



CARTA AL DIRECTOR

Tratar al individuo, no la enfermedad

Treating the individual, not the disease

Sr. Director:

En el número de julio-septiembre de 2009 de la REVISTA DEL LABORATORIO CLÍNICO, aparece un editorial firmado por Trinidad Caldés¹ en el que se hace una sucinta introducción al mundo de los estudios moleculares que condicionan la herencia, orientado preferentemente a los llamados síndromes de cáncer familiar. La autora comenta en él las características clínicas asociadas a estos síndromes, la estrategia de los estudios familiares, los procedimientos de análisis utilizados actualmente y la interpretación de sus resultados, y lo presenta al lector con la sencillez y claridad que sólo puede alcanzar quien conoce un tema en profundidad. Un aspecto importante del mensaje que transmite nos introduce en el camino de la medicina personalizada, cuyo fin es el tratamiento específico de cada uno de los pacientes afectados por un determinado proceso, cuyos condicionantes vienen determinados genéticamente.

Mucho antes de que se conociera la existencia de los genes o de que se postularan los principios de la herencia, había la evidencia basada en observaciones poblacionales de que, de igual manera que los hijos heredan caracteres físicos de sus padres, la predisposición a tener algunas enfermedades puede presentar agrupación dentro de una familia, más allá de lo atribuible al ambiente o a hábitos comunes. La inquietud por el conocimiento científico ha dado lugar, en las últimas décadas, a la progresión geométrica de una tecnología que está permitiendo desentrañar los mecanismos moleculares relacionados con la etiopatogenia de numerosos grupos de enfermedades, y los caracteres genéticos que condicionan estos mecanismos. Ya hace medio siglo que el Dr. Gregorio Marañón, intuyendo clínicamente la tendencia actual de ejercer una “medicina personalizada”, dijo que “no hay enfermedades, sino enfermos”². Ahora vamos conociendo algo acerca del porqué de la distinta manera de reaccionar de unos y otros individuos frente a un mismo estímulo físico, químico o biológico, por qué unas personas enferman y otras no ante algunos de ellos, en qué se basan las diferencias en la evolución de una misma enfermedad, y qué condiciona que un paciente responda o

no a un tratamiento. Estos conocimientos se están aplicando ya en la clínica humana de forma creciente, permitiendo el diagnóstico, tipificación y estadificación de distintas enfermedades, definir factores o marcadores de predisposición individual a éstas, buscar la manera de intentar prevenirlas, o indicar qué alternativa terapéutica será la más eficaz para un determinado paciente.

Los laboratorios clínicos actuales disponen de muchas de las herramientas que ayudan a conseguir estos objetivos, apoyados en los avances tecnológicos y en las evidencias científicas que proporcionan a la sociedad el trabajo y los logros de investigadores encauzados adecuadamente. Hace ya muchos años que son pruebas rutinarias en cualquier laboratorio asistencial las que detectan alelos que tienen ligadura genética con determinadas enfermedades, como el HLA B27 con la espondilitis, o los genes relacionados con enfermedades como la hemocromatosis, las dislipemias y el riesgo cardiovascular, la presentación y evolución de la sepsis, la sensibilidad a tóxicos o a alimentos, la transformación maligna, la detección de microorganismos relacionados con distintas enfermedades como las hepatitis, el sida o el papilomavirus, etc. Pero la medicina genómica no se limita a proporcionar recursos al laboratorio clínico para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades. Hay 2 aspectos de gran envergadura, cuyas situación actual y perspectivas están cambiando la manera de enfocar y abordar distintos grupos de enfermedades: los marcadores genéticos (por lo tanto, individuales, personales) de predisposición de un individuo a una enfermedad y los que permiten predecir su respuesta a las alternativas terapéuticas.

En los laboratorios asistenciales recibimos con frecuencia peticiones de estudios de enfermedades cuya evolución comprometerá de forma importante la salud o incluso la vida de los afectados, como distintos tipos de cáncer o de enfermedades progresivamente degenerativas, sin tratamiento eficaz o con tratamientos muy agresivos o de resultado incierto. Estos estudios se solicitan para confirmar un diagnóstico ante una sospecha clínica o ante la positividad de algún marcador bioquímico, para valorar la predisposición individual ante un caso familiar, o con fines preventivos o epidemiológicos en la población general.

