



LA  
REVISTA  
DIARIA DE  
EL MUNDO

# PA PEL

MIÉRCOLES  
6 DE NOVIEMBRE  
DE 2019

LLEGA LA  
ERA DE LA  
MEDICINA  
ULTRA-  
PERSONA-  
LIZADA



De la talla única  
al traje hecho a  
medida del paciente.  
Así es el cambio  
que vive la Medicina  
gracias a los  
grandes avances  
en genómica y  
gestión de 'big data'

POR CRISTINA G. LUCIO  
FOTOGRAFÍA J. M. PRESAS  
MONTAJE LUIS BLASCO



POR CRISTINA  
 G. LUCIO MADRID

Aunque a priori no lo parezca, la Medicina tiene cosas en común con el diseño de moda. Piénsalo. Hay tratamientos *prêt-à-porter* que, como si fueran un vestido o una falda, un puede comprar sin necesidad de receta, listos para aliviar un dolor de cabeza o una molestia muscular. También hay fármacos de *talla única*, que se dirigen a distintas enfermedades desde un único perfil. Y, por último, existen las terapias a medida, cuyo patrón de confección intenta ajustarse, cuando es posible, a las particularidades del paciente.

A la hora de vestir, lo normal es comprar ropa producida en serie, de patronaje estándar. Ya casi nadie recurre a esa modista que, con dedicación, cortaba y cosía una prenda individualizada.

La Medicina, en cambio, está recorriendo el camino inverso y la tendencia a la personalización cada vez gana más terreno. Los avances en genómica, proteómica y manejo de *big data* —entre otras disciplinas— permiten que hoy, más que nunca, el objetivo clásico de ofrecer al enfermo «el tratamiento más adecuado en el momento más oportuno» se estén convirtiendo en realidad.

Bienvenido a la era de las terapias de precisión.

La revista médica *The New England Journal of Medicine* publicó hace semanas un ejemplo paradigmático de este nuevo horizonte. Se trata del caso de Mila Makovec, una niña estadounidense con una enfermedad rara para quien se ha creado un fármaco completamente individualizado. Es, de hecho, la primera vez que se desarrolla una terapia indicada para un solo enfermo. Personal e intransferible.

Milasesn, bautizado así en honor de la paciente, se diseñó en poco más de un año, después de que un

equipo de investigadores del Hospital Infantil de Boston descifrara las particulares mutaciones genéticas que, en su caso, provocaban un tipo de enfermedad de Batten, un grave trastorno neurodegenerativo.

Con esta información en la mano, los investigadores consiguieron crear una especie de *parche molecular*; un remiendo capaz de desactivar el error genético específico —y distinto a otras mutaciones que provocan la enfermedad— que causaba la acumulación de sustancias dañinas en el organismo de la niña.

El abordaje, que ha conseguido mejorar significativamente los síntomas del trastorno, se basa en el empleo de los denominados oligonucleótidos antisentido, una herramienta que, para Juan Valcárcel, investigador especialista en biología molecular del Centro de Regulación Genómica de Barcelona (CRG), «está suponiendo una revolución» y puede ser muy útil en el manejo de determinadas enfermedades genéticas o el cáncer.

Básicamente, lo que hace esta estrategia es bloquear una región específica del genoma que no funciona bien. Actúa sobre el ARN, el *mensajero* encargado de transformar la información contenida en el ADN en proteínas. Mediante el *parche*, se inactivan las instrucciones defectuosas y, por tanto, se impide la *fabricación* de proteínas no deseadas o aberrantes. «Esta terapia ya ha dado resultados espectaculares, por ejemplo en atrofia muscular espinal», señala Valcárcel, quien recuerda que, en estos casos, el tratamiento no se había ajustado a las características exclusivas de un solo paciente.

En su opinión, esta estrategia podrá ser muy útil en el futuro próximo en otras enfermedades de base genética, sobre todo cuando se aborden algunas trabas, como las dificultades de administración del tratamiento o el elevado precio de las terapias.

Ya hay al menos 25 ensayos clínicos en marcha para evaluar la utilidad de los oligonucleótidos antisentido en enfermedades como Huntington, distrofia muscular de Duchenne o distintos tipos de tumores.

Pero esta no es la única alternativa que nos está permitiendo asomarnos a una medicina cada vez más *customizada*. Los nuevos logros en terapias avanzadas o en las herramientas de edición genética, entre otros, también dejan ver un futuro prometedor para trastornos para los que, hasta ahora, no había ninguna esperanza.

«En los próximos cinco o 10 años vamos a asistir a una explosión de terapias biológicas, no farmacológicas, que permitirán tratar a pacientes con enfermedades raras», sostiene Pablo Lapunzina, director científico del CIBERER y coordinador del Grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular del Idipaz (Madrid). El cáncer, añade el investigador, será otro de los grandes beneficiados de esta «revolución».

