



Informes Anticipando

MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA



**Observatorio
de Tendencias**

DE **MEDICINA
PERSONALIZADA
DE PRECISIÓN**



Informe Anticipando coordinado por:

Julián Nevado Blanco

Responsable de la sección de Genómica Estructural y Funcional y Responsable de Calidad del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)- IdiPaz del Hospital Universitario La Paz.



Expertos colaboradores:

Joaquín Arribas López

Profesor de Investigación ICREA, Director Científico del Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC) y Director de Investigación Preclínica del Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO).

Luis Alberto Pérez Jurado

Catedrático de Genética en el Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universitat Pompeu Fabra de Barcelona, Coordinador del grupo de investigación en de Genética del Programa de Neurociencias del Instituto de Investigación Hospital del Mar (IMIM) de Barcelona, integrante del Comité de Dirección del Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

Jair Antonio Tenorio Castaño

Investigador asociado y Genetista molecular Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) – IdiPaz del Hospital Universitario La Paz e Investigador adscrito del CIBERER.

José Martínez Olmos

Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Senador por Granada y Portavoz de Sanidad del Grupo Parlamentario Socialista en el Senado.



Comité Asesor Observatorio de Tendencias de Medicina Personalizada de Precisión:

Joaquín Arenas

Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (I+12).

Ángel Carracedo

Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Coordinador del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-IdiPaz del Hospital Universitario La Paz y Director científico del CIBERER.

PRESENTACIÓN.....	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN.....	9
Medicina Preventiva Personalizada	9
Aportaciones de la Genómica y otras tecnologías a esta área de la Medicina	9
IMPPLICACIÓN EN SALUD Y ENFERMEDAD.....	12
Posibles aplicaciones de la Medicina Preventiva Personalizada en los estados de salud: Prevención Primaria	12
Posibles aplicaciones de la Medicina Preventiva Personalizada en los estados de enfermedad: Prevención Secundaria.....	16
Papel de la Medicina Preventiva Personalizada en la Sociedad del futuro	18
RETOS.....	20
Retos formativos, educativos y de difusión	20
Retos para la implantación de estrategias preventivas basadas en la Medicina Preventiva Personalizada	20
Retos éticos y legales	21
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN LA APLICACIÓN DE LA MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA.....	22
Bibliografía	24

MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de tendencias de Medicina Personalizada de Precisión (MPP) promovido por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común del conocimiento, así como a la difusión de los avances que se producen en la evolución de la MPP para colaborar a traer al presente la medicina del futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el **Dr. Ángel Carracedo**, el **Dr. Joaquín Arenas** y el **Dr. Pablo Lapunzina**. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre la Medicina Preventiva Personalizada y sus implicaciones en la Medicina Personalizada de Precisión está coordinado por el **Dr. Julián Nevado** y en su elaboración también han participado como expertos el **Dr. Joaquín Arribas**, el **Dr. Luis Alberto Pérez Jurado**, el **Dr. Jair Antonio Tenorio** y **D. José Martínez Olmos**.

El **Dr. Julián Nevado** es el Responsable de Genómica Estructural y Funcional y Responsable de Calidad del INGEMM (Instituto de Genética Médica y Molecular) del Hospital Universitario la Paz de Madrid. Como tal, es el responsable de la implementación de las nuevas tecnologías genómicas en la rutina asistencial; microarrays, NGS, etc. El Dr. Nevado como investigador de IdiPaz y CIBERER participa como investigador principal e Investigador Colaborador en distintos proyectos con financiación tanto pública como privada en relación con distintas asociaciones de pacientes con enfermedades raras analizando posibles relaciones fenotipo/genotipo.

La actividad investigadora del **Dr. Joaquín Arribas**, experto en el campo de la Oncología, se centra en el estudio de los mecanismos moleculares del cáncer de mama.