Excepto en las enfermedades monogénicas dominantes o en homocigosis, la predisposición asociada a las variantes de un gen no suele ser absoluta, y la mayoría de ellas son multifactoriales, por lo que un marcador genético positivo

no condena necesariamente a presentarla ni uno negativo garantiza su exclusión clínica. Si esto no se valora bien por los propios médicos, la comunicación al paciente o familiar de un resultado positivo puede conducir a la desesperación o a tomar medidas extremas, como la mastectomía radical en mujeres jóvenes con antecedentes familiares de cáncer de mama/ovario y BRCA positivos. Posiblemente, un mapa genómico más completo permitirá en el futuro diferenciar a portadoras de BRCA sin riesgo de desarrollar neoplasias y a otras no portadoras de éste pero sí de otros marcadores genéticos más fuertemente asociados con la transformación maligna en estos órganos. Los avances en medicina genómica y en farmacogenómica permiten predecir cada vez con más seguridad la evolución de estos pacientes y su respuesta a un protocolo terapéutico. En el otro extremo, la comunicación del resultado negativo de un marcador genético puede conducir al abandono de las precauciones (controles, seguimiento clínico y analítico, medidas profilácticas), sin tener en cuenta la posible presencia de otras variantes genómicas asociadas, o la producción de cambios genéticos de novo, o la posible intervención en la presentación de una enfermedad de factores ambientales aceleradores o inductores, entre los cuales la dieta ejerce un papel cada vez más determinante.

Las diferencias interindividuales en la secuencia de bases del genoma son un componente fundamental de la medicina personalizada. Gracias a su estudio, va mejorando la actuación clínica mediante diagnósticos más precisos (p. ej., subfenotipos de cánceres), y se optimiza la elección de fármacos y de sus pautas y dosis de acuerdo con las necesidades individuales de cada paciente, buscando su mayor eficacia con los mínimos efectos adversos. Para ello, se tiene en cuenta su genotipo, su historia y circunstancias personales (edad, sexo, enfermedades previas o concomitantes) y sus factores ambientales (tabaco, contaminantes, otros tratamientos, dieta).

Las primeras comparaciones entre genomas haploides humanos indicaban que la diferencia entre 2 individuos podía ser de sólo 3 millones de pares de bases, el 0,1% de la secuencia total^{3,4}. Estudios más recientes han revelado otras causas de diversidad, como variaciones en el número de copias de un gen, grandes inserciones y delecciones, o diferencias entre los 2 cromosomas de un par al estudiar la dotación diploide, lo que sitúa las diferencias entre los genomas de 2 individuos no relacionados en 30 a 60 millones de bases, el 1-2% del total. Desarrollos recientes de la genómica, como el proyecto International HapMap (<http://snp.cshl.org>) permiten la genotipificación simultánea de 500.000 a 1 millón de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), lo que puede ser de utilidad para:

- Ampliar el conocimiento de la diversidad entre los genomas humanos, por ejemplo secuenciando 1.000 genomas (<http://www.1000genomes.org>), o incluso intentando conseguir el de 100.000 voluntarios (Personal Genome Project, <http://www.personalgenomes.org>), y presentarlos en la web junto con sus correspondientes historias clínicas.
- Identificar factores genéticos de riesgo de desarrollar enfermedades comunes (<http://genome.gov/GWASStudies>).

- Identificar el riesgo genético de presentar reacciones adversas a algunos fármacos.
- Completar el Cancer Genome Atlas, un esfuerzo para identificar todas las mutaciones comunes en cánceres humanos.
- El desarrollo de las compañías comerciales emergentes que ofrecen el genotipo con estudio de más de 500.000 SNP a un precio asequible.

