



Instituto Roche
www.institutoroche.es

informa
nº 21 • enero 2012



sumario

- 1** Jornada El Hospital Universitario ante la Medicina Individualizada
- 4** Jornada Biomarcadores moleculares, farmacogenética y marcadores de imagen
- 6** Conclusiones y recomendaciones: Seminario sobre Consejo Genético
- 7** Curso Farmacogenética en la Asistencia Sanitaria. Desarrollo de la Medicina Personalizada
- 8** Investigación: José Luis Gómez Skarmeta
- 10** Actualidad en Genética y Cáncer
- 11** Novedades

Los hospitales universitarios españoles se reorganizan para acoger una Medicina más Individualizada

Los hospitales universitarios españoles se están adaptando de forma rápida y eficaz a un nuevo modelo de atención sanitaria más personalizado. Así se puso de relieve en una jornada científica organizada en Málaga por el Instituto Roche y la Sociedad Española de Directivos de la

Salud (SEDISA), y que contó con el respaldo de la Junta de Andalucía y el Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Más de un centenar de profesionales acudieron a este encuentro, con una destacada presencia de directivos, gestores sanitarios, clínicos y farmacéuticos.

Como explicó el Dr. Jaime del Barrio, Director General del Instituto Roche, “la jornada ha servido para conocer los avances en Medicina Individualizada (MI) y la implicación, cada vez mayor, de diferentes especialidades con una presencia incuestionable y un futuro esperanzador”; además, “ha permitido objetivar como los hospitales universitarios están aglutinando gran parte de las

novedades constantes que se están introduciendo en este ámbito”.

Y es que la MI está presente de una forma incipiente en los hospitales españoles, aunque con una dispar implantación y un grado de desarrollo distinto según los centros y las áreas médicas. Según Joaquín Martínez Hernández, que participó en este foro como

Director Gerente del Hospital Universitario 12 de Octubre, “la Medicina Individualizada ha venido para quedarse y no es una moda”.

Son muchas las consecuencias que está teniendo este nuevo paradigma en la organización asistencial. Y es que, como enumeró este experto, “la MI afecta a todas las especialidades, supone un mejor conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades, está induciendo la reclasificación de las enfermedades, favorece el diseño de estrategias individuales por paciente, facilita dosificaciones personalizadas de fármacos, ofrece esperanzas para los pacientes con enfermedades raras, asegura un mejor conocimiento pronóstico y potencia el empleo de fármacos dirigidos a dianas específicas, entre otras cosas”.

Pasa a página 2



Más de un centenar de profesionales de distintos ámbitos de la Medicina y la gestión sanitaria se dieron cita en esta jornada, celebrada en el Auditorio Museo Picasso de Málaga

El conocimiento de las particularidades genéticas de cada paciente es lo que está permitiendo conocer mejor la evolución de la enfermedad y la posibilidad de seleccionar de la manera más adecuada los tratamientos

Viene de página 1

Todo ello plantea cambios en la organización de la asistencia hospitalaria, atendiendo a un hecho principal: “la práctica clínica se va a apoyar cada vez más en los estudios genéticos”, vaticinó Joaquín Martínez. En su opinión, “se debe hacer un especial esfuerzo para evolucionar de la estructura de servicio a la implantación de unidades multidisciplinares, con un abordaje conjunto de las enfermedades”. Además, como otras medidas a adoptar para amoldarse a la nueva realidad clínica, citó “la necesidad de dotar a determinados hospitales de potentes servicios de diagnóstico, y centralizar determinaciones, laboratorios y plataformas de alto coste, así como descentralizar el conocimiento”.

■ Hospitales universitarios: el banco de pruebas

Los hospitales universitarios están llamados a cobrar un papel relevante en la implantación definitiva de la MI en nuestro medio. Según expuso Antonio Pérez Rielo, Director Gerente del Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga), “los hospitales universitarios tienen las especialidades, los medios y la experiencia investigadora para ser el espacio más adecuado para impulsar la Medicina Individualizada”.

En el campo de la Oncología es donde la Medicina Individualizada está ofreciendo los resultados más sobresalientes

Tal y como se puso de manifiesto en la reunión, estamos ante una nueva frontera de la Medicina, que se está desarrollando de una manera vertiginosa. Y en esta situación, la interrelación entre el sistema sanitario y la Universidad es cada vez más necesaria. “El hospital universitario se convierte, por lo tanto, en un pilar fundamental para garantizar el éxito de la Medicina Individualizada”, reconoció José Luis Rocha, Secretario General de Calidad y Modernización de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, quien insistió en la fuerte apuesta institucional realizada en Andalucía que “la coloca en un lugar destacado en investigación y desarrollo de la MI”. A su juicio, “para que el desarrollo de la Medicina Individualizada sea un éxito, debemos abordarlo como un desafío, como un reto”. Lo que está claro, indicó, es que “no podemos negar su presencia y tenemos la obligación de reconocer las oportunidades que ofrece”.

Para ello, se precisan variaciones significativas en la organización de la asistencia sanitaria. “El cambio de paradigma que la Medicina Individualizada está produciendo en el entorno clínico probablemente verá mermado su nivel de impacto favorable en la salud de la población si no somos capaces de acompañar su desarrollo con cambios profundos en el actual modelo asistencial que, en muchos aspectos, había tocado techo (incluso antes de la crisis económica actual)”, denunció Tomás Urda Valcárcel, Director Gerente del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).

Entre los cambios que se deben afrontar para dar respuesta a las necesidades planteadas por la sociedad y para transferir el beneficio potencial de las nuevas tecnologías, Tomás Urda aconsejó “reorientar la alta especialidad (haciéndola más coordinada y distribuida y facilitando las curvas de aprendizaje y la eficiencia), crear una estructura hospitalaria más basada en redes abiertas y favorecer un progresivo desplazamiento tecnológico y

Los hospitales universitarios están aglutinando gran parte de las novedades constantes que se están introduciendo en el ámbito de la Medicina Individualizada



José Luis Rocha, Secretario General de Calidad y Modernización de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía

competencial desde los hospitales de alta especialidad hacia niveles más cercanos a los pacientes”.

■ **Traslación a la práctica clínica**

Las promesas de la Medicina Individualizada ya se están empezando a plasmar en la práctica clínica. Especialidades como Hematología, Oncología, Anatomía Patológica, Neumología, Reumatología o Endocrinología están variando sustancialmente la forma de abordar algunas enfermedades de referencia. También se dispone ya de biomarcadores que permiten seleccionar a pacientes y a tratamientos que pueden ser más beneficiosos para cada caso y evitarlos en aquellos otros en los que no lo son.

La referencia son las enfermedades oncológicas. Como recalcó el Dr. Emilio Alba, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga), “en el campo de la Oncología es donde la Medicina Individualizada está ofreciendo los resultados más sobresalientes”. Según dijo, “hasta hace poco tiempo, el tratamiento oncológico era poco individualizado: se trataba de forma inespecífica e, incluso, afectando a células sanas. Ahora no sólo se actúa en dianas específicas, sino que intervenimos directamente en el origen del crecimiento tumoral”.

También en las enfermedades reumáticas se observa un creciente impacto de los conceptos de MI. “En Reumatología es posible e imprescindible la adopción de una medicina más personalizada, para tratar con más efectividad y seguridad a los pacientes, además de mejorar la relación coste-efectividad”, afirmó el Dr. Antonio Fernández Nebro, jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, quien aseguró que “la MI posiblemente abaratará los costes sanitarios a medio y largo plazo”.

El conocimiento de las particularidades genéticas

de cada paciente es lo que está permitiendo conocer mejor la evolución de la enfermedad y la posibilidad de seleccionar de la manera más adecuada los tratamientos. “Una de las mayores dificultades es conocer todas las implicaciones que tiene las múltiples vías de señalización extra e intracelulares, y cómo influyen en las diferentes respuestas y/o toxicidades a los tratamientos”, indicó el Dr. Manuel Benavides, jefe de Sección de Oncología Médica del Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga).