La Oncología y la Hematología son, de hecho, dos de las áreas que más camino llevan recorrido en esa senda hacia la Medicina de precisión. Las llamadas terapias CART, por ejemplo, son ya una muestra real de hasta qué punto los tratamientos se están individualizando. Considerada la última vuelta de tuerca de la inmunoterapia, esta estrategia consigue *entrenar* a las defensas del propio organismo para que sean capaces de identificar y destruir de forma específica a las células malignas.

Suena a ciencia ficción, pero los hospitales ya la utilizan. «Se toman los linfocitos T del propio paciente y se les somete a una manipulación genética para que expresen un nuevo receptor que reconoce y permite atacar mejor al tumor», explica Javier Briones, hematólogo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona y co-

coordinador del Grupo Español CAR de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Después, estas células vuelven a infundirse en el enfermo, actuando con éxito en más del 80% de los casos.

De momento, la terapia sólo se está aplicando en determinados casos de leucemia linfoblástica aguda de células B y linfoma B difuso de célula grande y sólo cuando han fallado antes todos los tratamientos convencionales, pero está previsto que la indicación se amplíe a corto plazo.

«Hasta hace poco hablábamos de medicina individualizada cuando conseguíamos determinar las características de un tumor. Pero estos tratamientos son realmente paradigmáticos de lo que supone la personalización porque se hacen con las células del propio paciente», remarca Briones.

A Elías Campo, director del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi Sunyer de Barcelona (IDIBAPS), no le gusta demasiado la apropiación del término Medicina personalizada

La tecnología ya permite obtener datos moleculares y genéticos de un individuo. Pero, además, también estamos aprendiendo a analizar y cruzar esos datos en busca de biomarcadores y otras pistas que nos permitan mejorar el diagnóstico, predecir la evolución de la enfermedad o afinar con el tratamiento más adecuado.

Hace tiempo que sabemos, por ejemplo, que los tumores de colon que expresan una mutación en el gen KRAS no son sensibles a determinados medicamentos, como los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab, por lo que no sirve de nada utilizarlos.

También sabemos que hay alteraciones genéticas —como las del gen BRCA en cáncer de mama— que disparan nuestro riesgo de desarrollar un tumor o hacen que los efectos secundarios de un fármaco sean mucho más graves.

Pero, además, también estamos empezando a conocer que hay muchos otros factores distintos a los genes cuya influencia es fundamental en Medicina.

llevará a tratamientos cada vez más precisos», añade.

Coincide con su punto de vista Guillermo Antónolo, responsable de la unidad de Medicina Materno Fetal, Genética y de Reproducción del hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

«Los datos son fundamentales, son la clave real de la Medicina personalizada», continúa el investigador, quien subraya que, para tomar decisiones médicas, el contexto es fundamental. «Por eso, toda la información clínica, la genómica, las características de nuestro perfil deberían estar en un repositorio común, accesible al alcance de un clic». El problema, lamenta, es que, «salvo excepciones, eso no está sucediendo en nuestro país».

El sistema sanitario, coinciden en señalar todos los expertos consultados, no se está adaptando adecuadamente a la revolución que viene. «Somos el único país de Europa donde no está reconocida la especialidad de Genética», denuncia Lapunzina. Pero, además, continúa, la puesta al día de los hospitales a nivel de herramientas necesarias para análisis de *big data*, por ejemplo, también es «todavía deficiente». «Nos encontramos con situaciones como que no se puede crear una plaza de matemático en un hospital. Pese a que hace falta», reclama.

Campo, por su parte, reivindica la necesidad de que existan programas para la incorporación rutinaria de los estudios genómicos, algo que ya tienen países de nuestro entorno como Francia o Inglaterra.

«Hace falta un cambio de paradigma real», señalan los expertos. También para definir cómo debe evaluarse la eficacia de los tratamientos personalizados, de qué forma se financiarán o cómo hay que combinar esa estrategia con medidas de salud pública y abordajes de amplio espectro.

«El cambio debe hacerse ya», reclaman. «Porque no estamos hablando de futuro, sino de presente».

que, asegura, se está produciendo en los últimos tiempos. «Desde Hipócrates, la Medicina siempre ha intentado dar a cada individuo el tratamiento más adecuado a sus circunstancias y sería injusto y un menoscabo a lo que se ha hecho siempre si no lo reconociéramos», reflexiona. «Lo que ocurre es que, hoy en día disponemos de herramientas poderosas para conocer detalles específicos de la enfermedad de una persona que antes no podíamos ni imaginar».

La microbiota, ese conjunto de bacterias, virus y demás microbios que habitan en nuestro cuerpo, es uno de ellos. Los microorganismos que viven con nosotros son capaces de contribuir a la aparición de determinadas enfermedades y, también, modular nuestra respuesta a los tratamientos, tal y como han demostrado distintas investigaciones.

«Tenemos que seguir profundizando en todo ese conocimiento», subraya Campo. Porque tener esa información y comparar los datos entre pacientes «nos