La investigación de genes relacionados con falta de eficacia o con reacciones adversas a fármacos se ha dirigido a los que codifican las enzimas que intervienen en su metabolismo, en particular los citocromos P450, o a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I para las toxicidades mediadas por reacciones inmunes. Entre estos biomarcadores se incluyen las enzimas del grupo CYP, que intervienen en el metabolismo de tamoxifeno, codeína, antidepresivos, neurolépticos o warfarina. La dificultad de ajustar la dosis de esta última, por ejemplo, se debe a su estrecho margen terapéutico y a la gran variabilidad metabólica interindividual, causada por factores genéticos, ambientales y del huésped (sexo, edad, superficie corporal, tipo de enfermedad, tratamientos coincidentes, etc.), y puede dar lugar a hemorragias o a insuficiente anticoagulación; ya se han desarrollado algoritmos basados en los genotipos del citocromo P450 2C9 (CYP2C9) y de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), y en factores clínicos individuales para prescribir la dosis óptima para un paciente determinado^{4,5}.

Las diferencias genéticas que condicionan la respuesta a fármacos actúan por 3 vías principales⁴:

- Interacciones farmacocinéticas, especialmente en su metabolismo, mediadas por variaciones del sistema P450.
- Interacciones farmacodinámicas, como las debidas a polimorfismos en los beta-adrenorreceptores.
- Genes que intervienen en el desarrollo de la enfermedad y que pueden modificar la respuesta a fármacos, como los genotipos de ApoE.

Entre las áreas de aplicación de la medicina genómica se encuentran las enfermedades cardiovasculares. Dada la importancia de estas enfermedades en la morbilidad y mortalidad humanas, la investigación de la relación del genoma con los fármacos utilizados en su tratamiento se está desarrollando a grandes pasos. Con este objetivo, se han estudiado polimorfismos genéticos que intervienen en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares a través de distintos sistemas y vías fisiopatológicas, incluyendo renina-angiotensina, sistema nervioso simpático, lípidos, coagulación o inflamación, y cómo estas variedades genéticas modulan los efectos de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, bloqueadores-beta, estatinas y anticoagulantes⁶⁻⁸. Muchos de estos estudios ofrecen hasta ahora resultados poco congruentes, contradictorios o conflictivos, y no han justificado cambios importantes en las terapias establecidas. Quizás la aplicación más importante de la farmacogenómica en cardiología sea la predicción de efectos adversos debidos a fármacos de uso muy extendido. Por ejemplo, se conocen polimorfismos en el gen *SCLO1B1* que predicen la miopatía inducida por estatinas, o los antes

citados *CYP2C9* y *VKORC1* modificando la respuesta a la warfarina. Los polimorfismos en genes que codifican los canales de iones cardíacos se han mostrado útiles para predecir el desarrollo de arritmias cardíacas en respuesta a algunos fármacos⁴.

Otros biomarcadores genómicos, base de la “medicina personalizada”, tienen cada vez más aplicaciones en el tratamiento farmacológico de los tumores malignos. Los avances en farmacogenómica del cáncer empiezan a mostrar utilidad para seleccionar pacientes susceptibles de recibir tratamientos eficaces evitando su toxicidad y para seleccionar los fármacos óptimos para destruir una población específica de células cancerosas. Los necesarios avances en la metodología de los ensayos clínicos y la disponibilidad de nuevos fármacos permitirán a la farmacogenómica mejorar la selección o exclusión de los tumores o los pacientes que más se beneficien de cada tratamiento anticánceroso^{9,10}.

Un ejemplo importante de lo que la humanidad puede esperar de la medicina genómica son las enfermedades neurodegenerativas. Los aspectos genéticos y genómicos de una de las que más afectan y preocupan a la sociedad occidental, la enfermedad de Alzheimer, han sido minuciosos y profundamente estudiados por distintos grupos de investigadores, algunos de ellos españoles^{11,12}. Tanto los factores condicionantes de inflamación local, responsable de la agresión oxidativa a las neuronas y de la pérdida de sinapsis entre ellas, y por tanto de la demencia, como la vulnerabilidad de las neuronas a estos procesos y el aumento de producción y la agregación local de beta amiloide están regulados genéticamente por alelos cada vez mejor conocidos, cuya presencia o ausencia en cada paciente puede demostrarse mediante análisis genotípicos y fenotípicos (genotipos de *ApoE*, presenilinas, precursores de la amiloide). Distintos estudios farmacogenómicos indican que también la respuesta terapéutica en el Alzheimer es específica del genotipo, y que un alto porcentaje de los casos con problemas de eficacia o seguridad se asocian con cambios específicos y caracterizados en el genoma. Todo ello indica que podemos esperar mucho de la genómica funcional aplicada a la busca de medicaciones efectivas y de estrategias preventivas del Alzheimer.