Incorporar los datos farmacogenéticos a la práctica clínica es otro de los retos pendientes, que se están abordando con éxito. Cada vez es más habitual establecer un criterio farmacogenético, molecular, para la selección racional de la terapia. Como subrayó la Dra. Eva González-Haba, del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, “no podemos seguir ignorando la variabilidad interindividual frente a los fármacos, más aún cuando sabemos que los factores genéticos inciden claramente en la variabilidad de la respuesta a los medicamentos (tanto a nivel de eficacia como de seguridad)”.

En este contexto, el farmacéutico de hospital desempeña un papel crucial, priorizando la aplicación de la Farmacogenética a aquellos grupos de medicamentos en los que mayor beneficio puede obtener el paciente (en términos de efectividad y seguridad) y la institución (en términos de salud y de eficiencia). El farmacéutico de hospital conoce con profundidad el proceso de selección de los medicamentos y uso de los mismos en el sistema sanitario. Por lo tanto, opina Miguel Ángel Calleja, jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), “este profesional puede y debe liderar la aplicación de los criterios farmacogenéticos para seleccionar la mejor terapia para los pacientes, consiguiendo el mayor beneficio en términos de efectividad y seguridad”.

■ **Terapias biológicas**

Finalmente, la jornada finalizó con una conferencia sobre la situación actual de las terapias biológicas y biosimilares en nuestro país, destacándose el interés de este incipiente campo terapéutico. Con todo, Sol Ruiz, jefe de División de Biotecnología y Terapias Avanzadas de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), se mostró sorprendida ante “la aún escasa introducción que hay en nuestro país de los biosimilares, que suponen aproximadamente un ahorro del 30% respecto a los fármacos biotecnológicos innovadores”. Entre los factores que influyen en esta baja penetración en nuestro país (a diferencia de lo que sucede en otros, como Alemania), la representante del Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad, señaló que “aún en algunos sectores se mantienen dudas sobre su eficacia y seguridad”; además, “son insuficientes los estudios que se hacen para evaluar adecuadamente su coste/beneficio”.

Los hospitales universitarios tienen las especialidades, los medios y la experiencia investigadora para ser el espacio más adecuado para impulsar la Medicina Individualizada

Actualmente, uno de cada tres pacientes no responde a la terapia farmacológica

La Farmacogenética podría predecir al menos la mitad de las respuestas inadecuadas a fármacos

Una de las causas más importantes de la variabilidad interpersonal en la respuesta a los medicamentos son los factores genéticos. Ante un mismo diagnóstico y tratamiento cada paciente responde de manera diferente. Esta variabilidad de la respuesta puede oscilar entre un 20% y un 70%. Terapias dirigidas y nuevos tests ayudan a mejorar no sólo el diagnóstico y tratamiento, sino que contribuyen también a un uso eficiente de los recursos sanitarios.

El Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y el Servicio de Farmacia Hospitalaria del HGUGM de Madrid, en colaboración con el Instituto Roche, celebraron el pasado 21 de noviembre una jornada científica sobre “Biomarcadores moleculares, farmacogenética y marcadores de imagen”.

Para la Dra. María Sanjurjo, Jefa del Servicio de Farmacia Hospitalaria del HGUGM, “este encuentro ha permitido no sólo conocer cuál es el presente y el futuro de la Farmacogenética, sino también las claves para modificar la organización de los hospitales ante esta nueva realidad marcada por el diagnóstico genético y molecular”. En su opinión, “la excelencia en la gestión farmacoterapéutica, aumentando la efectividad y seguridad de las terapias, pasa en estos momentos necesariamente por conocer y aplicar las evidencias científicas farmacogenéticas”.

La excelencia en la gestión farmacoterapéutica pasa en estos momentos necesariamente por conocer y aplicar las evidencias científicas farmacogenéticas



El Dr. Manuel Desco, en el centro de la imagen, fue el moderador de una innovadora mesa sobre biomarcadores de imagen, en la que participaron como ponentes los doctores Luis Carreño, Iván Peñuelas, Celso Arango y Ana María Catafau

Por su parte, El Dr. Rafael Bañares, Director Científico del IIIS del HGUGM, resaltó que, aunque actualmente el campo más activo en la aplicación de los biomarcadores es la Oncología, es indudable que en los últimos años se están abriendo numerosos campos para su utilización, como por ejemplo el área de enfermedades infecciosas. Sobre los biomarcadores de imagen, apuntó que “proporcionan un elemento de conocimiento funcional sobre lo que está ocurriendo en un lugar concreto del organismo”.

En el acto inaugural de esta reunión, clínicos y autoridades sanitarias defendieron los progresos que se están consiguiendo en Medicina Individualizada. Antonio Burgueño, Director General de Hospitales de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, apuntó que “sería una estupidez generacional volver la cabeza ante los avances en el conocimiento genético. Pero tampoco podemos pretender abordar e introducir todos al mismo tiempo, ya que corremos el riesgo de desbordar el sistema sanitario”; por ello, propuso, “ir dosificando y adecuando este conocimiento a la estrategia sanitaria actual, haciendo una introducción ordenada”.

Por su parte, el Director Gerente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Ricardo Herranz, destacó la necesidad de “impulsar la implementación de una Medicina Individualizada, ya que esto aumentará la calidad de la asistencia sanitaria”. En esta misma línea, el Director General del Instituto Roche, Jaime del Barrio, apuntó que “estamos ante la perspec-

tiva de una Medicina que nos puede ofrecer una atención sanitaria más eficaz y segura”.

Y es que, a pesar de un diagnóstico y tratamiento supuestamente acertado, tal y como resaltó la Dra. Sanjurjo, “algo más de uno de cada tres pacientes no responde adecuadamente a la terapia farmacológica prescrita”. En unos casos el tratamiento no es eficaz, en otros surgen efectos adversos inesperados y, en otras situaciones, concurren ambos problemas. Esto es debido, fundamentalmente, a la desigual respuesta de cada persona a los mismos fármacos, unas diferencias interindividuales causadas por la interacción de los fármacos con los genes y con diversos factores ambientales. Partiendo de esta realidad, según la Dra. María Sanjurjo, “la Farmacogenética podría permitir que, al menos, la mitad de las respuestas inadecuadas a los fármacos, sean previstas y evitadas”.

La aplicación de la Farmacogenética en la clínica era totalmente impensable hace algunos años, debido principalmente al déficit de conocimiento en este ámbito y a las limitaciones y coste de la tecnología existente en ese momento. Sin embargo, como reconoció el Dr. Ángel Carracedo, Director del Instituto Gallego de Medicina Genómica, “ya disponemos de la tecnología necesaria para poder efectuar este tipo de pruebas con fiabilidad, alta sensibilidad y especificidad, que permiten realizar un análisis poco costoso en un periodo de tiempo tal que no supone un retraso excesivo para el inicio del tratamiento”.

Farmacogenética y biomarcadores moleculares

En la conferencia que abrió la mesa sobre “Farmacogenética y biomarcadores moleculares”, el Dr. Miguel Ángel Piris, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), resaltó “las enormes posibilidades que ofrecen los progresos alcanzados en el diagnóstico molecular en lo que respecta a la puesta en marcha de una terapia dirigida”, siendo especialmente importante la “aportación de los anatomopatólogos en este ámbito”.

Ya como ejemplo concreto de aplicación de la Medicina Individualizada, el Dr. José Luis Calleja, Adjunto del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid), informó sobre “la disponibilidad de nuevos biomarcadores moleculares que están modificando el manejo clínico de los pacientes con hepatitis C”. De hecho, añadió, “uno de los acontecimientos más importantes que se ha registrado en los últimos años en el tratamiento de la hepatitis C es el descubrimiento de un marcador molecular, el IL28B, que es capaz de determinar precozmente de forma muy sencilla y precisa la respuesta a la terapia”. Gracias a la información que ofrece este marcador, es posible discriminar en condiciones de práctica clínica qué paciente va a tener altas posibilidades de responder al fármaco de elección y cuáles no.

