresas.

Entre las plataformas tecnológicas existentes en la actualidad se pueden mencionar las siguientes:

- Biobanco
- Genotipado
- Genómica
- Citogenómica
- Metabolómica
- Imagen Molecular

Determinación de nueva infraestructura

Esta actividad tiene por objetivo determinar las nuevas infraestructuras necesarias para el desarrollo de actividades de investigación y la generación de nuevos productos en el ámbito de la medicina personalizada.

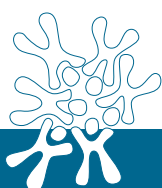
Entre las actuaciones que se considera imprescindibles para el programa destaca la creación y puesta en marcha de una Plataforma de secuenciación masiva.

- **Diseño y desarrollo de proyectos de I+D y de generación de productos**

Generación de conocimiento y de nuevos productos.

En relación al desarrollo de proyectos, el **Programa de Medicina Personalizada** tendrá las siguientes funciones:

- Promoción del desarrollo de actividades en medicina personalizada



- Determinación de la calidad de las actuaciones previstas
- Potenciación de la colaboración entre los agentes de la CAPV
- Establecer el acceso y las condiciones de este a la infraestructura existente



Figura 3: Cadena de valor de la medicina personalizada

Entre los posibles proyectos en el ámbito de la medicina personalizada, el programa priorizará aquellos que vayan, en el ámbito del diagnóstico, desde la definición del área de investigación hasta la puesta en mercado de nuevos productos, abarcando las mayor cantidad de fases de la cadena de valor. Por los objetivos que abordan estas actuaciones serán multidisciplinarios y en ellas entidades de diferentes ámbitos (sanidad, industria, educación, investigación, etc.) podrá participar en los diferentes eslabones de la cadena de valor: Identificación de biomarcadores, Diseño de biochip, Validación y Desarrollo de producto.

Este tipo de proyectos se considerarán el núcleo del programa y tendrán consideración de **ACCIÓN ESTRATÉGICA**.

Asimismo, y además de las acciones estratégicas que se desarrollen, el **Programa de Medicina Personalizada** será el marco integrador de otras actuaciones parciales que se realicen en una o varias de las fases de la generación de productos de diagnóstico. Al igual que con las acciones estratégicas el programa evaluará estos proyectos puntuales y en su caso facilitará el acceso a las infraestructuras disponibles.

Tipos de proyectos dentro del Programa de Medicina Personalizada:

- *Proyectos parciales*
Serán proyectos integrados en alguna de las fases en la cadena de valor que

podrán ser desarrollados por separado o en colaboración por los agentes biotecnológicos, sin que el objetivo último sea la puesta en mercado de un producto.

- *Proyectos integrales orientados al desarrollo de nuevos productos (Acciones Estratégicas)*

A pesar de que en el ámbito de este programa es posible desarrollar proyectos parciales de investigación, el objetivo principal del **Programa de Medicina Personalizada** será el diseño y realización de proyectos integrales que vayan, desde el ámbito del diagnóstico, hasta la puesta en mercado de nuevos productos, abarcando las distintas fases de la cadena de valor:

El **Programa de Medicina Personalizada** perseguirá y promoverá por tanto la realización de proyectos de desarrollo tecnológico en el área del diagnóstico de diferentes enfermedades (nuevos tipos de chips, biosensores, etc.), así como la fabricación y comercialización de productos en este ámbito.

Los proyectos que pueden tener consideración de acción estratégica del programa tendrán, entre otras, las siguientes características:

- Formados por grandes consorcios en los que participarán y se coordinarán diferentes agentes (empresas, CIC's, centros tecnológicos, universidades, etc.)
 - El conocimiento de estos socios será multidisciplinar y permitirá abordar las diferentes fases de la cadena de valor en el ámbito del diagnóstico personalizado de enfermedades
 - Utilizarán las habilidades de las que dispone el propio programa (bioBANCO y plataformas tecnológicas) en el desarrollo de las actividades propias del proyecto
 - Con el objetivo de la puesta en mercado de nuevos productos son proyectos de amplio horizonte temporal (al menos cuatro años)
- **El Proyecto OSAGEN**

Como muestra de este tipo de acciones estratégicas del **Programa de Medicina Personalizada** se puede mencionar el proyecto **OSAGEN** (Biotecnología aplicada al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y pronósticas de enferme-



dades complejas) liderado por Progenika Biopharma S.A., junto a Fundación BIO, CIC bioGUNE, OWL Genomics, Proteomika, NorayBIO y la Universidad de Deusto.

Este proyecto emplea las nuevas tecnologías de la Genómica, Proteómica, Metabolómica y Bioinformática para la identificación de biomarcadores de enfermedades complejas para el posterior desarrollo de herramientas que permitan trasladar el concepto de medicina personalizada a la rutina clínica. Las áreas clínicas de actuación son oncología (cáncer de pulmón, vejiga, mama e hígado) e inflamación (esclerosis múltiple, artrosis, espondiloartritis, estehatosis y cirrosis).

Los objetivos específicos del proyecto OSAGEN son los siguientes:

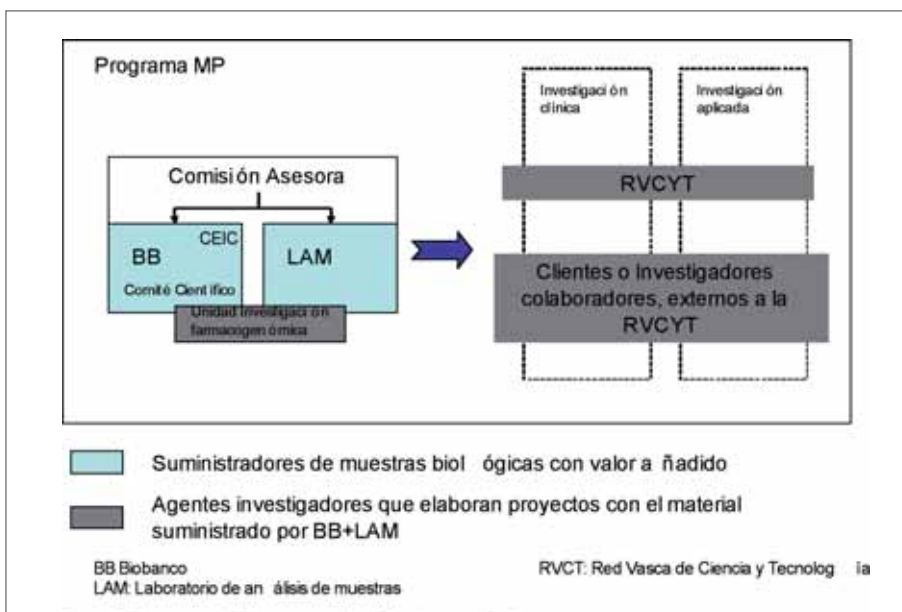
- Identificación de biomarcadores empleando herramientas de genómica para el posterior desarrollo de sistemas de pronóstico y respuesta a tratamiento en enfermedades inflamatorias y cáncer.
- Identificación de biomarcadores empleando herramientas de proteómica para el posterior desarrollo de sistemas de predicción de respuesta a quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón.
- Identificación de biomarcadores empleando herramientas de metabolómica para el posterior desarrollo de sistemas de pronóstico en cáncer y enfermedades hepáticas.
- Desarrollo de una plataforma bioinformática de implementación clínica.
- Desarrollo de una tecnología de detección de DNA, proteínas o metabolitos basada en micropartículas fluorescentes.
- Validación clínica. Tareas de investigación translacional con el objetivo de validar clínicamente las herramientas desarrolladas y profundizar en aspectos éticos, legales y económicos.

En este proyecto colaboran quince organizaciones con papeles complementarios de forma que en conjunto aseguran que los productos obtenidos a la finalización del proyecto estén basados en los últimos avances en el desarrollo de herramientas de medicina personalizada, sean éticamente aceptables y económicamente viables, y que por tanto tengan garantizado su éxito en el empleo en rutina hospitalaria.

Estructura organizativa del Programa de Medicina Personalizada

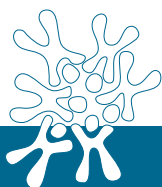
El Programa de Medicina Personalizada tiene como objetivos optimizar las infraestructuras existentes mediante la colaboración entre agentes, evitando la duplicación de

recursos en áreas ya existentes. Cuenta con un biobanco gestionado por la Fundación BIO y responsable del aporte de muestras en número y calidad adecuada, y un Laboratorio de Análisis de muestras compuesto por varios laboratorios y plataformas tecnológicas que se dedican al procesamiento y obtención de datos sobre genes, proteínas o metabolitos. Los resultados obtenidos alimentarán la información fenotípica asociada a cada muestra que podrá ser utilizada por otros agentes de la Red de Ciencia y Tecnología o por otros organismos de investigación.



A su vez, la Plataforma dispone de:

- un Comité Ético que valorará la idoneidad ética y legal de los proyectos propuestos a desarrollar dentro del Programa
- un Comité Científico para determinar la calidad científica de las actuaciones presentadas al programa y prioriza aquellas enfermedades prevalentes en el entorno determinando el encaje estratégico de las iniciativas presentadas.
- Una Comisión Asesora como responsable de la coordinación del programa, apoyo y seguimiento.