Los avances en la medicina genómica se están aplicando cada vez con mayores prestaciones en otros campos de la medicina. Podrían citarse como ejemplos los marcadores de predicción, presentación, evolución clínica y respuesta a distintos tratamientos de otras enfermedades neuropsiquiátricas (otros tipos de demencia, psicosis, trastornos bipolares, Parkinson, Huntington, esclerosis múltiple, epilepsia refractaria, etc.), metabólicas (hiperlipidemias, distintos tipo de diabetes, obesidad, etc.), respiratorias (genotipos de alfa-1 antitripsina en pacientes con enfermedad pulmonar de inicio precoz o de *TPMT* en pacientes tratados con azatioprim, asma bronquial, fibrosis quística, hipertensión pulmonar, etc.), inmunológicas (variaciones en las distintas

respuestas condicionadas por la dotación del MHC, funcionalidad de las subpoblaciones linfocitarias, marcadores de activación de macrófagos, producción y actividad de citocinas, etc.), infecciosas (diferencias de susceptibilidad a distintos gérmenes y de formas de reaccionar frente a ellos, moléculas de reconocimiento de patógenos, desarrollo y gravedad de sepsis, etc.), etc.⁴.

Éstos, y otros avances, cuya mención escapa a esta carta, están permitiendo conocer cada vez mejor la etiopatogenia de grupos muy importantes de enfermedades y sus diferencias individuales, y, por tanto, intentar prevenirlas, así como seleccionar las dianas terapéuticas que en un paciente determinado van a ser las más eficaces y con menos efectos secundarios.

Bibliografía

1. Caldés T. Diagnóstico molecular en síndromes hereditarios. *Rev Lab Clin.* 2009;2:105-6.
2. Marañón G. En: Juderías A, editore. Gregorio Marañón. La medicina y los médicos. Madrid: Espasa Calpe, S.A.; 1962.
3. Cohen N, editor. Pharmacogenomics and personalized medicine. New Jersey: Humana Press; 2008.
4. Varios autores. Comunicaciones a la IIIrd EuroEspes annual Conference Genomic Medicine and Pharmacogenomics. Future Challenges for Personalized Medicine in the European Union. A Coruña, Spain, 2008, y el 1st Meeting of the World Association of Genomic Medicine. Gen-T. The Euroespes Journal. 2008;2:20-57.
5. Meyer UA. Genes and the individual response to treatment. In: Rothwell PM, editor. Treating individuals. From randomised trials to personalised medicine. Oxford: Elsevier Ltd.; 2007.
6. Lusis AJ, Fogelman AM, Fonarow GC. Genetic basis of atherosclerosis. Part I. New Genes and Pathways. *Circulation.* 2004;110:1868-73.
7. Melo LG, Gnechi M, Pachori AS, Wang K, Dzau VJ. Gene-and cell-based therapies for cardiovascular diseases: current status and future directions. *Eur Heart J.* 2004;E24-35.
8. Seo D, Ginsburg GS, Goldschmidt-Clermont PJ. Gene expression analysis of cardiovascular diseases: novel insights into biology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:227-35.
9. Donnelly JG. Pharmacogenetics in cancer chemotherapy: balancing toxicity and response. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2004;26:231-5.
10. Lenz HJ. The use and development of germline polymorphisms in clinical oncology. *J Clin Oncol.* 2004;22:2519-21.
11. Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Lombardi V, Kubota Y, Takeda M. Molecular genetics of Alzheimer's disease and aging. *Meth Find Exp Clin Pharmacol.* 2005;27:1-573.
12. Cacabelos R, editor. The World Guide for Drugs Use and Pharmacogenomics. A Coruña: EuroEspes Publishing; 2009.

Miguel García Montes

Hospital Moncloa (ASISA). Madrid

Correo electrónico: laboratorio@clinicamoncloa.es