Por su parte, el Dr. Miguel Martín, Jefe del Servicio de Oncología Médica del HGUGM, insistió en las ventajas que aportan los biomarcadores en el tratamiento de las enfermedades oncológicas, “jugando un importante papel en la estimación del riesgo, el cribado, el diagnóstico, el pronóstico, la predicción de respuesta y el control evolutivo del cáncer”, aunque recomendó “adoptar una metodología de validación de biomarcadores muy estricta, para evitar los muy habituales falsos positivos”. Respecto a las terapias dirigidas, comentó que “los nuevos fármacos dirigidos a dianas deben ser desarrollados de una forma más selectiva (en poblaciones específicas), y de forma paralela a los test de determinación de biomarcadores”.

Nuevas perspectivas con los marcadores de imagen

Ya en una mesa moderada por Manuel Desco, Director del Laboratorio de Imagen Médica de la Unidad de Medicina y Cirugía experimental del HGUGM, se habló sobre la evolución de los marcadores de imagen y su creciente utilización en el abordaje de enfermedades complejas.

El enorme potencial de los biomarcadores de imagen los ha convertido en uno de los campos de investigación más activos, permitiendo visualizar y medir procesos fisiológicos y biológicos a partir de modelados tridimensionales de una región de interés en un paciente concreto. En los últimos años se ha demostrado

que los biomarcadores de imagen ofrecen una información complementaria muy útil para establecer la presencia de una alteración o lesión, medir su situación biológica, definir su historia natural y progreso, estratificar las anomalías en fenotipos y evaluar los efectos de un tratamiento.

En esta jornada se prestó una atención especial a la utilidad de los marcadores de imagen molecular en la esclerosis múltiple (EM). Como expuso la Dra. Ana M^a Catafau, que preside el Barcelona Imaging Group (BIG), “la sensibilidad y reproducibilidad de las escalas clínicas utilizadas para cuantificar la discapacidad en EM es escasa. Todo ello dificulta tanto el diagnóstico clínico como la realización de ensayos clínicos para valorar la eficacia de nuevos tratamientos, y explica el énfasis en la investigación de biomarcadores que permitan un diagnóstico clínico temprano y específico de la EM, así como la predicción de la evolución y la respuesta terapéutica”.



Arriba, de izqda. a dcha. Miguel Ángel Piris, Miguel Martín, José Luis Calleja; abajo: Jaime del Barrio, María Sanjurjo, Ángel Carracedo y Rafael Bañares.

Entre los marcadores de imagen, la Resonancia Magnética (RM) ha sido el más utilizado, y ha sido incluido en el algoritmo diagnóstico de la esclerosis. Más recientemente se ha propuesto la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con radioligandos para los receptores benzodiazepínicos periféricos (PBR) como biomarcador más específico. “Estos receptores se expresan en las células de la microglía únicamente cuando están activadas, siendo marcadores específicos de neuroinflamación”, indicó la Dra. Catafau.

También en las enfermedades psiquiátricas es creciente el uso de los marcadores de imagen. Para el Dr. Celso Arango, Jefe de Sección de Psiquiatría del HGUGM y Director Científico del CIBERSAM, “el uso de biomarcadores en Neuroimagen ha demostrado que reduce la heterogeneidad de las enfermedades mentales complejas”, empleándose también con éxito para “predecir la respuesta al tratamiento, evaluar la recaída o estratificar a los pacientes y la evolución de la enfermedad”.

Otro importante grupo de enfermedades que están beneficiándose de la aplicación clínica de los marcadores de imagen son las de origen reumatológico. En concreto, el Dr. Luis Carreño, Jefe de Servicio de Reuma-

tología HGUGM, resaltó especialmente las ventajas de la ecografía (ultrasonografía) en el manejo de la artritis reumatoide. Tal y como aseguró, “se trata de una técnica accesible, sin efectos secundarios, fácilmente transportable y con un relativo bajo coste; además, ofrece imágenes en múltiples planos, una exploración dinámica en tiempo real, permite analizar todas las articulaciones periféricas en una visita, no necesita contraste, es cómoda para el paciente y facilita el control de las punciones”. También es accesible la radiografía, pero sólo posibilita la evaluación del daño estructural óseo tardío; por su parte, la resonancia magnética y la tomografía computerizada son técnicas poco aplicables en esta indicación.

Finalmente, el Dr. Iván Peñuelas, Jefe de la Unidad de Radiofarmacia Clínica de la Universidad de Navarra, efectuó algunas consideraciones sobre el diseño, síntesis, disponibilidad práctica y perspectivas futuras de los marcadores de imagen. Respecto a los marcadores PET, expuso algunos consejos prácticos para el diseño de un radiotrazador: “se debe entender la naturaleza de la diana, escoger adecuadamente el radionucleido, utilizar la química y radioquímica avanzada, valorar sus puntos fuertes y débiles (disponibilidad, sensibilidad,...), efectuar un riguroso análisis de biodisponibilidad y garantizar su seguridad en humanos”. Sobre los radiofármacos, reconoció “las dificultades que subsisten actualmente para su autorización y comercialización”; de hecho, únicamente hay cuatro comercializados en la Unión Europea: 18FDG, 18F-Colina, 18F-DOPA y 18F-fluoruro. En su opinión, el futuro en este ámbito pasa necesariamente por el desarrollo de los denominados radiofármacos teranósticos y las sondas multifuncionales.



Participantes en la sesión inaugural. De izqda. a dcha. Jaime del Barrio, Rafael Bañares, Ricardo Herranz, Antonio Burgueño y María Sanjurjo

El enorme potencial de los biomarcadores de imagen los ha convertido en uno de los campos de investigación más activos

Conclusiones y Recomendaciones del Seminario Hacia una Nueva Medicina. Consejo Genético