Infraestructuras del Programa de Medicina Personalizada

- **El Biobanco Vasco para la Investigación**

El bioBanco Vasco para la Investigación de Tejidos es una herramienta dependiente y gestionada por la Fundación BIO cuya misión consiste en organizar y acoger una colección de muestras biológicas de individuos sanos control y de enfermedades, con criterios de calidad, orden y destino. A su vez, es el garante del uso ético y científico de las muestras dentro de la legislación vigente, manteniendo la confidencialidad de los participantes. El biobanco es de tipo poblacional y de enfermedades.

Objetivos del Biobanco:

- **Ser el garante para el Sistema Sanitario de la correcta obtención, almacenamiento y cesión** de muestras biológicas para investigación según la legislación vigente.
- **Dar servicio a los clínicos proveedores de muestras** en los aspectos técnicos, éticos y legales en todos los procesos relacionados con procesamiento de muestras para investigación.
- **Facilitar la colaboración** entre los clínicos proveedores de muestras y el resto de investigadores de dentro y fuera del Sistema Sanitario, poniendo material biológico a disposición de la comunidad científica, y promocionando así, investigación científica de calidad en el ámbito de la Biomedicina.

Procesos del bioBANCO

Todos los procesos del Biobanco para a correcta recogida de muestras debe realizarse bajo estándares de calidad y siempre bajo estrictos controles éticos y de acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica. Para ello, el biobanco dispone de la colaboración de clínicos y técnicos de laboratorio con dedicación exclusiva a las siguientes tareas:

- Recogida del consentimiento informado, la muestra y datos asociados
- Conservación de datos y muestras
- Cesión de muestras

Organización del bioBANCO

Atendiendo a la tipología de muestra recogida, el bioBANCO de Tejidos se dividirá en 4 unidades: ADN, Neurociencias, Tumores y de otros tejidos dentro de los cuales se conseguirán diferentes productos:

- Unidad ADN: posee muestras de ADN, plasma y células de donantes voluntarios y pacientes.
- Unidad Neurociencias: contiene tejidos neurológicos: cerebros y nerviosos (médula, nervio óptico, nervios periféricos) y no neurológicos (músculo y vísceras), así como líquido cefalorraquídeo.
- Unidad Tumores: tiene muestras, tanto de tejido neoplásico como de tejido sano.
- Unidad otros Tejidos: contiene diferentes tipos de tejidos no albergados en los anteriores bancos como pueden ser huesos, córnea, cordón umbilical, etc.

La estructura y el organigrama del bioBANCO consistirá en una red formada por:

- 8 nodos para la Unidad de ADN (7 hospitales y el poblacional que está en el Centro Vasco de Transfusiones)
- 7 nodos para la Unidad de Tumores,
- 3 nodos para la Unidad de Neurociencias y 1 para la de otros Tejidos.

Todos los nodos funcionarán con una normativa y unos procedimientos de trabajo consensuados gracias a una plataforma informática que servirá como base de datos común y como vía que tendrán otros agentes para conocer las muestras depositadas en el Biobanco. Una estructura en red, garantiza el aporte continuado de muestras al Banco, y la calidad de la información asociada a las mismas.

Para el correcto desarrollo de las actividades relacionadas con el bioBANCO, será necesario disponer en cada nodo de unos 100 m² que se distribuirá en:

- Área de procesamiento de tejidos (20 m²)
- Laboratorio para procesamiento de sangre y líquidos (por ejemplo cefalorraquídeo): obtención y caracterización del ADN (20 m²)
- Sala para almacenamiento de muestras (50 m²)
- Área de oficina (5 m²)

Los nodos Basurto, Txagorritxu y Donostia que tendrán un Banco de neurociencias, deberán disponer de acceso a la sala de autopsias para extracción de tejido del Sistema Nervioso Central de cadáver.



Importancia del bioBANCO para el Programa de Medicina Personalizada

El bioBANCO de Tejidos tiene un papel fundamental en la medicina personalizada ya que representa:

- **Un catálogo de muestras** a disposición de la comunidad científica con información de hábitos de vida y de salud, tratamientos y evolución de la enfermedad, respuesta a fármacos.
- **La vía para el trasvase** de muestras biológicas desde los hospitales a los centros y empresas biotecnológicos para el desarrollo de proyectos innovadores
- **Una herramienta para ensayos clínicos.** Interés para la industria farmacéutica.
- **La vía de comunicación** entre el ámbito sanitario y el biotecnológico.

El biobanco está actualmente en proceso de acreditación, tal como dicta la Ley de Investigación Biomédica, ante el organismo competente en la CAPV y ante el Instituto de Salud Carlos III.

- **Plataformas Tecnológicas:**

El Programa de Medicina Personalizada utilizará las plataformas científico-tecnológicas y sus recursos humanos existentes en los agentes biotecnológicos del la bio-región Biobasque (por ejemplo GAIKER, Universidad del País Vasco, Progenika, OWL Genomics etc) para estudiar las muestras procedentes del Biobanco. Además, se reforzarán las infraestructuras con la adquisición de nuevos equipos y tecnologías.

Las plataformas consisten en las siguientes infraestructuras:

- **PLATAFORMA DE IMAGEN MOLECULAR**
Constituye la mayor plataforma tecnológica creada hasta el momento en el campo de la imagen molecular; en la CAPV y en el resto del Estado, y se encuentra en el **CIC biomaGUNE**. La creación de esta infraestructura científico-tecnológica de Imagen Molecular en el Parque Tecnológico de San Sebastián, proporcionará servicios de imagen en biología y en biomateriales, permitiendo la mejora de la colaboración entre químicos, físicos, bioquímicos, bioinformáticos e ingenieros de imagen. Supone la creación del entorno adecuado para abordar proyectos científicos que generen productos en respuesta a un mercado en continua demanda actual y que, explícitamente requiere una tecnología puntera que permita la visualización, caracterización y manipulación no invasiva a nivel molecular.

Por otra parte, la Unidad de Imagen Molecular dispondrá de otra serie de servicios complementarios que resultan necesarios para el desarrollo de la actividad investigadora. Estos servicios son los siguientes:

- Animalario de estancia
- Servicio de vigilancia radiológica
- Servicio de vigilancia de la calidad ambiental

– PLATAFORMA DE GENOTIPADO

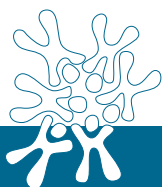
Plataforma mixta CIC bioGUNE, UPV/EHU, Progenika Biopharma S.A., Dominion Pharmakine, Hospitales de Fundación BIO y NorayBio

- *Estudio y análisis masivo de las variaciones individuales dentro del genoma.* La plataforma provee de las instalaciones, el equipamiento y los recursos humanos necesarios para la realización de los experimentos de genotipado de todo el genoma con diferentes tecnologías: Illumina, Affimetrix, SNPlex. Además, pone a disposición de los laboratorios usuarios el conocimiento necesario para el diseño y consecución de los experimentos, así como para el análisis de los resultados. La utilización de la plataforma no está restringida a sus miembros sino que pueden acceder a ella laboratorios externos públicos o privados del ámbito nacional o internacional.

– PLATAFORMA DE GENÓMICA

Plataforma mixta CIC bioGUNE, Gaiker y Progenika Biopharma S.A.

- *Obtención de información mediante el análisis de la expresión de genes.* Los actuales desarrollos tecnológicos permiten secuenciar el genoma cada vez más rápidamente. Como consecuencia, la investigación biomédica centra su interés en la genómica asignando funciones biológicas a las secuencias de ADN. En los últimos años la tecnología de microarray ha permitido analizar simultáneamente la expresión de miles de genes. La generación de esta enorme cantidad de datos es simple, pero el verdadero reto está en el desarrollo de instrumentos estadísticos que permitan analizar y obtener información a partir de estos datos. Para ello, se combina esta materia científica con la bioinformática.



– PLATAFORMA DE METABOLÓMICA

Plataforma mixta CIC bioGUNE - OWL Genomics S.L. Fundación BIO.

- *Análisis del metaboloma humano: información sobre el estado del organismo y método eficaz para el diagnóstico de enfermedades.* La secuenciación del genoma humano ha dado lugar a la genómica y a la proteómica, es decir, al estudio global de los genes y de las proteínas de un organismo. Más recientemente ha aparecido una nueva "ómica", la metabolómica, que estudia el conjunto de metabolitos presentes en una muestra biológica, principalmente en la sangre, orina o saliva.

– PLATAFORMA DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Plataforma mixta CIC bioGUNE - Progenika Biopharma S.A.

- Una vez completada la secuenciación del genoma humano, la apuesta clave de la genética actual es la identificación de las variaciones de la secuencia del DNA entre los distintos individuos, ya que en definitiva son las responsables principales de que cada persona sea distinta.

A nivel del genoma, esas variaciones son principalmente de dos tipos:

- Cambios de una sola base, denominados polimorfismos o mutaciones (SNPs)
- Variación en el número de copias de una región cromosómica (Copy Number Variation, CNV).