En el campo de la investigación preclínica, programa que dirige en el VHIO, y concretamente desde su Grupo de Factores de Crecimiento siguen caracterizando el subtipo de cáncer de mama conocido como HER2. Estas investigaciones reciben apoyo a través de subvenciones competitivas internacionales y nacionales. Ejemplos de ellos son diversos proyectos, cuyos resultados se esperan a lo largo de 2019, en los que participa como investigador principal. Algunos de estos proyectos son: “Clinical impact of intratumor heterogeneity in metastatic breast cancer” financiado por la Comisión Europea, el proyecto “Immunotherapy against p95HER2 positive breast cancer” financiado a través del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), el proyecto “Novel therapies against HER2-positive breast tumors: targeting oncogene-induced senescence and the immune system” financiado por de la Fundación de Investigación en Cáncer de Mama (BCRF) o el proyecto “Immunotherapy Against HER2-positive Breast and Gastric Cancers” del Instituto de Salud Carlos III.

El **Dr. Luis Alberto Pérez Jurado** centra gran parte de su actividad clínica e investigadora en el campo de las Enfermedades Raras (EE. RR.), siendo miembro del Comité de Dirección del CIBERER y jefe del Grupo CB06/07/0087. En el CIBERER y también en Cataluña coordina dos Programas paralelos para casos clínicos de Enfermedades Raras todavía sin diagnóstico (ENoD y UR-DCat), mediante un abordaje diagnóstico multidisciplinar de casos clínicos complejos. El objetivo principal de dichos programas es contribuir a la resolución del diagnóstico preciso de casos clínicos de EE. RR. no resueltos ofreciendo orientación diagnóstica y consejo experto, ayuda a la reinterpretación de datos genéticos complejos existentes y, en casos concretos, la realización de nuevas pruebas genómicas. En el campo de la neurociencia, junto con su grupo de investigación, ha contribuido al conocimiento de las causas y mecanismos moleculares del síndrome de Williams-Beuren y a su mejor seguimiento, así como a otras

MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA

diversas enfermedades genéticas del neurodesarrollo. Actualmente, se encuentra desarrollando su actividad a caballo entre España e instituciones de excelencia internacional en Adelaida (Australia), como **Clinical Professor en el Servicio de Genética Clínica del Women's and Children's Hospital** y como **Senior Clinical Research Fellow en South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI)** así como en el campo de las neurociencias en la **University of Adelaide**, donde lleva a cabo investigaciones relacionadas con la medicina genómica para la prevención de la discapacidad infantil.

Desde el ámbito político, **D. José Martínez Olmos**, médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública, y Portavoz de Sanidad del Grupo Parlamentario Socialista en el Senado está participando activamente en el impulso de la creación de una futura Estrategia Nacional sobre Medicina Personalizada de Precisión para lo cual en

el seno de la Comisión de Sanidad y Servicios Sociales del Senado se han llevado a cabo varias reuniones en el marco de la Ponencia de Estudio sobre Genómica para analizar las implicaciones regulatorias, éticas y organizativas de la aplicación de esta disciplina científica, así como de la Ingeniería Genética, la Medicina Predictiva y la Medicina de Personalizada de Precisión.

El **Dr. Jair Antonio Tenorio**, investigador joven y especialista en tecnologías genómicas, centra su actividad investigadora en el campo de las Enfermedades Raras de base genética, en especial, en la investigación de las bases moleculares de la enfermedad y en el diagnóstico molecular de las mismas. En este campo aborda diversas patologías como son los desórdenes de crecimiento, concretamente síndromes de sobrecrecimiento, las cardiopatías congénitas, en especial la hipertensión pulmonar arterial y la genodermatosis.





RESUMEN EJECUTIVO

La **Medicina Preventiva Personalizada** es un área médica que se centra en el manejo y prevención de los problemas de salud, e **incorpora** a los datos de salud pública o datos epidemiológicos de la Medicina Preventiva Clásica **la información generada a partir de las llamadas tecnologías “ómicas”**. Su objetivo principal es la optimización de las estrategias preventivas teniendo en cuenta las características del individuo mientras este se encuentra en buen estado de salud o en las primeras etapas de la enfermedad.

Si bien queda camino por recorrer, en el futuro, la incorporación de técnicas de base genética orientadas a la prevención en la práctica clínica habitual, como por ejemplo **nuevas pruebas genéticas, la secuenciación del genoma al nacer o el perfil farmacogenético individual**, probablemente formarán parte de la práctica clínica habitual, incorporándose en las revisiones de salud a la población general, gracias a su capacidad de evaluar el riesgo de desarrollar enfermedades o problemas de salud para las cuales es posible instaurar medidas preventivas e incluso tratamientos precoces.

