



▶ 20 Marzo, 2015

CIENCIA

Primero levantó el veto a la investigación con células madre. Era 2009 y ponía fin a los límites establecidos por George W. Bush ocho años antes. Después, en 2013, presentaba junto al científico español Rafael Yuste, el Proyecto Brain, un ambicioso plan con un grueso presupuesto de 100 millones de dólares para profundizar en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson, la epilepsia y la esquizofrenia. Obama no se conformó con

de una década después de culminar el Proyecto Genoma Humano protagonizado por los científicos Francis Collins y Craig Venter, ahora cabezas visibles también de esta iniciativa. El primero como director de los Institutos Nacionales de Salud y el segundo desde el sector privado como principal responsable de Human Longevity Inc. “El ADN, en tanto que información digitalizada, no solo se acumula en las bases de datos de los ordenadores, sino que ahora

formación tan personal y sensible? ¿Es viable la medicina de precisión con las tecnologías existentes? ¿Puede la ciencia llevar sus resultados a la aplicación clínica? “La medicina de precisión sería la que, partiendo del conocimiento de las alteraciones celulares y moleculares presentes en un enfermo, permite desarrollar una terapia personalizada”, explica a El Cultural Manel Esteller (Sant Boi de Llobregat, 1968), director del Programa de Epigenética y

Medicina de precisión, la salud desde el ADN



El anuncio de Obama de impulsar la medicina de precisión a través de la secuenciación del genoma de miles de personas ha abierto las puertas definitivamente a los tratamientos personalizados en enfermedades hereditarias y el cáncer. Aunque la iniciativa ha despertado grandes esperanzas en el mundo de la salud aún existen reservas éticas en torno a cómo se almacenarán esos datos y quién dispondrá de ellos. El Cultural habla con los principales científicos de nuestro país en la materia.

estos decisivos pasos—calificados de históricos—para hacer avanzar la ciencia y la medicina en Estados Unidos. En febrero de este año dedicaba 215 millones para impulsar la medicina de precisión, que apuesta por tratamientos personalizados basados en la secuenciación genómica. La finalidad de Precision Medicine Initiative (como se ha denominado el proyecto) será conseguir hasta un millón de genomas completos de individuos estadounidenses de todos los perfiles. Todo ello se produce más

puede transmitirse como una onda electromagnética a la velocidad de la luz, o casi, a través de un teleportador biológico, para que recree proteínas, virus y células vivas en una localidad remota, quizá cambiando para siempre la manera en que consideramos la vida”, señala Venter en *La vida a la velocidad de la luz*, que acaba de publicar la editorial Crítica en nuestro país.

Pero, ¿es posible llevar a cabo un plan como el propuesto por el presidente Obama? ¿Qué riesgos conlleva archivar una in-