Otra faceta de la genética actual es el análisis de la expresión de los genes, que varía entre los distintos tipos celulares o en el caso de enfermedades. Por último, el conocimiento de las interacciones entre las proteínas y el ADN permitirá una mayor comprensión de la estructura de la cromatina por una parte y de la regulación de los genes por otra.

– PLATAFORMA DE BIOINFORMÁTICA Y COMPUTACIÓN

Plataforma mixta CIC bioGUNE, UPV/EHU, NorayBio.

- Estudia sistemas de cómputo y tratamiento de la información para el análisis de datos experimentales (de nivel molecular, principalmente) de sistemas biológicos, así como la simulación de los mismos. Una de las principales aplicaciones de la bioinformática es la simulación, la minería de datos (data

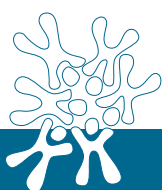
mining), y el análisis de los datos obtenidos en el estudio de moléculas relevantes para la vida, principalmente del ADN/ARN/genoma (Proyecto Genoma Humano) o de las proteínas (cuyo conjunto en un determinado organismo biológico forma su proteoma), así como el diseño y desarrollo de herramientas tales como bases de datos, directorios web, etc.

Vertiente sanitaria de la Medicina Personalizada, visión de futuro

Grupos de expertos^{89,10} afirman que en un futuro de 5 a 10 años podremos asistir a un cambio significativo en la manera de practicar la medicina, lo que acarreará potenciales beneficios para la calidad asistencial pero también nuevos dilemas éticos y legales junto con un obligado cambio en las políticas de salud. Este cambio de paradigma requerirá reflexionar sobre una serie de aspectos ligados al funcionamiento de los Sistemas Sanitarios como por ejemplo la formación de los profesionales de la salud, los ensayos clínicos, la evaluación de nuevas tecnologías, la necesidad de un marco regulador, y a la relación paciente-médico, especialmente en lo que respecta a la privacidad y defensa de sus derechos. Deberá tener también en cuenta la demanda por parte de la sociedad de nuevos servicios sanitarios.

Además, el Sistema Sanitario, consciente de la importancia de la investigación como sello de calidad de la calidad asistencial, se verá involucrada en las políticas de investigación relacionadas con la Medicina Personalizada. Por lo tanto, será fundamental para el éxito de la Medicina Personalizada que los gestores de políticas de salud e investigación actúen a través de las siguientes actuaciones:

- **En lo que respecta a la asistencia médica al paciente:**
 - Integración en los Planes de Salud de nuevos programas asistenciales de prevención y diagnóstico basados en el perfil genético, proteico o metabólico de las personas. El cribaje neonatal para la detección precoz de enfermedades endocrino-metabólicas (metabolopatías) es un ejemplo del éxito de este tipo de programas. Por ejemplo en el año 2006, se estudiaron a 20.601 bebés recién nacidos vivos en la CAPV. Observaremos, así mismo, un incremento de actividad en los actuales programas de consejo genético.
 - Desarrollo de programas de formación para profesionales sanitarios que garanticen la correcta aplicación de la Medicina Personalizada
 - Aumentará el número de estudios de coste-efectividad y de evaluación de tecnologías dentro de las agencias evaluadoras de cada comunidad autónoma



- En lo que respecta a la investigación biomédica:
 - Desarrollar estructuras que garanticen la confidencialidad, privacidad y derechos de los pacientes. Para ello, es necesario contar con Comités de Ética formados para las nuevas tecnologías y con medios para el seguimiento de los proyectos. Los biobancos, tal como lo recoge la Ley de Investigación Biomédica serán otra herramienta para facilitar todos los procesos relacionados con la recogida, procesamiento y almacenamiento de muestras.
 - Fomentar desde las instituciones estudios de validación de herramientas de Medicina Personalizada ya que el 95% de los descubrimientos de bio-marcaadores no llegan a convertirse en productos de mercado.
 - Impulsar la colaboración multidisciplinar mediante la creación de Institutos de Investigación acreditados con los del resto del Estado por el Instituto de Investigación Carlos III, que sean el punto de comunicación entre la investigación básica y clínica para fomentar la investigación traslacional.

El trasfondo de todo ello, lo que mueve al sistema sanitario en la dirección de la Medicina Personalizada es el objetivo de obtener unas técnicas diagnósticas y terapéuticas que sean verdaderamente eficaces, que limiten al máximo los efectos colaterales y que tengan también una cualidad *predictiva* que facilite al sistema la adopción de medidas correctoras o preventivas de factores de riesgo adicionales o de complicaciones médicas.

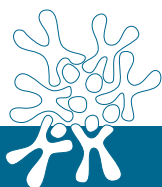
Para obtener este grado de eficacia se requiere incorporar el conocimiento genético y metabólico de las personas, o de colectivos bien definidos, al bagaje médico asistencial. La adquisición de este conocimiento y el desarrollo de estas tecnologías exigen equipos de investigación multidisciplinarios y la estrecha colaboración de médicos y pacientes.

Un Programa como el de Medicina Personalizada, del País Vasco, procura la obtención de muestras biológicas a través del Biobanco. Las plataformas tecnológicas ofrecen la capacidad de hacer el genotipado masivo de las mismas y añadir así una información adicional a la información clínica que se asocia a la muestra biológica. Esta información adicional supone un valor añadido para las muestras del Biobanco y ofrece una oportunidad sin igual a las empresas y centros tecnológicos para facilitarles el desarrollo de bio-marcaadores, que proporcionen nuevas técnicas diagnósticas, y de dianas terapéuticas.

El sistema sanitario encauza, así, la investigación en Medicina Personalizada, hacia los padecimientos de la población a la que atiende y da servicio.

REFERENCIAS

- 1.- Vessell ES, Page JG Genetic control of drug levels in man: phenylbutazone. Science 1968; 159:1479-1480.
- 2.- Kalow W Personalized Medicine. Some Thoughts. MJM 2007 2071 10(1):58
- 3.- McGuire A. 1000 Genomes: on the road to personalized medicine. Future Medicine 2008 5(3),195-197
- 4.- Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health and Society. Realizing the Potential of Pharmacogenomics: Opportunities and Challenges May 2008
- 5.- William Powlet Smith, de Ernst & Young, 'Informe Mundial sobre la Biotecnología 2005'
- 6.- Fundación de la Innovación Bankinter "Future Trends Forum" (FTF) 2005
- 7.- Observatorio de Prospectiva Tecnológica Industrial y Fundación Genoma (2003). Impacto de la Biotecnología en el Sector Sanitario. Tendencias Tecnológicas a medio y largo plazo. Madrid.
- 8.- Fundación de la Innovación Bankinter "Future Trends Forum" (FTF) 2005
- 9.- Personalized Medicine Coalition y Datos del Informe de Salud Pública Departamento de Sanidad Gobierno Vasco 2006





La medicina predictiva y personalizada

Marina Geli i Fabra

- Consellera de Salut de la Generalitat de Catalunya

INTRODUCCIÓN

La medicina personalizada se presenta como la medicina del futuro, su conceptualización es atractiva desde el punto de vista científico. Sus promesas despiertan un gran interés en los ciudadanos. Los procesos de transformación de los conocimientos en potenciales agentes terapéuticos atraen capital y auguran grandes beneficios a las empresas farmacéuticas y biotecnológicas.

¿Pero como se ha llegado a esta situación? ¿Qué falta para que sea una realidad? ¿Qué problemas plantea su ejecución?

ANTECEDENTES

La medicina tardó milenios en pasar de una orientación mágica, religiosa, empírica, a tener una orientación científica. Se suele establecer el origen de la medicina científica en la filosofía griega de los siglos VII a IV a.c. (Hipócrates como referencia).

No obstante, la gestación de la medicina científica fue larga, podemos decir que duró 25 siglos, hasta el siglo XIX, recogiendo en el camino algunas aportaciones del helenismo (Galeno), del renacimiento (Vesalio) y del barroco (Morgagni, Boerhaave).

Pero es en el siglo XIX en el que la medicina científica sienta sus bases (Schwann, Schleiden, Virchow, Koch, Pasteur) y se consolida el método experimental (Magendie, Claude Bernard). En este siglo nace la concepción moderna de la medicina y se consolidan las grandes disciplinas (anatomía patológica, microbiología, bioquímica, farmacia, etc.).

Todas estas aportaciones hicieron posible la explosión de conocimiento y aplicaciones que aparecieron en el siglo XX.

LA EXPLOSIÓN DE LA MEDICINA EN EL SIGLO XX

El gran pensador e historiador de la medicina, Pedro Laín Entralgo, estableció los atributos fundamentales de la medicina del siglo XX:

- La colectivización, la socialización.
- La prevención.
- La tecnificación.
- La personalización.

La colectivización. La socialización.

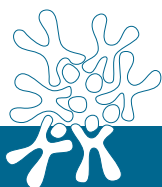
En el siglo XX, la medicina pasó de una atención individual, y la mayoría de las veces caritativa, a un deber de los gobiernos, los cuales establecen distintos modelos de cobertura de sus ciudadanos (modelo Bismarck, modelo Beveridge).