- La medicina genética es una nueva realidad con una base tecnológica muy avanzada y en constante evolución, que tiene **implicaciones éticas y jurídicas sobre los pacientes, sus familias, los profesionales de la salud y las políticas sanitarias.**
- El Derecho debe intervenir en su regulación de manera que se garanticen todos los derechos e intereses implicados. En España es preciso el desarrollo reglamentario de las previsiones de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB) con el objeto de asegurar el pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona (art. 1).
- El consejo genético, como proceso que debe acompañar a la implantación de la medicina genética es una prestación sanitaria. Como tal, es preciso aplicar **unos criterios mínimos en su ofrecimiento que garanticen la igualdad** entre todos los ciudadanos. Si bien debido a la estructura competencial del Estado, serán inevitables ciertas **diferencias en su prestación entre las diferentes comunidades autónomas**, es aconsejable alcanzar una mayor coordinación de las regulaciones en esta materia y, en particular, del cribado genético pre- y postnatal. En cualquier caso, las necesidades de consejo genético deberán estar planificadas y disponibles desde el momento en que se inicie el programa de cribado.
- Todos los análisis genéticos que se lleven a cabo en el contexto del diagnóstico y tratamiento de enfermedades, tanto en el ámbito público como en el privado, **deben practicarse únicamente cuando exista una indicación clínica. Los análisis genéticos que se realicen en otro contexto** (como los análisis exclusivamente de histocompatibilidad, análisis para identificación de personas en medicina forense, etc.), **así como los análisis que no ofrezcan datos con un componente hereditario** (como las mutaciones somáticas de los tumores) quedan fuera del proceso de consejo genético.
- No es adecuado que sea el propio ciudadano quien valore unilateralmente su sometimiento a un análisis genético, sin un asesoramiento sobre sus consecuencias, o que reciba los resultados de dichos análisis sin contar con ayuda para interpretarlos. Toda prueba genética debe estar asociada con un consejo genético. Para que este criterio pueda aplicarse de manera eficaz es precisa una **armonización internacional** de las normas que regulen los análisis genéticos.
- Todos los análisis genéticos que se lleven a cabo en el contexto del diagnóstico y tratamiento de enfermedades, tanto en el ámbito público como en el privado, deben practicarse en el marco de un consejo genético adecuado: **con profesionales formados y en centros acreditados para la realización de las pruebas.** En este sentido es preciso que se concrete normativamente quiénes tienen el deber de prestar y el derecho a recibir el consejo genético y las condiciones básicas que debe reunir en los distintos supuestos: diagnóstico preconcepcivo, preimplantatorio, prenatal, neonatal, pediátrico y de adultos.
- Es preciso asegurar la formación por parte de los profesionales implicados en el proceso de consejo genético en diferentes niveles: una formación básica en la **troncalidad**, teniendo en cuenta el creciente conocimiento de las implicaciones genéticas para la medicina en general, en **formación especializada y en la formación continua.** Se debe garantizar por tanto que todos los médicos conozcan aspectos básicos en genética que les permiten reconocer la necesidad de referir al paciente al servicio correspondiente.
- Es necesario tomar medidas organizativas que clarifiquen cuál es el “circuito del paciente” en el consejo genético. La incorporación del consejo genético como prestación supondrá necesariamente un impacto en la organización de los servicios sanitarios. Prueba de ello es la publicación de la Recomendación Rec(2010)11 del Consejo de Europa, *on the impact of genetics on the organisation of health care services and training of health professionals*. Según esta recomendación los Servicios de Genética (Genetic services) deben abarcar el diagnóstico clínico de enfermedades genéticas, el consejo genético y los análisis genéticos, deben procurar apoyo, cuidado y tratamiento a los pacientes y ocuparse también de sujetos sanos. Es preciso que se establezcan los mecanismos de colaboración entre todos los profesionales implicados para que el paciente reciba una atención integral y de calidad.
- El médico responsable del paciente, función que se debe designar con claridad, garantizará la transmisión de la información y el seguimiento del mismo. Por regla general será el genetista clínico quien asuma esta función, si bien en ciertos casos podrá corresponder a otro especialista. En cualquiera de estos supuestos deberá asegurarse una eficiente colaboración entre todos los servicios y profesionales implicados.
- El paciente debe recibir una información adecuada y suficiente de manera que comprenda las implicaciones personales, familiares y procreativas del análisis genético y las alternativas que se le presentarán tras conocer los resultados. Se debe informar también del grado de certeza del resultado y de las posibilidades de errores. Cumplir con estas previsiones es fundamental para no incurrir en eventuales responsabilidades jurídicas.
- La información sobre las implicaciones de los resultados del análisis se transmitirá de forma clara y objetiva, ofreciendo al mismo tiempo orientación que sirva de ayuda para la toma de decisiones sin tratar de imponer el criterio de quien presta el consejo y respetando en todo caso el de la persona que lo recibe. El paciente debe estar en condiciones de distinguir entre la información de carácter técnico y aquella otra dirigida a ayudarlo y orientarlo en la toma de sus decisiones.
- En el caso concreto del diagnóstico antenatal debe clarificarse el contenido específico de la información que se debe recibir antes y después del análisis, así como a quién se debe informar. En el Derecho español existe una amplia permisividad para incorporar los avances de la técnica en la prevención y tratamiento de las enfermedades genéticas. Estas previsiones normativas deberán ser compatibles con valores constitucionales tales como el de la protección de la vida humana en formación, la protección integral de los hijos y la asistencia de todo orden por sus padres, deberes que cobran mayor relevancia en la sociedad tecnológica de nuestros días.
- En consejo genético la información que se obtiene puede tener implicaciones para la familia del paciente. En la medida en que así sea, el médico responsable recordará a su paciente la conveniencia de transmitir dicha información a los familiares,



Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano

haciéndolo constar en la historia clínica a los efectos que procedan. Aunque el profesional tiene el deber de secreto, podría estar justificada su ruptura en casos excepcionales, cuando se trate de una enfermedad grave cuyo conocimiento permita adoptar medidas preventivas o terapéuticas y el paciente se niegue a transmitir la información pertinente a los familiares. Se deberá tener en cuenta el mecanismo concreto de la herencia y llegar a los familiares hasta un nivel de parentesco razonable que podría situarse en el segundo grado de consanguinidad. Esta posibilidad no supone un deber para el personal sanitario.

- Los datos genéticos se deben incluir en la historia clínica de manera que los profesionales sanitarios puedan acceder a los mismos para prestar asistencia a los pacientes. Se deben analizar las posibilidades que ofrece la historia clínica electrónica y evaluar la oportunidad de establecer niveles de acceso en el caso de determinada información clínica. El acceso por parte de los familiares o de los profesionales sanitarios a los datos del paciente fallecido o el análisis de sus muestras, debe seguir el procedimiento previsto para el acceso a la historia clínica de familiares en general.
- Es recomendable que las Administraciones sanitarias emprendan campañas informativas para que los ciudadanos tomen conciencia de las ventajas que supone esta prestación y de los derechos y obligaciones que acarrea.
- Las asociaciones de pacientes desempeñan una labor fundamental de apoyo para los individuos y las familias, sobre todo en el ámbito de las enfermedades raras. Debe potenciarse su actividad y presencia pública. Se contará con ellas a la hora de definir la información que se deba transmitir en el consejo genético, y el modo de hacerlo.

Este documento ha sido redactado por las personas que participaron en el Seminario: Vicente Bellver, Alfonso Delgado, Ana Díaz Martínez, Carmen Isolina Egea, Aitziber Emaldi, Marta Enciso, Ana Isabel Gómez, Susana López Altuna, Susi Marcos, Pilar Nicolás (que actuó como ponente del texto), Teresa Pampols, Mercedes Puente, Carlos María Romeo Casabona, Sergio Romeo, Isabel Tejada y Jaime Vidal.

Bilbao, 9 de diciembre de 2011.

Un curso innovador en Farmacogenética

CURSO

FARMACOGENÉTICA
EN LA ASISTENCIA
SANITARIA.
DESARROLLO
DE LA
MEDICINA PERSONALIZADA

21 de Noviembre Mañana Aula Magna. Pabellón Docente.
21 de Noviembre Tarde Servicio de Farmacia.
22-23 de Noviembre Aula 1 planta baja Edificio Materno Infantil.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Organización y Coordinación:
• Dr. María Sanjurjo Sáez
Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

• Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen de Las Nieves

Logos: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, iPharma, Consejo de Salud Hospital Universitario Virgen de Las Nieves

Durante tres días, y desarrollado con un formato eminentemente práctico y didáctico, se ha llevado a cabo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid una de las experiencias de formación más innovadoras de los últimos años en el ámbito de la Farmacogenética en nuestro país.

Organizado conjuntamente por los Servicios de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de Las Nieves (Granada) y del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), con el apoyo del Instituto Roche, el curso sobre “Farmacogenética en la asistencia sanitaria y desarrollo de la Medicina Individualizada (MI)” ha reunido a un grupo restringido de participantes que, en base a talleres de trabajo y la exposición de casos clínicos, ha tratado de avanzar en la implantación de los progresos farmacogenéticos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Este encuentro ha tenido también la peculiaridad de otorgar un protagonismo especial a las técnicas bioinformáticas y los biomarcadores.

Como indica la Dra. María Sanjurjo, co-coordinadora de este encuentro y Jefa del Servicio de Farmacia Hospitalaria del HGUGM, “hemos intercambiado experiencias y opiniones sobre casos clínicos concretos en los que estamos empleando los nuevos conocimientos farmacogenéticos”. A su juicio, “esta manera de enfocar la formación nos aporta importantes beneficios, puesto que aprendemos de los errores, aciertos y, en definitiva, de la experiencia de otros profesionales”.