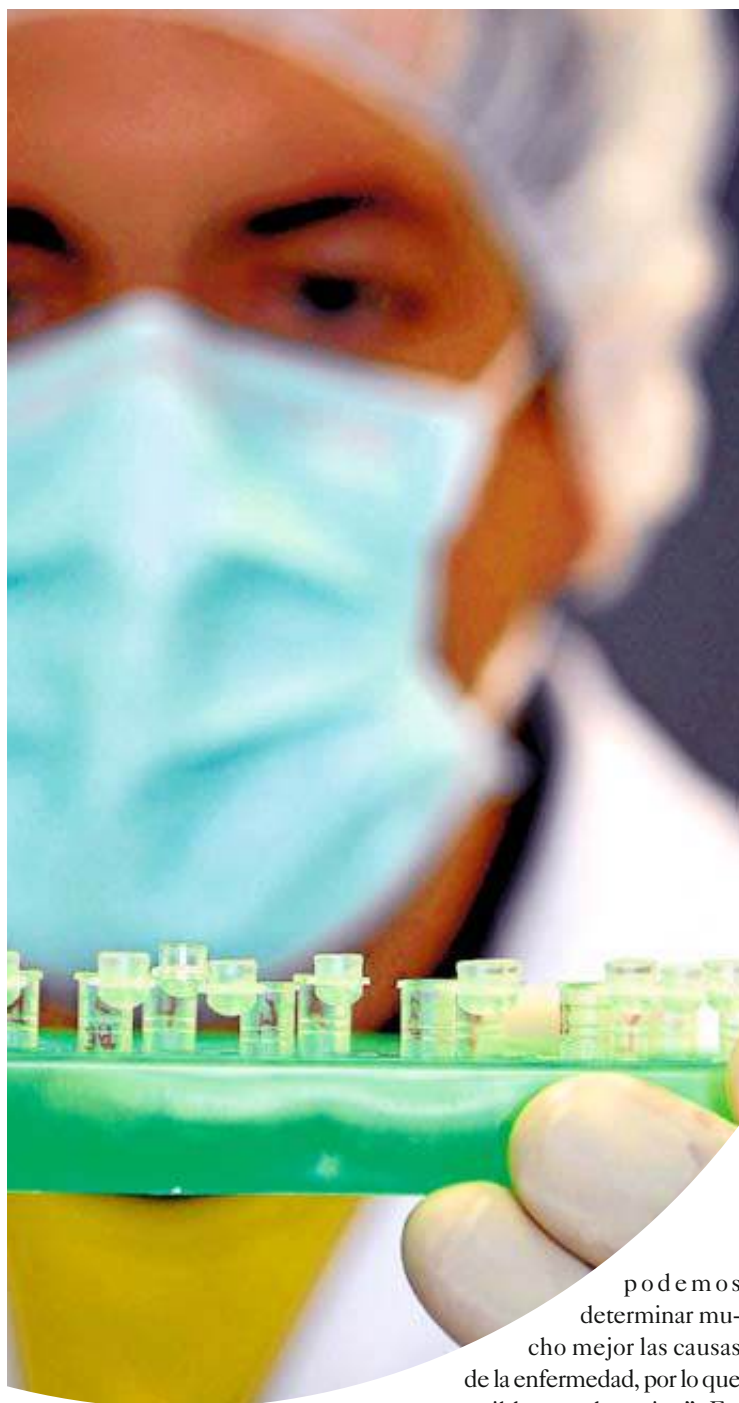
Biología del Cáncer del Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge. Según Esteller, este tipo de medicina es ya una realidad clínica en cáncer y en enfermedades genéticas hereditarias. “La medicina personalizada es la gran apuesta del siglo XXI —apunta—. En cáncer, muchos tumores empiezan a tratarse no ya en función de su estado clínico o su aspecto al microscopio sino por su perfil molecular”.

Lo que persigue Obama y su comité científico no es nue-

vo. Desde que en el siglo XIX el fisiólogo francés Claude Bernard sentenciara que “no hay enfermedades sino enfermos” la medicina personalizada ha ido perfeccionándose al mismo tiempo que el conocimiento científico. Quizá lo que haya cambiado en esta coyuntura es el alto nivel tecnológico que nos permite procesar una mayor cantidad de información. “Los médicos siempre hemos practicado la medicina *más precisa posible*”, matiza Francisco Real (Barcelona, 1957), Jefe de



▶ 20 Marzo, 2015



JUSTY GARCÍA

Grupo de Carcinogénesis Epitelial del CNIO y catedrático de Biología Celular de la Universidad Pompeu Fabra. “Este paradigma se ha utilizado, sin ese nombre, en el tratamiento de las infecciones desde hace tiempo. Hace unos 40 años que esta estrategia de la medicina personalizada se aplica en el ámbito clínico de la oncología pero nos encontramos en un momento en el que las nuevas tecnologías permiten ampliar el espectro de su aplicación. Ahora