Esta "socialización" de la medicina conllevó la aparición de sistemas organizativos cada vez más eficientes para la provisión de servicios.

La prevención.

Las contribuciones previas del siglo XIX (Jenner, Pasteur) y la creación y desarrollo de nuevas disciplinas como la inmunología hicieron posible el desarrollo de vacunas. Por otro lado, el desarrollo de la higiene y salud pública permitieron introducir medidas higiénico sanitarias.

El aumento del conocimiento en el origen de las enfermedades y las condiciones ambientales coadyuvantes, dieron lugar a actuaciones e intervenciones preventivas relevantes, que fueron la causa de la mejora de los indicadores de salud de la población.



La tecnificación.

El siglo XX ve aparecer toda una serie de nuevas tecnologías utilizadas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Se producen los grandes avances de la física y la química, se comienza a conocer la estructura de la materia. Fruto del conocimiento de las bases físicas y químicas de los fenómenos biológicos así como de las bases fisiológicas de nuestro organismo fue la aparición de distintos artefactos y sofisticadas tecnologías: aparatos de Rayos X, endoscópicos, bombas de cobalto, aceleradores de partículas, ecógrafos, TAC, resonancia magnética, PET, cateterismos, sistemas de análisis masivo de muestras, etc.

En el campo de la farmacia aparecen productos eficaces en el tratamiento de las enfermedades más prevalentes: agentes antiinfecciosos, vitaminas, psicofármacos, antihipertensivos, hipolipemiantes, etc.

La conjunción de toda esta tecnología, de equipamientos médicos y de productos farmacológicos, con las medidas socializadoras y preventivas, cambió de manera radical el impacto de las enfermedades sobre las poblaciones.

La personalización.

El término de personalización, tan de moda actualmente, no se ha originado en estos últimos años.

Lo cierto es que este término aparece al principio del siglo XX asociado a la concepción de las enfermedades mentales que había introducido Sigmund Freud en el tránsito del siglo XIX al XX.

La nueva psiquiatría de finales del siglo XIX y principios del XX, que podemos asociar a los nombres de los precursores de Freud (Adler, Bleuler), a Freud y su escuela y a C. Jung y otras escuelas psicoanalistas, realizó una contribución muy importante. Las enfermedades mentales no eran entidades claramente delimitadas que afectaban a las poblaciones. Cada individuo se ve afectado, siente y vive su enfermedad de modo diferente. Al conocimiento de esos matices personales que hacen de cada entidad patológica un espectro de presentaciones sintomatológicas, se le llamó por primera vez personalización de la enfermedad.

La medicina interna enfatizó el papel del individuo que padece y la historia clínica y la relación médico-enfermo pasó a ser el núcleo de la actividad médica dirigida a individuos concretos.

No obstante, el concepto de personalización actual es mucho más amplio. Se refiere a la singularidad del modo de enfermar y de responder al tratamiento en la mayoría de las enfermedades. Este concepto comienza a generarse al final del s.XX y ello es debido a la aparición de nuevos conocimientos y de nuevas tecnologías.

EL GIRO GENÓMICO

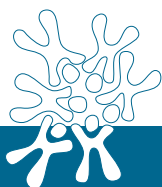
El enorme crecimiento actual de la medicina molecular y la medicina genómica no hubiera tenido lugar si a lo largo del s.XX no hubiera habido una serie de contribuciones de enorme importancia que está dando lugar no ya a un simple crecimiento de los conocimientos biológicos y médicos sino a un auténtico cambio de paradigma.

La creación y desarrollo de áreas científicas como la genética, la bioquímica, la biología molecular, así como las aportaciones de ciertas ciencias básicas como la física y la química y las contribuciones de ciertas tecnologías como la óptica y la difracción de rayos X, permitieron alcanzar el hito del conocimiento de la estructura del DNA y con ello del código genético y de las bases moleculares de la herencia (genética molecular).

Es difícil decir si fue la genialidad de unas personas (J. Watson y F. Crick) la que permitió este salto adelante, o fue la consecuencia de toda una comunidad científica (Mendel, de Vries, Morgan, Avery, Griffith, Pauling, Wilkins, Franklin, etc), lo que permitió este avance extraordinario.

Los frutos de esta etapa: recombinación del DNA, ingeniería genética, terapia génica, tecnologías de alta resolución y alto rendimiento en el análisis del DNA, han permitido aislar, analizar, secuenciar, cortar, pegar, hibridar, combinar, etc el DNA y utilizarlo en distintos modelos celulares y animales.

La producción de los primeros medicamentos con estas tecnologías (interferón hormona del crecimiento, insulina, etc) supuso una revolución importante en el modo de producir medicamentos.



EL MAPA DEL GENOMA HUMANO (PROYECTO GENOMA HUMANO)

Cuando en el año 2003 se anunció, que como consecuencia de una colaboración público-privada, (F. Collins, C.Venter) se había completado el estudio del genoma humano, parecía que habíamos llegado al fin de la historia. Pero como tantas veces pasa, no es el fin de la historia, sino el principio de una nueva era con mayores fundamentos científicos y técnicas para enfrentarnos a los nuevos retos.

Acabado el estudio del mapa del genoma humano comenzó un actividad febril para con las tecnologías de alta resolución y alto rendimiento llegar a conocer el mapa de haplotipos (hapmap) y los mapas genómicos en las enfermedades más relevantes (cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, etc.).

LA GENÓMICA DEL SIGLO XXI. EL ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN HUMANA Y DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA DE LA POBLACIÓN ACTUAL

La evolución humana y la evolución en general ha sido posible gracias a cambios en la secuencia de las bases del DNA. Estos cambios producidos por mutaciones de diversos tipos han sido el origen de la variabilidad genética y de la aparición de ventajas y desventajas competitivas que han permitido en definitiva la selección natural y la composición genética actual de la especie humana.

Parte de esta variabilidad genética determina distintas capacidades de respuesta del organismo a diferentes intervenciones con agentes físicos y químicos. Por otro lado esta variabilidad genética determina distintas probabilidades para el desarrollo de diferentes enfermedades. En definitiva, esta variabilidad genética determina distintos niveles de predisposición de los individuos al desarrollo de enfermedades. Los indicadores de cambios genéticos pueden determinar distintas susceptibilidades al desarrollo de enfermedades.

Es más, una vez que se desarrollan las enfermedades, estas afectan de modo diferente a los pacientes. Esto es debido a que las bases genéticas y moleculares de distintas enfermedades (cáncer; neurodegenerativas, etc.) se presentan de modos diferentes en distintos individuos de una población.

GENÓMICA E INTERACCIÓN CON FÁRMACOS

El conocimiento de las interacciones entre los fármacos y el individuo muestra una gran variabilidad que en gran manera está determinada genéticamente. Este fue el origen de la farmacogenética. Ya se conocía que la susceptibilidad a ciertas intoxicaciones estaba determinada genéticamente. Esto que era válido para los tóxicos ambientales y alimentarios, también fue demostrado en la interacción del individuo con diferentes fármacos. En ciertos individuos, una determinada dosis de un fármaco era ineficaz terapéuticamente, y en otros individuos, la misma dosis producía cuadros tóxicos (efectos adversos colaterales).

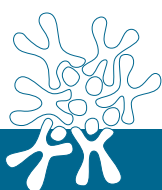
Hoy en día sabemos que esto es debido a la capacidad del organismo de eliminar los fármacos (detoxificación). Esta capacidad depende de una serie de sistemas enzimáticos, cuyos niveles están determinados genéticamente.

Uno de los sistemas enzimáticos más relevante en esta tarea de metabolización de fármacos está constituido por la familia del citocromo P-450 (CYP450), en la que la dotación y herencia está condicionada por numerosos genes (al menos 50), alguno de ellos muy polimórficos. Hay ciertos polimorfismos del CYP450 que proporcionan un perfil hipermetabolizador; que condiciona altas dosis del fármaco, hecho que no proporciona una mejor eficacia pero si que puede proporcionar efectos adversos debido al alcance de elevados niveles tóxicos.

Este concepto de perfil metabolizador individual se está incorporando en las estrategias terapéuticas que de este modo se utilizan de manera más personalizada. Hay productos comerciales que permiten definir este perfil metabolizador.

Hoy en día, sabemos que nuestra composición genética determina nuestra capacidad para metabolizar tóxicos y medicamentos. Hay individuos que metabolizan rápidamente los medicamentos, mientras que otros lo hacen de una manera más lenta. Los primeros necesitan dosis superiores de fármacos para que éstos sean efectivos, y los segundos pueden desarrollar efectos adversos a los fármacos. Por tanto, comienza a ser posible ajustar individualmente la dosis adecuada de cada medicamento que asegura la eficacia y seguridad del tratamiento.

Se conoce como farmacogenómica el estudio de la farmacogenética y de todas las aplicaciones de la genómica y proteómica a la optimización de los fármacos, tanto para su eficacia (dianas y fármacos dirigidos contra ella) como para su seguridad (adecuación de la dosis al perfil metabólico).



GENÓMICA Y ESTRATIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES

A lo largo del siglo XX se han identificado cambios genéticos que determinaban distintas enfermedades.