El desarrollo y acceso al uso de las tecnologías “ómicas” así como la implicación y colaboración entre profesionales sanitarios, pacientes y administraciones públicas serán fundamentales en el desarrollo, validación e implantación de futuras estrategias dirigidas a **garantizar un abordaje preventivo más efectivo para cada paciente**. Esta perspectiva supone un nuevo enfoque en la prevención de las enfermedades dotando a la Medicina Preventiva Clásica de nuevas fortalezas que implican un cambio en la manera de implementar las estrategias de prevención personalizadas, el uso de nuevas herramientas y la interacción entre distintos profesionales de diferentes especialidades con un objetivo común dando lugar a la Medicina Preventiva Personalizada.

Por todo ello, la Medicina Preventiva Personalizada permitirá **anticiparse al desarrollo de futuras enfermedades de manera individualizada** actuando sobre ellas con antelación lo que supondrá un **cambio de paradigma en la prevención de las enfermedades en el futuro**.

MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA





INTRODUCCIÓN

MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA

Los avances acontecidos en áreas diversas, como son la Biología Molecular, la Ingeniería Genética, la Bioinformática y las nuevas tecnologías “ómicas” entre otras, han permitido que emerja una nueva disciplina, la **Medicina Preventiva Personalizada** que permitirá anticiparse al desarrollo de futuras enfermedades de manera individualizada actuando sobre ellas con antelación, lo que supondrá un **cambio de paradigma en la prevención de las enfermedades en el futuro**.

La **Medicina Preventiva Personalizada** es un área médica que se centra en el manejo y prevención de los problemas de salud, e **incorpora** a los datos de salud pública o datos epidemiológicos de la Medicina Preventiva Clásica **la información generada a partir de las llamadas tecnologías “ómicas”** (genómica, proteómica, transcriptómica, etc.). Es decir, el perfil genético y otros datos “ómicos” del individuo, permitiendo la identificación y aplicación de un abordaje preventivo más efectivo para cada paciente.

Una vez identificadas las diferentes variantes genéticas de los genes implicados en procesos patológicos, éstas podrían actuar como biomarcadores de la posibilidad de desarrollar la enfermedad, estableciéndose por un lado el riesgo estimado que éstas conllevan en cuanto al desarrollo de una enfermedad concreta y, por otro, identificando las posibles medidas que pueden tomarse de cara a modificar estos factores genéticos y sus consecuencias. El análisis del perfil genético tendrá que complementarse con los datos relacionados con el entorno de cada individuo (p. ej. zona geográfica, exposición a radiación UV, hábitos saludables, etc.) ya que pueden influir en el transcurso de

la enfermedad e incluso disminuir o eliminar la posibilidad de que esta se desarrolle.

Por todo ello, la Medicina Preventiva Personalizada permitirá, tanto en el caso de los individuos sanos como de los pacientes, **establecer**, de manera más exacta, una posible **predisposición o riesgo de una persona** a padecer una enfermedad y quizás, su posible evolución, lo que sin duda podría ayudar a **diseñar y desarrollar estrategias preventivas personalizadas** encaminadas a evitar el desarrollo de problemas de salud en algunos casos, o a minimizar su impacto en la vida activa del paciente en caso de haberse ya manifestado.

APORTACIONES DE LA GENÓMICA Y OTRAS TECNOLOGÍAS A ESTA ÁREA DE LA MEDICINA

Los notables avances surgidos en el campo de las tecnologías de secuenciación del genoma desde la finalización del Proyecto del Genoma Humano han permitido, por un lado, conocer las bases moleculares de muchas enfermedades con una base genética (tanto hereditarias como generadas por mutaciones esporádicas) y, por otro, disminuir los costes de los análisis y optimizar los tiempos facilitando su uso como herramienta clínica. Estos avances tecnológicos junto con el desarrollo en los últimos años de las diferentes tecnologías “ómicas”, aportan grandes progresos en el conocimiento básico de los procesos biológicos y, como consecuencia, de los estados de salud y enfermedad. A continuación, se recogen los avances y aportaciones de las diferentes tecnologías “ómicas” siendo la genómica y la proteómica las que hasta el momento han tenido una mayor relevancia y desarrollo. Si bien se

MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA

prevé que en un futuro próximo otras tecnologías “ómicas” tendrán también una importante trascendencia.