Para el Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández, co-coordinador del curso y que lidera el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de Las Nieves, “hemos logrado aportar a los profesionales de los hospitales herramientas de apoyo a la predicción de respuesta a fármacos mediante una metodología basada en casos clínicos y compartiendo experiencias exitosas”.

La cita también ha servido para testar el grado de implementación de los recursos farmacogenéticos en los hospitales españoles. “La implantación está siendo gradual y dispar”, reconoce el Dr. Calleja, quien ha resaltado “la necesidad de trabajar coordinadamente y que las experiencias de unos hospitales se compartan y sirvan de ejemplo para otros”. En su opinión, “en estos momentos de dificultades económicas, el esfuerzo por seleccionar a los pacientes adecuados para recibir un determinado tratamiento puede permitirnos reducir costes de tratamientos inefectivos y reacciones adversas que suponen mucho consumo de recursos para ser resueltas”; por ello, la Dra. Sanjurjo ha demandado “una mayor implantación en el ámbito asistencial y rutinario de aquellos biomarcadores que estén validados, centrándonos preferentemente en aquellos medicamentos que por su impacto clínico, social y económico suponen un mayor beneficio para el paciente y el sistema”.

El curso se ha clausurado con una conferencia de Jaime del Barrio, Director General del Instituto Roche, quien ha destacado que “hoy ya existe evidencia científica, clínica y de coste-efectividad que justifica la inclusión progresiva de la Medicina Individualizada en el Sistema Nacional de Salud”. Tal y como ha indicado, “los imparables y satisfactorios progresos que se están logrando en el ámbito de la investigación básica, así como su cada vez más eficaz y rápida traslación a la práctica clínica asistencial, aportan innovaciones que, a pesar de suponer un incremento inicial de los costes sanitarios, se acompañarán de importantes beneficios sociosanitarios y económicos a medio y largo plazo”; y es que, según el máximo responsable del Instituto Roche, “los beneficios de la MI para el sistema sanitario alcanzan tanto a los pacientes, como a los clínicos y a los financiadores y gestores”.

investigación

¿Para qué sirve el genoma no-codificante?

por José Luis Gómez Skarmeta*

En los genomas de vertebrados sólo el 5% del ADN se corresponde con secuencias que codifican proteínas. ¿Cuál es la función del 95% del ADN no-codificante restante? Parte de este ADN contiene secuencias cis-reguladoras que controlan cuándo, cuánto y dónde un gen se va a transcribir. A pesar de la evidencias cada vez mayor de la función fundamental del ADN cis-regulador en el desarrollo, la evolución y las enfermedades humanas, tenemos aún un gran problema: mientras que el código de las secuencias codificantes de las proteínas se conoce, el lenguaje del ADN regulador es en gran medida desconocido. Esto impide la identificación de las regiones reguladoras en los genomas secuenciados. Por lo tanto, una vez que las secuencias de los genomas están disponibles, uno de los mayores objetivos para los próximos años es el identificar, caracterizar y descifrar el ADN regulador en el mar de ADN no-codificante.

■ Conceptos

El genoma humano contiene unos 30.000 genes. Se consideran genes las regiones del genoma que codifican para proteínas, esto es, las regiones que se transcriben para generar ARN mensajeros que luego se traducen en proteínas en los ribosomas. De media, los genes tienen un tamaño de 3.000 nucleótidos o bases. Teniendo en cuenta que el total del genoma asciende a 3.164,7 millones de bases, la suma de todos los genes supone sólo un 2% del genoma. Por tanto, el 98% del genoma humano es ADN no-codificante, o lo que es lo mismo, no contiene información relevante para la síntesis de proteínas.

En su gran mayoría, se desconoce la función del ADN no-codificante, aunque se sabe que en él se localiza el ADN regulador. Éste consiste en regiones del ADN (también llamadas regiones reguladoras) que controlan cuánto, cuándo y dónde se produce el proceso de transcripción de un gen. Este control de la transcripción o, lo que es lo mismo, de la expresión génica, llevado a cabo por las regiones reguladoras es fundamental para la diferenciación celular. Así, a pesar de que todas las células de un individuo contengan el mismo genoma, lo que hace que un tipo celular sea distinto de otro es el conjunto específico de genes activos que se expresan en cada célula. Para ello, en cada tipo celular se transcribe sólo una fracción de esos 30.000 genes. De este modo, tipos celulares muy distintos como, por ejemplo, una célula del páncreas y otra del corazón, activan un subconjunto altamente especializado de genes y en gran medida diferente entre ambas células y del de otros tipos celulares.

A pesar del papel fundamental del ADN regulador en el control de la expresión génica, su identificación

en el genoma es extremadamente difícil. El principal motivo es que su código o lenguaje es desconocido. Esto contrasta con las regiones codificantes cuyo código genético es perfectamente conocido (por ejemplo ATG codifica para el aminoácido metionina), gracias en parte al trabajo del premio Nobel Severo Ochoa que ayudó a descifrarlo, hace ya más de cuatro décadas. De hecho, la estimación actual sobre el número de genes en el genoma de humano de 30.000, se basa en parte en la capacidad de predecir la existencia de genes basándose en dicho código genético. Esto es imposible para las regiones reguladoras, lo que hace difícil actualmente predecir dónde se localizan esas regiones en el genoma y cuál es la información que contienen.

Una región reguladora está formada por un fragmento de ADN no-codificante de tamaño variable (entre unas pocas bases y cientos de ellas) al que se unen, dependiendo del tamaño, unos pocos o un gran número de factores de transcripción. En los casos en que la unión de dichos factores a la región reguladora favorece la transcripción de un gen, se le denomina potenciador o enhancer. Si por el contrario la impide, a la región reguladora se le denomina silenciador o silenciador.

Los genes contienen regiones de ADN llamadas promotores, que controlan el inicio de la transcripción, ya que son los lugares donde se une la ARN polimerasa para iniciar la transcripción. Las regiones reguladoras modulan la expresión génica interactuando con los promotores de los genes. Así, los enhancers o los silenciadores potencian o previenen el reclutamiento de la ARN polimerasa al promotor de un gen, favoreciendo o bloqueando la transcripción génica. A las regiones reguladoras se les denomina elementos en cis (o cis-reguladores) ya que están en la misma cadena de ADN que los genes. A los factores de transcripción que se unen a los elementos cis-reguladores se les denomina reguladores en trans. Así, la configuración-cis de un gen consiste en el conjunto de regiones reguladoras que operan sobre él.

Un aspecto característico de las regiones reguladoras es su modularidad. En general, cada región reguladora controla la expresión de un gen en un reducido número de tejidos u órganos. Por tanto, genes que se expresan en muchos tejidos y órganos, y en distintos momentos del desarrollo embrionario, contienen múltiples elementos cis-reguladores. Cada uno de ellos es un módulo independiente para controlar la expresión en unos pocos territorios. De esta forma, los genes con patrones de expresión sencillos (un tejido muy definido o simplemente en todas las células del organismo) suelen tener muy pocos elementos reguladores y localizados en regiones próximas al pro-



motor. Por el contrario, los genes con patrones de expresión complejos contienen muchos elementos cis-reguladores dispersos a lo largo del ADN no-codificante tanto en la vecindad del gen como a distancias de hasta cientos de kilobases. A estos elementos cis-reguladores localizados en regiones genómicas lejanas del promotor se les denomina elementos distales. En muchos casos, este tipo de genes (a menudo implicados en el desarrollo temprano del embrión), están flanqueados por grandes regiones de ADN no-codificantes en las cuales no reside ningún otro gen. Estas regiones también conocidas como desiertos génicos están plagadas de regiones cis-reguladoras esenciales para controlar la expresión del gen en múltiples tejidos y en distintos momentos.