Estos cambios genéticos al principio eran groseros, dependían de una tecnología primitiva para ser identificados: cambios cromosómicos (en número y/o en morfología) que fueron la base de la citogenética, y cambios más finos en la secuencia de las bases del DNA tras la introducción de las técnicas de secuenciación.

Esto sirvió de base para encontrar marcadores genéticos y moleculares que dieran información sobre la existencia y posible aparición de enfermedades. Incluso permitieron distinguir distintas poblaciones dentro de una enfermedad por sus características genéticas, pronóstico, respuesta al tratamiento, etc. Esto abrió la posibilidad para estratificar a los afectos de una determinada enfermedad e informarles sobre su pronóstico y posibles abordajes terapéuticos diferenciados.

El concepto biomarcador (genético, morfológico o bioquímico) que suponga una de las variables objetivas para el diagnóstico de una enfermedad, ha acompañado al conocimiento consolidado y a la toma de decisiones en medicina.

Los biomarcadores no son más que unas características que se pueden medir o evaluar objetivamente y que nos permiten identificar factores predictivos diagnósticos de las enfermedades, así como dirigir el tratamiento y su ulterior monitorización.

En la era postgenómica, y en el caso particular del cáncer, estamos ante una nueva generación de biomarcadores y se pretende que estas características representen cambios moleculares del cáncer.

La naturaleza de estos cambios puede ser de diferentes niveles: genómico, epigenómico, transcritoómico, proteómico, etc. y el conjunto de estos cambios se conoce como la firma (*cancer signature*) o la huella (*cancer fingerprint*) del cáncer.

Los biomarcadores pueden ser de diferentes niveles en la cascada de genes - proteínas, y por otra parte, pueden representar cambios de los diferentes pasos en el desarrollo del cáncer: iniciación, promoción, progresión, invasión y metástasis.

La utilidad de los biomarcadores puede ser múltiple según la orientación de las pruebas y las decisiones que se derivan de su identificación:

- Utilidad en el *screening* y en la asistencia.
 - De susceptibilidad, utilidad predictiva.
 - De existencia de la enfermedad, utilidad diagnóstica.
 - De evolución, utilidad pronóstica.

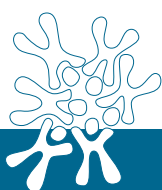
- Utilidad en la fase de descubrimiento de fármacos.
 - Validación como diana.

- Utilidad en el tratamiento.
 - Elección del tratamiento.
 - Dosificación de fármacos.
 - Monitorización del tratamiento.

Los juicios diagnósticos y pronósticos, así como la elección del tratamiento en el cáncer, se basan en el consolidado sistema TNM. No obstante, en ciertos casos el conocimiento de tipo histológico y el grado de malignidad se han incluido como variables de utilidad pronóstica. Actualmente hay ciertos marcadores moleculares validados que se están incluyendo en la evaluación del pronóstico y en la elección del tratamiento: translocaciones o amplificaciones cromosómicas, inestabilidad genómica, receptores de estrógenos, receptores de progesterona, receptores HER2, etc.

La identificación y validación de nuevos biomarcadores de naturaleza molecular, requerirá de investigación básica, clínica y necesariamente de un enfoque multidisciplinar que incluya el conocimiento de la biología del cáncer (genómica, proteómica y bioinformática) y la introducción de las tecnologías de alta resolución y alto rendimiento.

Adicionalmente, estos programas de investigación tienen que realizarse en relación con las tecnologías modernas de descubrimiento y desarrollo de fármacos; por lo tanto la conexión con laboratorios de química combinatoria y computacional, y con las áreas de I+D de la industria farmacéutica, será necesaria si se quiere cerrar todo el proceso y tener impacto en salud.



LA PERSONALIZACIÓN EN LA POBLACIÓN EN GENERAL. LA MEDICINA PREDICTIVA

El concepto de personalización puede aplicarse al conocimiento del riesgo a padecer enfermedades y por tanto tiene un valor estadístico de probabilidad y se puede aplicar a la población en general.

Este reconocimiento previo de la susceptibilidad de la población a padecer distintas enfermedades formaría parte de lo que conocemos como medicina predictiva. Por tanto el concepto de personalización (conocimiento del perfil de riesgo de individuos sanos) se puede aplicar a la población en general. Una utilización más restrictiva del concepto de personalización sería el de conocer, dentro de un colectivo afectado por una enfermedad, un patrón de respuesta a los fármacos (perfil metabólico, y por tanto seguridad del tratamiento), y el de conocer a qué subcolectivo de una enfermedad pertenece a través de un proceso de estratificación en base a cambios genéticos y fenotípicos. En este último caso estamos hablando de personalizar el tratamiento en base a la mayor efectividad de los fármacos dirigidos a cambios moleculares específicos. En definitiva, estaríamos hablando de un tratamiento personalizado en base a la eficacia de los fármacos utilizados.

El conocimiento de la secuencia de las bases del DNA humano (genómica estructural), ha dado lugar a una nueva etapa en que el objetivo es el conocimiento de la expresión génica (genómica funcional). Sobre estos cimientos, será posible conocer el acervo genético humano, sus variaciones y las claves de los fenotipos humanos.

La variabilidad genética es la base para comprender los diferentes fenotipos de las poblaciones humanas y permitirá correlacionar esta variabilidad genética, con la presencia de enfermedades y con la posibilidad de desarrollar enfermedades, y de conocer los diferentes modos de respuesta del individuo ante el entorno y la exposición a diferentes tóxicos, tanto accidentalmente como de manera programada.

Actualmente sabemos que ciertas variaciones genéticas determinan la enfermedad (enfermedades monogénicas, de mecanismo de transmisión mendeliano); también tenemos conocimiento que hay ciertas enfermedades que necesitan de la acción concertada de diferentes cambios genéticos para su aparición (enfermedades poligénicas). En los dos casos, se puede predecir su aparición si se conoce el gen o los genes afectados.

No obstante todo esto, hay muchas situaciones en las que los cambios genéticos han de asociarse a otros cambios ambientales debido al desarrollo de la enfermedad. En estos

casos, estamos hablando de individuos que llevan una susceptibilidad a desarrollar una enfermedad, pero se requiere la concurrencia de otros factores genéticos y ambientales: nuevas mutaciones, ciertos cambios epigenéticos, hábitos tóxicos, intoxicación ambiental accidental, introducción de sustancias extrañas de manera programada, como sucede con la terapéutica farmacológica, el desarrollo completo de la enfermedad.

En estos casos, las variaciones genéticas tienen un carácter predictivo sobre la susceptibilidad y por lo tanto sobre la probabilidad de desarrollar la enfermedad. En estas situaciones se pueden evitar los cambios ambientales y los tóxicos accidentales o programados, que harían desarrollar la enfermedad. Por lo tanto, se podrían introducir unas medidas preventivas que impidieran el desarrollo de la enfermedad.

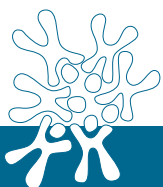
De hecho, éstas son las bases del concepto de medicina predictiva y medicina preventiva de base genética.

LA PERSONALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD. TERAPIAS DIRIGIDAS

Todos estos conocimientos básicos de biología celular, biología molecular y genética, nos están permitiendo una aproximación diferente al tratamiento de las enfermedades. Toda la información generada a nivel celular y molecular, junto con la experiencia clínica, nos llevará a un enfoque sistémico de las enfermedades.

En primer lugar, la genómica nos ha permitido conocer mejor el origen, función y destino de las proteínas (proteómica). En esta nueva fase del conocimiento de la biología, se pretende conocer el origen molecular de las enfermedades; de hecho, se trata de conocer qué cambio genético y epigenético (ADN), y concretamente qué cambios en el ARN (transcriptómica) determinan proteínas defectuosas, que por defecto (pérdida de función) o por exceso (ganancia de funciones y/o depósito tóxico de proteínas), determinan las enfermedades.

En esta nueva etapa se trata de conocer el gen o la proteína alterada en cada caso y estudiar la posibilidad de corregir sus defectos, evitando las consecuencias indeseables de las proteínas anómalas (identificación de las dianas moleculares de la enfermedad), para diseñar fármacos dirigidos hacia estas dianas, y con eso conseguir que se corrijan los efectos nocivos de las alteraciones moleculares. Esta "terapia dirigida" está generando una nueva etapa en la farmacología. (Gleevec, Herceptin, etc)



En algunos casos es posible detectar, con pruebas asequibles, los cambios moleculares asociados a ciertas enfermedades. Estos cambios moleculares actuarían a modo de "biomarcadores" de la enfermedad, cosa que nos permitiría tener una nueva generación de pruebas predictivas, diagnósticas y pronósticas que además nos permitirán seleccionar tratamientos y monitorizarlos.

LOS SISTEMAS SANITARIOS ANTE LA MEDICINA PERSONALIZADA

Los sistemas sanitarios se enfrentan a un cambio de paradigma relevante.

Han de actualizar su concepto de medicina preventiva, incorporando el concepto de medicina predictiva de base genética. Por otro lado han de actualizar el concepto de farmacología tradicional a la nueva farmacogenética que incluye predictores de seguridad (perfil metabolizador) y de eficacia (nuevas terapias dirigidas de base molecular).