En el campo de la Medicina Preventiva Personalizada, la **Genómica**, a través de la utilización de técnicas de secuenciación masiva y otras técnicas complementarias como los microarrays de ADN, ha sido hasta el momento la disciplina que más **ha permitido avanzar en el campo de la prevención de enfermedades por su gran capacidad predictiva**. Esto es así gracias a la detección de ciertas variantes en ocasiones determinantes para el desarrollo de patologías concretas.

La importancia del conocimiento de la base genética de diversas enfermedades, así como el papel de ciertos factores ambientales en las mismas, se ha puesto de manifiesto a través de **programas dirigidos a la investigación científica traslacional**. Ejemplos de ello son el programa *Research Program on Genes, Environment and Health* (Division of Research, Kaiser Permanente), que lleva a cabo estudios a gran escala de factores genéticos y ambientales que influyen en enfermedades cardíacas, cáncer, asma, trastornos psiquiátricos y muchos otros, o la iniciativa *My Code Community (Geisinger Health System)* que busca mejorar la atención médica a través del análisis del ADN de los pacientes que se registran, p. ej. encontrando formas de diagnosticar afecciones médicas antes incluso de que aparezcan los síntomas, o colaborando en la búsqueda de nuevos tratamientos para estas enfermedades. Cabe destacar como proyecto emblemático en esta área, el *100.000 Genomes Project (Genomics England, Department of Health & Social Care, National Health System (NHS))* que está secuenciando 100.000 genomas completos de pacientes del NHS (Sistema Nacional de Salud del Reino Unido) con enfermedades raras (EE. RR.) y sus familiares, así como pacientes con cáncer, siendo el objetivo último integrar la Medicina Genómica avanzada en el NHS a través de la creación de un nuevo Servicio de Medicina Genómica que brindará un acceso amplio y equitativo a lo último en pruebas genómicas a toda la población, transformando la forma en que se cuida a las personas, pudiendo ofrecer un diagnóstico donde antes no lo había y, en un futuro, la posibilidad de diseñar medidas preventivas y tratamientos nuevos y más efectivos.

Además, en el campo de la Genética, el desarrollo de la tecnología de **edición genética** basada en el sistema

CRISPR-Cas9 ha permitido la modificación de genes en una amplia variedad de tipos de células e, incluso, en organismos que tradicionalmente han sido difíciles de manipular genéticamente. Esta tecnología se posiciona como una herramienta poderosa por su capacidad de introducir cambios específicos en la secuencia genómica de células vivas y organismos, lo que permitiría en el futuro, por ejemplo, la corrección de mutaciones que provocan enfermedades en seres humanos. La simplicidad, la alta eficacia y la aplicabilidad de esta tecnología, harán que juegue un relevante papel en el futuro, en la investigación biomédica y biológica dirigida hacia las aplicaciones terapéuticas, abriendo la puerta al diseño de estrategias de prevención y tratamiento personalizadas de una gran variedad de enfermedades de base genética. No obstante, basados en la realidad actual todavía tendrán que pasar algunos años hasta que esta u otra tecnología puede dar cuenta con garantías de estas modificaciones genéticas.

Por otro lado, cabe destacar otras “ómicas” como la **proteómica**, que es un área de la Biología cuyo objetivo es el estudio de los proteomas, entendiendo como tal el conjunto de proteínas de un organismo, es decir, el conjunto de proteínas producidas a partir del genoma. Entre las claves que han impulsado su desarrollo se encuentran la secuenciación de los genomas a gran escala, que ha permitido conocer la secuencia de los genes, pero no su función, lo que ha puesto de manifiesto la necesidad de desarrollar otra disciplina encargada del estudio de esta función como es la proteómica, y el desarrollo de técnicas de separación y análisis de proteínas (electroforesis bidimensional, cromatografía multidimensional y espectrometría de masas). La **proteómica tiene un enorme potencial** en el área de la biomedicina para el **desarrollo de métodos de diagnóstico y pronóstico de enfermedades** y eventualmente, para la **búsqueda de dianas que permitan el diseño de nuevos fármacos y vacunas**.