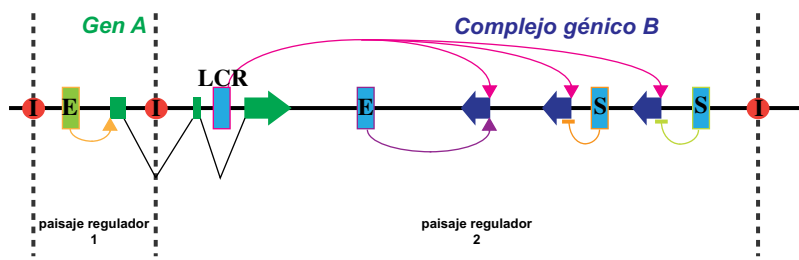
■ Si las regiones reguladoras se localizan en zonas intergénicas ¿cómo se organiza el genoma para que unas regiones actúen sobre un determinado gen y no sobre el vecino?

Para ello existen las regiones reguladoras denominadas aisladores. Estas tienen dos funciones, la de prevenir que un enhancer actúe sobre un promotor cuando el aislador se localiza entre estos dos elementos y la de impedir la expansión de la heterocromatina sobre un locus determinado, y con ello el silenciamiento de su expresión.

Los aisladores son, por tanto, elementos esenciales del genoma para generar compartimentos con entornos reguladores diferentes para genes vecinos. De esta forma, dos genes contiguos en el genoma, si están separados por aisladores, pueden estar bajo la influencia de un conjunto de elementos cis-reguladores totalmente diferentes, o como se dice en la jerga genómica, estos genes “ven” paisajes reguladores diferentes.

■ ¿Cómo se pueden identificar los elementos cis-reguladores en el genoma?

Actualmente, la forma de identificar regiones cis-reguladoras es a través de una combinación de análisis bioinformáticos, estudios funcionales utilizando técnicas de transgénesis en diferentes animales modelo, utilización de marcas epigenéticas determinadas y la identificación de sitios de unión de factores de transcripción a nivel genómico en distintos modelos animales. Así, utilizando herramientas bioinformáticas para comparar los genomas de distintos vertebrados secuenciados, se ha podido observar la presencia de una gran cantidad de regiones no-codificantes altamente conservadas presentes en los genomas de vertebrados. La gran mayoría de estas regiones flanquean genes implicados en generación de patrones morfológicos durante el desarrollo embrionario y funcio-



En esta figura se representan un gen A (verde oscuro) y un complejo génico B de tres genes (flechas azules oscuras) contiguos en el genoma. Los puntos rojos representan aisladores (Insulators, I) mientras que los rectángulos son regiones reguladoras. El rectángulo verde es un enhancer (E) del gen A, mientras que los rectángulos azules claros son regiones reguladoras de los genes del complejo B (E, enhancer; S, silencers). Los distintos colores encuadrando los diferentes elementos reguladores representan su actividad en diferentes tipos celulares. Los aisladores generan dos paisajes reguladores distintos, uno pequeño entorno al promotor del gen A donde se encuentra el elemento regulador asociado a este gen, y el otro abarcando desde el primer intrón del gen A hasta el final del complejo B y que contiene el resto de elementos reguladores en azul claro. El elemento regulador encuadrado en rosa y localizado en el segundo intrón del gen A activa a larga distancia a los tres genes del complejo A y por ello se denomina Locus Control Region (LCR). El aislador (I) en el primer intrón del gen A impide que este LCR active también a este gen. El elemento regulador entre el gen A y el complejo génico B es un enhancer (E) específico del primer gen A del complejo, mientras que los otros dos elementos reguladores de la derecha son silencers (S) específicos para cada uno de los dos otros genes restantes.

nan como enhancers en ensayos de transgénesis en animales modelo.

Una importante iniciativa en curso para identificar todos los elementos funcionales en la secuencia del genoma humano es el proyecto ENCODE (Enciclopedia de Elementos de ADN), iniciado por el National Human Genome Research Institute (NHGRI). Este proyecto utiliza ensayos de inmunoprecipitación de cromatina seguida de secuenciación de alto rendimiento (Chip-seq), para identificar en la totalidad del genoma sitios de unión de diferentes factores de transcripción, diferentes modificaciones de histonas (marcas epigenéticas), sitios hipersensibles a DNAsaI, etc. A partir de estos y otros estudios, se ha demostrado que diferentes marcas epigenéticas pueden ayudar a identificar elementos enhancers del genoma]. Así, la trimetilación de la histona H3 en la Lisina 4 (H3K4me3) esta asociada a promotores activos, mientras que la monometilación del mismo residuo (H3K4me1) está asociada a promotores y a enhancers. Más aún, de éstos, los activos se detectan por una acetilación adicional de la misma histona en la Lisina 27 (H3K27ac). Esta combinación de marcas (H3K4me1, H3H27ac) junto con o la unión de la acetil-transferasa p300 responsable de la acetilación en K27, ha permitido la predicción eficiente de enhancers activos en el desarrollo temprano de ratones y humanos. La realización de este tipo de estudios en determinados tejidos o momentos del desarrollo, acoplado ensayos genómicos de Chip-seq de factores de transcripción esenciales para determinados procesos biológicos, la comparación de secuencias del genoma, y el análisis funcional de potenciales elementos cis-reguladores y de sus genes dianas, permiten identificar eficientemente distintos elementos cis-reguladores del genoma.

■ Regiones reguladoras y enfermedades

La regulación de los genes no sólo es crucial para el desarrollo, sino también es esencial para el control de la fisiología de las células en los organismos adultos. Por lo tanto, no es sorprendente que en una fracción importante de los numerosos estudios de asociación de enfermedades a regiones del genoma que se están publicando en los últimos años, las lesiones asociadas a dichas enfermedades genéticas humanas se localicen en el ADN no codificante. En muchos de estos casos, dichas lesiones afectarán regiones reguladoras esencia-

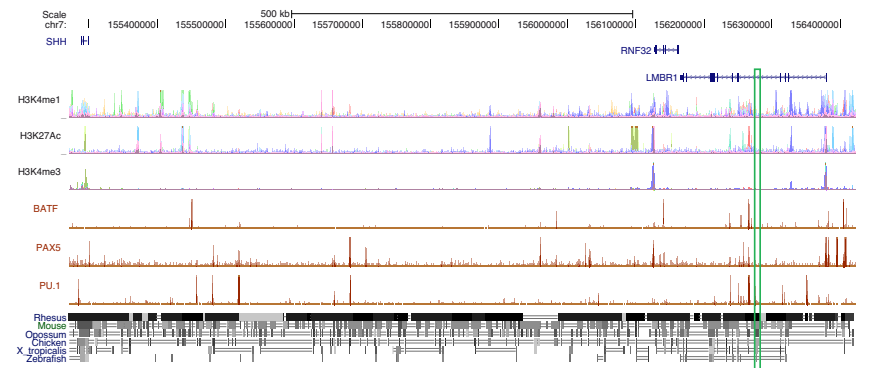
les para controlar correctamente genes diana situados en la vecindad de estas zonas del genoma. Cuando esto ocurre, el tejido, el tiempo o la cantidad en que se produce el ARNm del gen diana, y por lo tanto la proteína, es anormal, causando una predisposición a padecer una enfermedad o directamente una enfermedad, dependiendo del gen y la lesión asociada.

Un caso muy bien documentado de una enfermedad genética en humanos asociada a una mutación en un enhancer que además está localizado en una región no-codificante altamente conservada, es la sinpolidactilia. En esta enfermedad el gen afectado es Sonic Hedgehog (SHH). Así, un elemento regulador localizado dentro de un intrón del gen *Lmbr1*, a una megabase de distancia del transcrito de *Shh*, es necesario para activar la expresión de *Shh* en la extremidad en desarrollo en el ratón. La eliminación de esta región por recombinación homóloga en el ratón suprime la expresión de *Shh* en el primordio de pata lo que impide el correcto desarrollo de las extremidades. En humanos y en ratón, mutaciones puntuales en dicho elemento regulador modifican su actividad causando polidactilia.