El conocimiento, a nivel molecular, de las causas de las enfermedades, así como la detección de cambios moleculares en la fase presintomática de la misma, producirá a corto plazo un cambio de paradigmas en las orientaciones de la medicina.

La medicina actual está orientada hacia los síntomas y se basa en el algoritmo:

- Diagnóstico de la enfermedad actual.
- Tratamiento de la enfermedad actual.
- Razonamiento operativo-ejecutivo.

La nueva medicina molecular estará orientada a la susceptibilidad y a los riesgos y se basará en:

- Detección de los riesgos a sufrir una enfermedad.
- Reducción de los riesgos.
- Razonamiento probabilístico-estadístico.

En consecuencia, se producirá un cambio en la práctica médica que conducirá a un replanteamiento de la relación médico-paciente, y del médico con las instituciones proveedoras de servicios, y de éstas, con las instituciones compradoras de servicios.

El nuevo paradigma de la medicina predictiva está determinado por tres conceptos básicos:

- Predicción.
- Prevención.
- Personalización.

De un modo nemotécnico se conoce como “las tres P” de la medicina predictiva.

- **Predicción:** Será posible construir una historia de salud futura en base a la secuenciación genómica.
- **Prevención:** Se diseñarán medidas para evitar las consecuencias de los cambios genéticos detectados.
- **Personalización:** Se considerará al individuo como un sujeto de un conjunto único de cambios genéticos que determinarán su “conjunto” de predisposiciones a enfermedades. Este conjunto personal de predisposiciones no sólo nos permitirá predecir la posibilidad de ocurrencia de la enfermedad, sino que además nos hará posible conocer el pronóstico y la respuesta terapéutica en determinados fármacos.

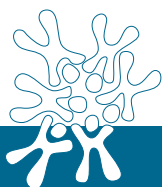
La medicina predictiva cambiará poco a poco la práctica médica tradicional y tendrá consecuencias relevantes en los sistemas de provisión de servicios sanitarios, y con repercusión en los sistemas económicos, sociales y políticos relacionados con la salud. Por otra parte, implica diferentes problemas de tipo ético por la influencia personal y social del conocimiento privado y/o público de su “conjunto personal” de predisposiciones.

Los conceptos de medicina predictiva y personalizada pueden ser aplicados a todos los aspectos de la patología, si bien sabemos que su incidencia será superior en aquellas enfermedades en que la proteómica y la farmacogenómica juegan un papel más importante.

La orientación inicial, en diferentes países, y según las indicaciones de los expertos estará dirigida a:

- Cáncer.
- Enfermedades neurológicas.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades alérgicas.
- Enfermedades endocrinológicas, del metabolismo y especialmente de la diabetes.

Los sistemas de salud, se deben preparar para dar una respuesta adecuada a las expectativas que se están creando en los diferentes campos.



CATALUNYA ANTE LA MEDICINA PREDICTIVA Y PERSONALIZADA

Desde el primer momento Catalunya ha estado alerta ante todos estos avances y cambios.

En primer lugar, desde el punto de vista de la investigación y la innovación. El concepto de personalización y predicción se ha empezado a contemplar entre los objetivos del *Programa de Recerca i Innovació del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya*.

De hecho, el próximo octubre de 2008 se pone en marcha el *Institut de Medicina Predictiva i Personalitzada del Càncer (IMPPC)*, constituido al lado de un hospital de alta tecnología (*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol*). Este centro forma parte del *Programa de Centres de Recerca de la Generalitat de Catalunya* y tiene personalidad jurídica propia. El instituto tendrá un banco de DNA para el estudio del cáncer y trabajará en red con el resto de hospitales y centros de investigación de Catalunya.

Pero además de esta acción, el *Departament de Salut* viene promoviendo programas y proyectos de investigación en este ámbito: programas de genes y enfermedades (*Centre de Regulació Genòmica*), programa de terapia molecular dirigida (*Institut d'Oncologia Vall d'Hebron*), programa de genética y enfermedades cardiovasculares (*Universitat de Girona* y *Institut d'Investigació Biomèdica de Girona*).

Por otro lado los institutos de investigación sanitaria más importantes tienen programas en este campo: *Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer*, *Institut d'Investigació de Bellvitge-Institut Català d'Oncologia*, *Institut Municipal d'Assistència Sanitària- Institut Municipal d'Investigació Mèdica*, *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, etc.

Nuestros centros hospitalarios tienen plataformas de ensayos clínicos donde se estudia la introducción de nuevos fármacos en el concepto de "terapias dirigidas".

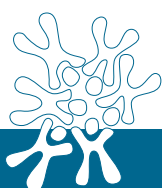
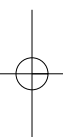


A MODO DE CONCLUSIÓN

Los cuatro paradigmas de la medicina del siglo XX siguen vigentes. La socialización, tecnificación, prevención y personalización siguen determinando los sistemas de salud y los centros proveedores de servicios, bien es verdad que en siglo XXI lo harán a otro nivel.

Actualmente se vislumbra un nivel superior de personalización y prevención de base genómica. Este nuevo nivel de personalización y prevención no será posible si no hay un mayor grado de innovación tecnológica. Y al final todo este arsenal de intervenciones tiene que ser valorado éticamente e introducido en el sistema de salud.

Evaluación e introducción de nuevas tecnologías, productos, servicios y procesos que necesariamente requerirán de una regulación pública rigurosa.





Genética humana y Salud. Anticipando el futuro en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

María Jesús Montero Cuadrado

- Consejera de Salud de la Junta de Andalucía

ANTICIPANDO EL FUTURO

Es difícil decir qué es imposible, porque el sueño de ayer es la esperanza de hoy y la realidad de mañana. Robert Goddard.

Probablemente, el mayor desafío al que se enfrentan todas las sociedades -y sus responsables políticos- es anticipar el futuro. Analizar la realidad cotidiana, distinguir los acontecimientos más sugerentes y escrutar el horizonte del tiempo imaginando nuevos escenarios de desarrollo es un complejo ejercicio intelectual cuya práctica distingue a las sociedades más dinámicas y emprendedoras.

Prepararse para el mañana, disponer los recursos y capacidades para obtener los mejores resultados de los nuevos conocimientos y paradigmas es la mejor vía para progresar y situarse en la vanguardia del desarrollo social y humano.

Hacerlo de manera efectiva, comprometer esfuerzos del hoy para responder a los problemas del mañana y anticiparse a las oportunidades que el futuro nos ha de deparar; cuando se aspira a construir una sociedad mejor, es una hermosa y exigente tarea, no siempre bien comprendida.

IMAGINANDO EL POTENCIAL DE LA GENÉTICA HUMANA SOBRE LA SALUD

Es más importante conocer qué persona tiene la enfermedad que la enfermedad que tiene el paciente. William Osler

El desarrollo vertiginoso de los descubrimientos científicos en el campo de la genética humana en los últimos años ha abierto enormes expectativas sobre el impacto que estos avances puedan tener en un futuro inmediato.

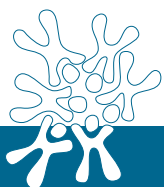
De hecho, la presentación, en junio del año 2000, del primer borrador de la secuencia completa del genoma humano, se ha considerado uno de los mayores hitos científicos en la historia de la humanidad.

Este colosal avance científico ha marcado el inicio de un proceso de cambio sobre la forma actual de entender la medicina. Así, los descubrimientos recientes en genética humana han supuesto ya un cambio drástico en nuestra comprensión del desarrollo humano y de la causa de muchas enfermedades.

Su traslación a la práctica clínica está permitiendo notables avances en el diagnóstico prenatal, en el cribado de diversas enfermedades en recién nacidos, en la identificación de portadores de enfermedades de base genética y, en general, en el conocimiento y manejo clínico de las denominadas enfermedades raras.

Además, estos adelantos empiezan a aportar mejoras incipientes pero significativas en el manejo de determinados tipos de cáncer; tanto desde la perspectiva del diagnóstico predictivo como de la farmacogenética, así como en enfermedades hematológicas, neurológicas y cardiovasculares.

Todos estos progresos han abierto enormes expectativas sobre la trascendencia que los avances en genética humana van a tener en un futuro inmediato. De hecho, algunas patologías escritas en nuestro genoma desde que nacemos –enfermedades degenerativas, algunos tipos de cáncer- son hoy las de mayor incidencia en las personas adultas. La posibilidad de conocer la susceptibilidad individual para padecer ciertas enfermedades, de alcanzar diagnósticos en fases muy precoces, o de predecir la respuesta singular de cada paciente al tratamiento, nos acercan a un nuevo paradigma: el de la medicina individualizada.



Genética humana y Salud. Anticipando el futuro en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

La percepción de que **la medicina se fundamentará cada vez más en el conocimiento de la genética** tiene especial interés en el marco de los sistemas sanitarios públicos. Por un lado, la aplicación clínica de los avances genéticos debe estar disponible de **forma equitativa** para todas las personas que puedan beneficiarse de los mismos. Por otro, su potencial impacto sobre la salud y la calidad de vida comprende también cuestiones de carácter ético y social que exigen que su **desarrollo sea ordenado, racional y sostenible**, integrando la investigación, los desarrollos tecnológicos y la asistencia integral a la población y garantizando simultáneamente la protección de los derechos individuales de la ciudadanía.