podemos determinar mucho mejor las causas de la enfermedad, por lo que es posible tratarla mejor.” En opinión de Real, poco a poco veremos cómo se clasifican las enfermedades más comunes (diabetes, asma...) y cómo descubrimos subtipos de ellas con causas distintas que hay que abordar desde estrategias diferentes. “Lo que sabemos ahora —añade el científico del CNIO— es que pacientes con síntomas similares pueden tener enfermedades con causas muy distintas. La me-

dicina personalizada incluye aspectos no genéticos, como sería el caso de un enfermo con varias patologías, en cuyo caso sería necesario considerarlas todas a la hora de decidir el mejor tratamiento. Sin embargo, en el cáncer, que es una enfermedad genética, es necesario secuenciar el genoma (entero o parcialmente) para poder realizar una auténtica medicina *de precisión*”.

OBJETIVO: EL CÁNCER

Si en 2013 el Proyecto Brain tenía como objetivo un mayor conocimiento del cerebro para dar luz a enfermedades como el Alzheimer, lo anunciado este año por Obama tiene un objetivo prioritario: el cáncer. “Estamos —explica Carlos López-Otín (Sabiñánigo, 1958), catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Oviedo— ante una enfermedad que surge por la acumulación de daños en el genoma, daños que son únicos en cada tumor. Los grandes proyectos internacionales de secuenciación de genomas del cáncer han abierto un camino decisivo al identificar las mutaciones más frecuentes”. Para López-Otín, en España hay todavía muy pocos expertos capaces de analizar la información contenida en los 3.000 millones de unidades químicas que conforman el genoma de cada una de nuestras células”.

“En nuestro genoma está escrito lo que somos. En cierto modo, nuestras debilidades y fortalezas. Información que no querríamos compartir con cualquiera”. Ricardo Ramos Ruiz

Esta enfermedad (o conjunto de enfermedades) se inicia de forma muy directa debido a los cambios en el genoma conocidos como mutaciones, que desregulan el crecimiento de las células y son responsables del crecimiento del tumor. Esteller apunta que la estadística nos revelan que ya se tratan con medicina de precisión uno de cada cuatro tumores de mama: “Marcadores como las translocaciones cromosómicas PML-RAR o BCR ABL, en leucemia, las mutaciones EGFR y ALK, en cáncer de pulmón, las copias extras del gen ERBB2/NEU, en cáncer de mama, o la alteración epigenética del gen MGMT en tumores cerebrales permiten a estos pacientes ser tratados con fármacos contra los que sabemos que serán más sensibles”.

Lamentablemente, la capacidad de generar fármacos dirigidos contra estos defectos genéticos es todavía muy deficiente. Sigue siendo, para Manuel Serrano (Madrid, 1964), director del Programa de Oncología Molecular del CNIO, el gran cuello de botella: “Hoy día podemos saber, por ejemplo, qué mutaciones han causado un cáncer pero no tener fármacos para combatir a las proteínas mutantes correspondientes. Esto no quiere decir que no haya casos en que sí se dispone de esos fármacos, pero aún sigue siendo la minoría”.

“A medida que se vayan teniendo más fármacos específicos para las distintas proteínas mutantes —añade el investigador— se irán tratando de manera mucho más eficaz las enfermedades. Es una revolución muy lenta pero que poco a



► 20 Marzo, 2015

CIENCIA | MEDICINA DE PRECISIÓN

poco va a ir ganando terreno”.

En los próximos años veremos cómo se perfecciona el proceso de “escoger la mejor opción”, según denominan los propios especialistas. A día de hoy, explica Ricardo Ramos Ruiz (Madrid, 1963), responsable de la Unidad Genómica de la Universidad Autónoma de Madrid, se emplean fármacos que se adaptan a las condiciones moleculares de la enfermedad, en especial en los casos de pacientes con cáncer: “Veremos cómo se amplía el conjunto de enfermedades que se van a tratar de forma diferencial según la base genética de cada paciente y se mejorará su tratamiento. Ese conocimiento, acompañado de herramientas cada vez más precisas, va a permitir diseñar los nuevos fármacos capaces de incidir exactamente donde se necesita y cuando se necesita”.