El número de enfermedades en humanos causada por mutaciones en regiones cis-reguladoras se ha incrementado exponencialmente en los últimos años de forma que hoy se puede considerar que un importante porcentaje de las enfermedades humanas se deben a alteraciones en el ADN no-codificante.

■ Regiones reguladoras y evolución

La gran mayoría de las proteínas codificadas por estos genes en vertebrados están altamente conservadas en todas las especies ¿Cómo ha surgido entonces la diversidad morfológica durante la evolución? Actualmente, la teoría genética de la evolución morfológica propone que las variaciones morfológicas entre especies se deben, en gran medida, a alteración en la expresión de genes funcionalmente conservados. Estos cambios se producen a través de mutaciones en las secuencias cis-reguladoras, tanto de genes reguladores del desarrollo con funciones pleiotrópicas, como de sus genes diana en las redes génicas en las que participan. Así, el plan corporal común a todos los vertebrados, que se manifiesta durante las etapas tempranas del desarrollo, sería el resultado de una expresión similar de los genes reguladores del desarrollo que operan du-



Vista de una región de 1,15 megabases del genoma humano, donde se localiza el gen SHH, utilizando un visualizador de genomas UCSC Genome Browser. En esta región se visualiza las posiciones de distintas marcas epigenéticas características de enhancers (H2K4me1 y H3K27ac), de promotores activos (H3K4me3) y los sitios de unión de tres factores de transcripción (BAFT, PAX5 y PU.1) obtenidas en diferentes líneas celulares por el consorcio ENCODE. Abajo se muestra las regiones cuyas secuencias están conservadas evolutivamente en diferentes especies. En verde esta encuadrado la region no-codificante conservada en todos los vertebrados que contiene el enhancer que activa la expresión de *Shh* en el primordio de pata y que está mutado en pacientes con sinpolidactilia. Nótese que este enhancer se encuentra a 1 megabase de distancia de su gen diana.

rante esta fase embrionaria. Una vez especificado este plan corporal, en estadios más tardíos del desarrollo, las diferencias en la expresión del mismo conjunto de genes reguladores generaría los diversos cambios morfológicos que se observan entre las especies dentro del linaje de los vertebrados. Por lo tanto, la evolución es en gran medida la historia de la evolución de la regulación de la expresión génica durante el desarrollo.

■ Conclusión

En resumen, nuestro conocimiento del genoma humano es hoy en día muy reducido, y en la próxima década gran parte del esfuerzo se dedicará a descifrar el significado de este 95% del ADN no-codificante. Esto nos permitirá poder identificar y comprender las funciones de las distintas regiones reguladoras asociadas a los distintos genes y con ello estudiar el efecto que tienen la infinidad de mutaciones existentes en el ADN no-codificante en las enfermedades, en el desarrollo embrionario y en la evolución.

* *Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, CSIC-Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.*

Referencias

- Carroll, S.B. (2008). Evo-devo and an expanding evolutionary synthesis: a genetic theory of morphological evolution. *Cell* 134, 25-36.
- Haeussler, M., and Joly, J.S. (2011). When needles look like hay: how to find tissue-specific enhancers in model organism genomes. *Dev Biol* 350, 239-254.
- Nica, A.C., and Dermitzakis, E.T. (2008). Using gene expression to investigate the genetic basis of complex disorders. *Hum Mol Genet* 17, R129-134.
- Phillips, J.E., and Corces, V.G. (2009). CTCF: master weaver of the genome. *Cell* 137, 1194-1211.
- Sakabe, N.J., and Nobrega, M.A. (2010). Genome-wide maps of transcription regulatory elements. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2, 422-437.
- Visel, A., Bristow, J., and Pennacchio, L.A. (2007). Enhancer identification through comparative genomics. *Semin Cell Dev Biol* 18, 140-152.
- Visel, A., Rubin, E.M., and Pennacchio, L.A. (2009). Genomic views of distant-acting enhancers. *Nature* 461, 199-205.

Algunas web de referencia

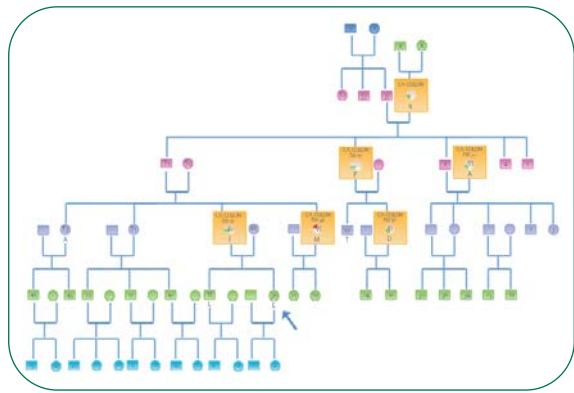
- Proyecto Encode : <http://genome.ucsc.edu/ENCODE/>
- UCSC Genome Browser: <http://genome.ucsc.edu/>

Tanto desde la web del Instituto Roche (www.institutoroche.es) como desde el MDI Campus, o directamente a través de www.geneticaycancer.es, se puede acceder a las incorporaciones que se han llevado a cabo en los últimos meses al portal online de Genética y Predisposición al Cáncer.

■ Aprender de la experiencia

Por su novedad y trascendencia destaca principalmente la inclusión de un apartado de casos clínicos, cuyo objetivo principal es aportar lecciones aprendidas, resumiendo algunos aspectos esenciales que pueden ser especialmente prácticos y necesarios para asimilar maniobras o estrategias que han documentado su éxito en la práctica clínica.

La sección, que se irá enriqueciendo con nuevos casos aportados por profesionales de reconocido prestigio y con situaciones clínicas relevantes, se pone en marcha con un paciente de Síndrome de Lynch, presentado por la Dra. Carmen Guillén Ponce, de la Unidad de Cáncer Familiar del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).



La exposición del caso presenta una estructura argumental que pretende mantenerse en todos los que se irán incluyendo periódicamente, con una introducción breve y descriptiva de la situación clínica, un repaso de las acciones realizadas y culminando con un resumen y una enumeración de las lecciones aprendidas y mensajes clave que deben servir para solventar satisfactoriamente otros eventos similares. Además, se ofrece una selección bibliográfica que puede ayudar a completar y ampliar información sobre el trastorno abordado.

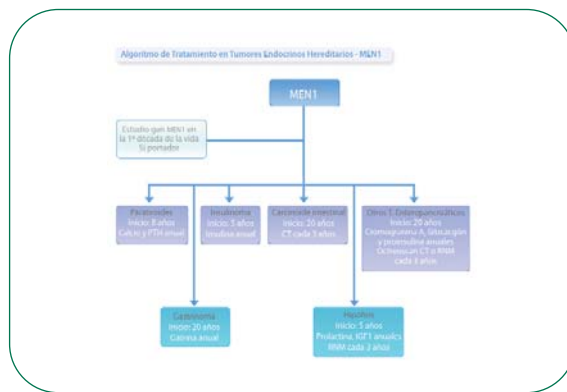
■ Guiando el abordaje del cáncer hereditario

También se puede acceder a una nueva guía de manejo clínico, que se une a otras ya colgadas en la web (sobre cáncer de mama y ovario, y también sobre cáncer colorrectal). En este caso, se han sintetizado en un visual y manejable árbol de decisión (que puede ser descargado por el internauta) los pasos imprescindibles que deben seguirse para afrontar el cáncer hereditario endocrino; concretamente, se ha establecido un algoritmo de tratamiento para tumores endocrinos hereditarios tipo MEN 1 y otro para los tumores tipo MEN 2.