En definitiva, los avances en genética humana tendrán, seguro, un gran impacto sobre el sistema de salud. Identificar sus potencialidades puede permitirnos una mejora sustancial de la salud y de la atención sanitaria.

Participar en la generación de nuevo conocimiento en este campo puede suponer, además, contribuir al desarrollo del tejido investigador y tecnológico, lo que, en un área tan prometedora como ésta, podría constituirse en el futuro en un poderoso motor de desarrollo social, tecnológico e industrial.

ANDALUCÍA: PREPARANDO NUESTRO FUTURO

Cuando uno sueña, es un sueño, una fantasía, una ilusión; pero cuando varios soñamos juntos es ya una esperanza, una hermosa utopía. Helder Cámara

Andalucía se ha distinguido, en los últimos años, por su capacidad innovadora y su fuerte vocación emprendedora en el sector de la salud. El desarrollo de la Genética clínica y la medicina genómica constituye uno de los ámbitos donde este espíritu transformador se está haciendo realidad.

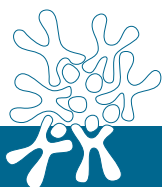
Así, los diversos instrumentos de planificación estratégica de los que se ha dotado el Sistema Sanitario Público de Andalucía en la última década profundizan especialmente en el papel que debe jugar el desarrollo de los servicios de genética. Es el caso del *III Plan Andaluz de Salud 2003-2008*, que planteó la necesidad de definir la estrategia de intervención en genética, tanto en el campo de la provisión de servicios, -línea prioritaria de actuación-, como en el de la investigación. Sobre este aspecto, el *II Plan de Calidad del Sistema Sanitario Público de Andalucía 2004-2008* definió nuevas estrategias para la

búsqueda de la excelencia en la investigación biomédica, con la finalidad de convertir el conocimiento generado en acciones que mejoren la salud de los andaluces y andaluzas.

La necesidad de definir un modelo de atención que permita proporcionar una atención de excelencia en el ámbito de la genética clínica y la oportunidad de situar a Andalucía en la vanguardia de la investigación y el desarrollo tecnológico en este campo nos llevaron a la convicción de la importancia de disponer de una aproximación de carácter estratégico a esta cuestión. Con la plena certeza de la importancia de su repercusión asistencial y social y la absoluta determinación de afrontar este desafío, proporcionando al Sistema Sanitario Público de Andalucía todas las herramientas y capacidades necesarias para incorporar estos avances y proporcionar a la toda la población los mejores y más personalizados cuidados de la salud, elaboramos nuestra hoja de ruta en este campo: **el Plan de Genética de Andalucía.**

Porque estamos convencidos de que preparar el futuro significa disponer de una hoja de ruta factible y ambiciosa, pero, sobre todo, identificar la necesidad de invertir esfuerzos y recursos en la formación específica, en la provisión de servicios, en sistemas de información, en investigación y desarrollo, en programas de salud pública y en tantos otros escenarios que han de tener un papel crítico en su desarrollo, como son, por ejemplo, la participación ciudadana y el soporte normativo.

El Gobierno de la Junta de Andalucía ha apostado inequívocamente por proporcionar un poderoso impulso al desarrollo de esta disciplina en nuestra Comunidad y situar al Sistema Sanitario Público de Andalucía en una posición de liderazgo. En estos últimos años la inversión presupuestaria en este ámbito se acerca a los 25 millones de €. Tanto para la planificación de nuevos servicios y unidades de genética, definidos en el Plan de Genética de Andalucía, como para un potente centro de Investigación en Genómica y Oncología, o el presupuesto anual dedicado a convocatorias y programas de investigación específicas. Todo ello supone un esfuerzo sin precedentes para desarrollar nuestros conocimientos en Genética y su aplicación práctica en el sistema de salud andaluz. Estamos convencidos de que, en buena medida, ahí se encuentra nuestro futuro.



Genética humana y Salud. Anticipando el futuro en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

DANDO FORMA A LOS SUEÑOS: EL PLAN DE GENÉTICA DE ANDALUCÍA

Sóíamos creer que nuestro futuro estaba escrito en las estrellas. Ahora sabemos, en gran medida, que nuestro destino está en nuestros genes. James D. Watson

El Plan de Genética de Andalucía se diseñó para facilitar al Sistema Sanitario Público de Andalucía las herramientas necesarias que permitan una atención de calidad a personas y familias con enfermedades de base genética o con riesgo de padecerlas, mediante la provisión de servicios públicos de genética clínica multidisciplinarios, integrales y armonizados, que garanticen la accesibilidad y la equidad.

Conscientes de su trascendencia, analizamos la situación en que se encontraba el Sistema Sanitario Público Andaluz respecto a la prestación de servicios de genética, con qué recursos y dispositivos contábamos, cuáles eran las nuevas necesidades que debíamos afrontar en materia de cartera de servicios, equipamiento material, plantilla, formación e investigación, y cómo debíamos articular nuestra organización sanitaria con el fin de facilitar el acceso de los ciudadanos a estas técnicas y hacer un diseño de desarrollo progresivo con un horizonte temporal desde 2006 hasta 2010.

Con todas estas premisas, elaboramos un Plan que contiene los elementos clave no sólo en lo que se refiere a la provisión y organización de los servicios de genética médica dentro del Sistema Sanitario Público Andaluz, sino también en lo relacionado con nuevas pruebas genéticas, diagnóstico prenatal, cribados poblacionales, así como las líneas de investigación y formación profesional.

Al tiempo que se empezó a trabajar en el Plan de Genética, se detectó la necesidad de contar con una ley específica que nos permitiera disponer del **marco normativo adecuado** que regulara la aplicación clínica de los nuevos avances científicos en investigación biomédica. Asimismo, una de las prioridades de esta propuesta normativa era garantizar la protección de los derechos de las personas que, tanto en el sector público como en el privado, pudiesen resultar afectadas por la acción investigadora.

En este sentido, en noviembre de 2007 el Parlamento de Andalucía aprobó la **Ley de Genética de Andalucía**, ley que regula el Consejo Genético, la Protección de los Derechos de las Personas que se sometan a Análisis Genéticos, y los Bancos de ADN Humano en Andalucía. Su objetivo fundamental es proteger los derechos de la ciudadanía ante la realización de un estudio genético y establecer, asimismo, el derecho a recibir asesoramiento genético recogido en el artículo 22 del Estatuto de Autonomía para Andalucía.

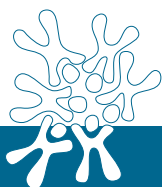
La Ley contempla también la creación del Banco Público de ADN y establece el régimen jurídico de los bancos de ADN privados. Por otra parte, regula la realización de las pruebas dirigidas a grupos de población que pueden beneficiarse de intervenciones médicas preventivas (cribados genéticos). Éstos, los cribados genéticos, deben ser formalmente determinados por la Consejería de Salud y requieren el informe previo de la Comisión Autónoma de Ética e Investigaciones Sanitarias. Paralelamente se definirán los estándares de calidad de estas pruebas, así como las intervenciones necesarias para el seguimiento médico en función de los resultados.

La Ley de Genética de Andalucía es, ante todo, una ley garantista de los derechos ciudadanos, que por una parte regula un derecho de nueva generación -consejo genético- y, por otra, salvaguarda los derechos de las personas que se sometan a análisis genéticos en Andalucía. Para ello tiene en cuenta el máximo respeto de la autonomía (exigencia de consentimiento informado escrito en todos los casos, y respetar el derecho a no someterse a análisis genético o no conocer sus resultados si así se desea), la protección de la dignidad, la intimidad y confidencialidad, la no discriminación o estigmatización por los datos genéticos, y la equidad y universalidad en el acceso a las pruebas en el SSPA.

Con el Plan de Genética de Andalucía se pretende hacer plenamente efectivo el contenido de la Ley y poner los avances de la genética al servicio del bienestar, la salud y la calidad de vida de la población andaluza. En este sentido, e incluso antes de la aprobación de la Ley y del Plan de Genética, en el sistema sanitario público andaluz ya veníamos trabajando para que los nuevos avances en genética pudieran llegar de forma equitativa a la población andaluza.

Precisamente por ello, Andalucía fue la primera comunidad autónoma en regular e incluir el Diagnóstico Genético Preimplantatorio (DGP) en la red sanitaria pública. Así, desde junio del año 2005, todas las parejas andaluzas que lo precisen, y que padezcan una serie de patologías hereditarias, podrán someterse en un hospital público andaluz al DGP para ayudarles a concebir descendencia libre de esta enfermedad.

En principio se establecieron ocho patologías hereditarias que se podían beneficiar del diagnóstico genético preimplantatorio (atrofia muscular espinal, distrofia muscular de Duchenne, Corea de Huntington, Fibrosis Quística, Hemofilia A y B, enfermedades con herencia recesiva ligada al cromosoma X y síndrome de Alport ligado al cromosoma X). Pero dado que progresivamente se va incrementando el número de enfermedades graves genéticamente transmisibles que es posible detectar, a través de un órgano asesor colegiado (Comisión Andaluza de Genética y Reproducción) se va actualizando perió-



Genética humana y Salud. Anticipando el futuro en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

dicamente el listado de enfermedades susceptibles de ser evitadas por medio del diagnóstico genético preimplantatorio.