PREVENCIÓN, PREDICCIÓN, PRECISIÓN

Así es como casi tocamos ya la medicina que en el sector se considera de las tres *p*: Preventiva, Predictiva y de Precisión. Un camino que no sería posible sin la secuenciación genómica. ¿Es necesario secuenciar el genoma completo para llegar en todo momento a “la mejor opción”? No necesariamente, señala Fernando Carrasco (Madrid, 1976), director técnico del Servicio de Genómica y Secuenciación Masiva del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. “En muchas patologías puede bastar con determinadas regiones del genoma que son las que realmente están afectadas por la enfermedad. En otros casos, puede ser más relevante secuenciar lo que se llama ‘transcriptoma’, que equivale a la parte del genoma

“Hoy podemos saber qué mutaciones han causado un cáncer pero no tener fármacos para combatirlo. Los fármacos siguen siendo el gran cuello de botella”. Manuel Serrano

que se está utilizando en las células o en el tejido enfermo”. Esteller desarrolla esta idea considerando que, aunque la secuenciación del genoma es una de las herramientas fundamentales de la medicina personalizada, a este proceso se suman también otros como la determinación del número y fragmentos de cromosomas o la determinación del epigenoma. En otras situaciones, como señala López-Otín, el mero análisis de marcadores moleculares sencillos es suficiente para prescribir o excluir un determinado medicamento.

La secuenciación de genomas completos, o en una escala inferior, de exomas (la parte de nuestro genoma implicado en la síntesis de proteínas) va a ser, según Ramos Ruiz, algo muy poderoso, “especialmente útil cuando no hay un gen candidato que investigar o no se encuentre una explicación aceptable en un primer barrido”.

La dinámica de secuenciación genómica a pequeña escala durante años por miles de laboratorios de todo el mundo ha acelerado de tal forma la producción de resultados que parece que ha llegado el momento de dar el salto definitivo. Obama,

por intuición o por iniciativa de su asesores científicos, lo ha dado. Ahora bien, el futuro se presenta con algunas incertidumbres y dudas. Desde algunos sectores se ha llamado a la prudencia porque nos encontramos ante un escenario en el que podría ponerse en cuestión la privacidad del individuo. ¿Quién gestionaría esa información? ¿Cómo se protegería? Como la tecnología para secuenciar el genoma a un precio razonable ya está disponible ahora nos enfrentamos al des-

“La medicina de precisión es ya una realidad clínica en varias enfermedades, pero especialmente en enfermedades hereditarias y en el cáncer”. Manel Esteller

año del almacenamiento seguro de los datos obtenidos, su confidencialidad, su accesibilidad y sus implicaciones éticas. Un ejemplo a menor escala es el proyecto de López-Otín en el Centro de Supercomputación de Barcelona, que ha conseguido manejar con fluidez la ingente cantidad de información generada durante la secuenciación del genoma de pacientes con leucemia. “Son

datos sensibles –explica con preocupación Ramos Ruiz–. En nuestro genoma está escrita buena parte de lo que somos. Pueden predecirse muchos aspectos de nuestra salud. Está la información que transmitimos a nuestros hijos, nuestras relaciones de parentesco y en cierto modo nuestras debilidades y fortalezas. Información que no querríamos compartir con cualquiera”. Carrasco propone realizar una regulación muy estricta y llegar a un acuerdo mundial, ya que “la idea es, o debería ser, que todos los investigadores y clínicos puedan acceder a esa información para mejorar el conocimiento, diagnóstico y tratamiento”.

Pero la genómica no está avanzando sola. Toda una serie de disciplinas como la proteómica, la bioinformática y la metabolómica completan en estos momentos su labor. La revolución está servida pero de nada servirá si, como apunta López-Otín, sus beneficios no llegan a todos los rincones del mundo. Un reto que los gobernantes con visión de futuro tendrán que tener en cuenta si quieren ser acertar con sus políticas científicas. **JAVIER LÓPEZ REJAS**

EL MUNDO VALENCIA