Se ha incorporado una nueva sección de casos clínicos, además de otras iniciativas formativas de interés

Lo más nuevo en Genética y Cáncer en un solo clic

Manteniéndose fiel a su filosofía de ofrecer nuevas herramientas de formación y facilitar la actualización de información en el ámbito de la Genética y el Cáncer, el Instituto Roche, a través del MDI Campus (www.mdicampus.com), pone a disposición de los usuarios de esta plataforma nuevos recursos para facilitar la adquisición de conocimientos y habilidades en el manejo del cáncer hereditario.



Para el Dr. Pedro Pérez Segura, del Servicio de Oncología Médica del Hospital San Carlos (Madrid) y que es co-responsable de esta Sección de Guías de Manejo Clínico, “no cabe duda que este tipo de información, esquematizada en forma de algoritmos de tratamiento, resulta tremendamente útil en la práctica clínica”. A su juicio, “no sólo facilita la comprensión global de los pasos a seguir, sino que también ofrece una información contrastada de rápido acceso para el profesional que, de un sólo vistazo, podrá saber cómo debe manejarse un paciente con un determinado síndrome y con determinadas mutaciones”.

■ Enfermería en la consulta de cáncer familiar

En la serie de conferencias virtuales, recientemente se ha incorporado un nuevo tema, que profundiza en el papel de la Enfermería en la consulta de Cáncer Familiar. Con el apoyo gráfico de diapositivas y de una explicación en audio, se exponen habilidades y competencias enfermeras en consejo genético en cáncer de la mano de Mónica Salinas y Silvia Iglesias, del ICO.



Habilidades y competencias enfermeras en consejo genético en cáncer

Monica Salinas.
Instituto Catalán de Oncología (ICO).
Silvia Iglesias.
Instituto Catalán de Oncología (ICO).

Como tesis principal, se resalta que el asesoramiento genético precisa de un profesional con unas características específicas, que domine los conocimientos clínicos sobre la enfermedad y su cuidado, los aspectos genéticos y sus medidas de prevención, así como tener habilidades para transmitir estos conocimientos (adecuándolos al nivel de cada individuo y familia); en este contexto, se defiende que los profesionales de Enfermería reúnen el perfil más ajustado para llevar a cabo este proceso de consejo genético en cáncer.

■ Más novedades

También sobresaliente y novedoso es el artículo que se publica de Enrique Lastra sobre la organización de las Unidades de Consejo Genético. El experto de la Sección de Oncología Médica (Unidad de Consejo Genético) del Hospital General Yagüe (Burgos), resume de forma exhaustiva algunos aspectos esenciales de la organización y los recursos de las Unidades de Consejo Genético en cáncer hereditario. Además de subrayar la composición, distribución y coordinación con otros niveles asistenciales, disecciona los recursos humanos y materiales, así como los controles de calidad, que se exigen para un buen funcionamiento de estas Unidades.

Finalmente, como otra novedad de interés, destaca la charla que presenta Pilar Nicolás, de la Cátedra Interuniversitaria de Derecho y Genoma Humano de la Universidad de Deusto (Bilbao), apuntando algunas reflexiones básicas sobre un régimen jurídico adecuado en diagnóstico genético.

Se ha incluido un apartado de casos clínicos, donde se sintetizan las principales lecciones aprendidas con cada paciente

7ª Reunión Internacional sobre Investigación Traslacional y Medicina Individualizada

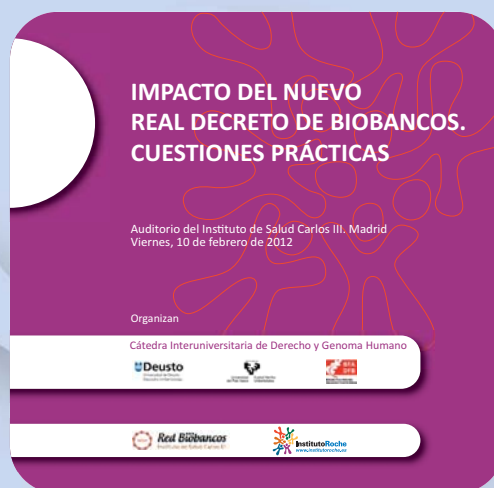
Aula Magna de la Fundación Jiménez Díaz. Madrid

El día 2 de febrero de 2012 el Instituto de Investigación Sanitaria de la FJD organiza con la colaboración del Instituto Roche esta reunión centrada en la investigación traslacional, y que este año se estructura en tres simposios paralelos: Alzheimer, Cáncer Colorrectal y Síndrome de Talla Baja, y que contará con la Conferencia Magistral del Profesor Bruno Dubois: *Alzheimer's disease, today: new diagnostic criteria, from biology*. Acceso a programa e inscripciones: www.institutoroche.es



Impacto del Nuevo Decreto de Biobancos. Cuestiones Prácticas

El próximo día 10 de febrero de 2012 se celebra esta Jornada cuyos objetivos son dar a conocer las implicaciones prácticas del Nuevo Real Decreto de Biobancos. La Jornada tendrá lugar en el Auditorio del Instituto de Salud Carlos III y está organizada por la Cátedra de Derecho y Genoma Humano y el Instituto Roche, con el apoyo de la Red Nacional de Biobancos. Acceso a programa e inscripciones: www.institutoroche.es



Monografía: Aspectos fundamentales del Citocromo P450



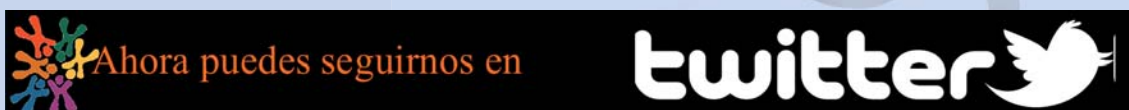
Fundación Tejerina Colección Docencia Universitaria, Serie de Ciencias Biomédicas

Los avances en el conocimiento sobre el metabolismo de fármacos, especialmente en fase I, ponen en evidencia la gran importancia que adquiere el mejor conocimiento de la intervención del CYP-450, sus diferentes familias y subfamilias, así como los polimorfismos asociados para nuevas y futuras aplicaciones de uso clínico. Acceso a la monografía: www.institutoroche.es

Nuevas guidelines en la utilización clínica de biomarcadores en cáncer de pulmón

En la actualidad, la presencia de mutaciones de EGFR puede considerarse crucial en un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Cuando estas mutaciones EGFR están presentes...

www.oncobyg.com



Entrevista a Miguel Martín
Biomarcadores moleculares



Entrevista a Rafael Bañares Cañizares
Biomarcadores moleculares



Entrevista a Miguel Ángel Piris
Medicina individualizada



Entrevista a María Sanjurjo
Farmacogenética en medicina individualizada



Campus virtual de Medicina Individualizada

www.mdicampus.com

Un entorno virtual de formación
en Medicina Individualizada para el
mundo de habla hispana

Recursos y contenidos formativos en MDI Campus:



- Entrevistas con líderes de opinión sobre temas de vanguardia en la Medicina Individualizada.
- Cursos online sobre áreas específicas de la Medicina Individualizada dirigidos a clínicos, investigadores y otros profesionales del entorno biomédico y sanitario
- Vídeos formativos, prácticas de laboratorio. Acceso a publicaciones y biblioteca MDI Campus



Proyectos MDI Campus:



- Su objetivo es promover un tratamiento más individualizado de los pacientes oncológicos, mediante la aplicación clínica de biomarcadores.



- Todo sobre el cáncer hereditario, el consejo genético y las bases genéticas del cáncer: conferencias virtuales, guías clínicas, área molecular, aspectos legales...



- Una plataforma orientada a la formación de los profesionales en la determinación de marcadores moleculares y dianas terapéuticas; microscopía virtual, protocolos, bibliografía comentada...



MDICampus