Desde que se puso en marcha esta técnica, en Andalucía han nacido un total de seis bebés libres de la enfermedad genética de la que son portadores sus padres. En dos casos se evitó la transmisión de la enfermedad de Duchenne. El tercer nacimiento correspondió a una pareja de mellizos, convertido en el primero que se produce en el sistema sanitario público utilizando el diagnóstico genético preimplantatorio para una enfermedad que no está ligada al sexo, lo que requiere hacer un diagnóstico molecular muy preciso del defecto que produce la enfermedad. En este caso, los niños se libraron de sufrir Fibrosis Quística. Y otros dos casos de niños se han podido librar de una enfermedad de pronóstico extremadamente grave, la Corea de Huntington, gracias al diagnóstico genético preimplantatorio.

En definitiva, Andalucía se ha convertido en la primera y única comunidad autónoma en incorporar esta prestación de forma gratuita y universal en la sanidad pública. La única que reconoce y garantiza el derecho de las parejas andaluzas con enfermedades genéticas graves a tener hijos sanos si existen procedimientos técnicos que lo permitan.

A ello se une un potente **programa de diagnóstico prenatal**, a través del cribado de alteraciones cromosómicas y malformaciones estructurales en el primer trimestre del embarazo. Con ello se posibilita que la pareja pueda conocer con la máxima antelación si su descendencia puede verse afectada por alguna enfermedad grave, y a partir de ahí actuar en consecuencia.

Un gobierno progresista tiene entre sus principios de actuación garantizar la equidad para toda la ciudadanía, y precisamente ello es lo que se persigue con el Plan de Genética: desarrollar las correspondientes unidades de genética, adecuar la red asistencial, y dotar todas las medidas necesarias para ofertar el consejo genético de forma equitativa para todos los usuarios del SSPA.

Además, el diseño del Plan de Genética se hizo en íntima conexión con el diseño del Plan de Atención a personas afectadas por Enfermedades Raras, en el que, evidentemente, uno de sus objetivos iniciales es evitar, en la medida de lo posible, la aparición de este tipo de enfermedades.

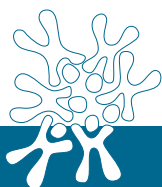
Para ello ha sido fundamental planificar el número y ubicación de las **Unidades de Genética Clínica** que permitan garantizar que cualquier andaluz que lo necesite tenga

acceso a una unidad en el sistema público. Una unidad donde se le ofrezca consejo genético, se le realicen las pruebas diagnósticas, y se oferte la terapia o los controles necesarios. El planteamiento es disponer de 11 unidades de Genética Clínica y Diagnóstico Genético Prenatal, para incidir en el diagnóstico, la evaluación del riesgo y el consejo genético; el diagnóstico precoz de las enfermedades raras a través de la extensión del diagnóstico prenatal; y la revisión de las enfermedades a detectar en el programa de detección precoz (screening neonatal), de manera que cada vez que se vea necesario se incorporen nuevas líneas de análisis.

Estas once unidades conforman el nivel básico de los servicios de genética clínica, con el objetivo de garantizar la igualdad de acceso y que ningún ciudadano tenga que salir de su provincia para recibir este tipo de prestación. Pero determinadas técnicas y enfermedades, bien por su complejidad, bien por su reducida prevalencia, o por una combinación de ambos factores, aconsejan que se concentren los recursos y se potencie el adiestramiento profesional para garantizar un manejo adecuado. Partiendo de esta base, determinadas unidades serán de ámbito regional para la realización de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de anomalías cromosómicas, tanto genéticas como adquiridas, a través de técnicas de citogenética. Estas formarán parte del Banco andaluz de ADN, es decir, que todas las muestras e investigaciones que se realicen en ellas formarán parte del reservorio del banco, que trabajará en red.

En un tercer nivel, para aquellos casos que requieren ya una superespecialización extrema, tres de estas unidades actuarán como referencia para toda la comunidad. Será para la prestación de servicios de genética clínica avanzada, incluyendo dismorfología, genética molecular, programas de cáncer familiar y diagnóstico prenatal de enfermedades metabólicas hereditarias. Además de ser parte también del banco de ADN, se constituirán en referentes para articular las plataformas de genotipados de alto rendimiento y farmacogenética.

También el Plan de Genética contempla la creación de una **unidad de referencia para el diagnóstico de las enfermedades metabólicas**, que si bien es cierto que son un grupo de patologías poco frecuentes —mucopolisacaridosis, enfermedad de Pompe, fenilcetonuria...— también lo es que diagnosticadas a tiempo pueden ayudar a que los niños crezcan con mejor calidad de vida. Esta unidad propiciará que todas las pruebas diagnósticas para estas enfermedades de base metabólica se realicen en Andalucía, pero quizá lo más importante es que permitirá abrir una línea de investigación sobre este grupo de patologías.



Genética humana y Salud. Anticipando el futuro en el Sistema Sanitario Público de Andalucía

Para desarrollar todo el potencial que la genética tiene para mejorar la salud y la atención sanitaria de los andaluces y andaluzas, es preciso contar con profesionales cualificados, formados, entrenados y permanentemente al día en los avances científicos sobre genómica y enfermedades raras. Por ello, el plan de genética tiene entre sus líneas prioritarias mejorar la formación de los profesionales adaptando los contenidos curriculares que se ofertan en las universidades, estableciendo rotaciones específicas en genética para los programas de formación en especialidades, y diseñando planes de formación continuada al uso, en colaboración con las sociedades científicas, de manera que se pueda disponer de un mapa de competencias para cada una de las profesiones implicadas.

Pero, junto con todas las medidas anteriores, el gran apartado al que desde Andalucía queremos dedicar más esfuerzos es a potenciar la **investigación en genética**. Los investigadores todavía tienen mucho trabajo por delante de cara a conocer mejor cómo se comportan los genes, cómo mutan, cómo se expresan ante determinados factores y, sobre todo, cómo responde el organismo a tratamientos de terapia génica, y la farmacogenómica.

En este sentido, vamos a poner en marcha una potente línea de investigación en terapia génica, en colaboración con centros investigadores del Reino Unido y Francia. Y de otro lado, hemos propiciado la creación de un centro superespecializado en investigación en genética y cáncer, el proyecto GENYO, con dos líneas de trabajo prioritarias: la investigación en oncología genética y la investigación en farmacogenética y farmacogenómica.

Este centro se ubicará en el Campus de la Salud de Granada, contará aproximadamente con 6.000 metros cuadrados, y albergará en torno a 15 grupos de investigación entre clínicos y básicos; por tanto, contará con entre 150 y 200 investigadores. Su puesta en marcha supondrá una inversión de 15 millones de euros. La obra se inició en diciembre de 2007, y se prevé que esté plenamente operativo en 2009. Queremos aprovechar las sinergias con los bancos de ADN y de líneas celulares, así como con los centros de i+d+i que existen en el Parque Tecnológico del Ciencias de la Salud; de esta manera estamos apostando por constituir en Granada un cluster biosanitario que se pueda incluir entre los más potentes del sur de Europa.

En definitiva, el Plan de Genética de Andalucía es un plan muy ambicioso que nos brinda una oportunidad excelente para alinear al sistema sanitario público andaluz junto a los más avanzados en la prestación de servicios. No existe ningún planteamiento de esta envergadura ni en este país ni en la mayoría de los países avanzados, salvo en el Reino Unido.

Sin duda es una de las mayores apuestas que desde el Gobierno andaluz podemos hacer pensando en la salud de la ciudadanía, de cara a que en los próximos años los avances y logros científicos que se vayan descubriendo en torno al genoma puedan empezar a aplicarse inmediatamente en nuestros centros y, por tanto, conseguir diagnósticos más certeros y tratamientos a la carta para muchas enfermedades que hoy por hoy, no tienen solución.

Desde luego, desde el sistema sanitario público andaluz no vamos a regatear ningún esfuerzo para poder hacer realidad este hermoso sueño, en el que tantos investigadores como ciudadanos y ciudadanas tienen depositadas sus esperanzas.

Los avances en genética humana abren enormes expectativas sobre el impacto que van a tener en un futuro inmediato sobre la salud pública. Pero, sobre todo, la medicina personalizada da al paciente más poder sobre su salud.

Necesitamos una revolución médica y cultural para que cada ciudadano y ciudadana pueda identificar los riesgos de salud antes de que aparezcan sus enfermedades y las de sus futuros bebés. Y una vez identificados, seguir estrategias preventivas personalizadas y una farmacogenética individualizada. Este panorama, que en principio puede parecer lejano es la realidad que hemos diseñado y por la que hemos apostado en Andalucía. Desde el Sistema Sanitario Público de Andalucía estamos invirtiendo todos nuestros esfuerzos y recursos para que éste sea sólo el comienzo del futuro que estamos construyendo.

La imaginación es más importante que el conocimiento. Albert Einstein.