Así mismo, por su especial relevancia en un futuro próximo, destacan otras disciplinas como la **transcriptómica** que permite cuantificar el nivel de expresión de genes, empleando técnicas que analizan miles de moléculas de ARNm al mismo tiempo, y otras centradas en aspectos muy específicos de la biología de proteínas como son la **metabolómica** o la **interactómica**.



Finalmente, la inmensa cantidad de datos generados como consecuencia de la aplicación y desarrollo de las tecnologías “ómicas” han provocado la aparición de numerosas aplicaciones y plataformas de soporte y análisis, que pueden ayudar a la hora de realizar una actuación preventiva y predictiva mucho más eficaz. Para ello, se hace necesario tanto disponer de expertos, como diseñar potentes técnicas estadísticas y bioinformáticas que permitan cribar, analizar, interpretar y presentar los datos generados, de manera que resulten útiles como base para

el planteamiento de nuevas investigaciones y para su aplicación en la práctica clínica. Por ello, la **bioinformática** se convierte en un área imprescindible para el desarrollo y aplicabilidad de estas ciencias y la **biología de sistemas** fundamental de cara a la integración y el estudio de estos datos en un marco biológicamente relevante. El enfoque en red propio de la biología de sistemas, entre otros, contribuirá a la caracterización de casos novedosos en genética clínica y a la caracterización de síndromes raros.



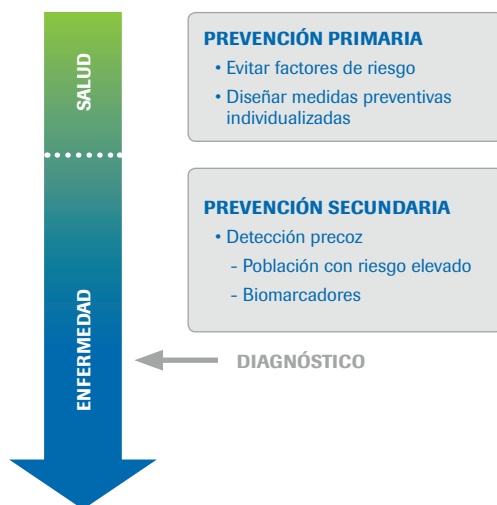


IMPLICACIÓN EN SALUD Y ENFERMEDAD

La Medicina Preventiva Personalizada tendrá una aplicación clave, fundamental y con mucho potencial en el estado de salud a través de actuaciones que permitan **preservar la salud el máximo tiempo posible** una vez se conoce la posibilidad o probabilidad que tiene un individuo de desarrollar una enfermedad de base genética. Esto hace más evidente la necesidad de trabajar en estrategias de **prevención primaria personalizadas, es decir, centradas en estados de salud y basadas en las características propias del individuo para prevenir que aparezca la enfermedad.**

tecnologías “ómicas”, harán posible el diseño de estrategias de **prevención secundaria personalizadas** que, probablemente, supondrán una ventaja fundamental en aquellas enfermedades en estado presintomático, o difíciles de detectar, permitiendo por tanto obtener mejores resultados. Jugará un importante papel en este ámbito el desarrollo de nuevas pruebas dirigidas a la detección de la enfermedad en estadios precoces (previa a la aparición de síntomas clínicos), para prevenir su progresión, haciendo posible p. ej. dirigir o modificar tratamientos concretos de manera individualizada.

Figura 1. Niveles de prevención y sus implicaciones



En el futuro, las técnicas de base genética orientadas a la prevención, como, por ejemplo, **nuevas pruebas genéticas, la secuenciación del genoma al nacer o la farmacogenética y farmacogenómica**, probablemente formarán parte de la práctica clínica habitual. Se incorporarán en las revisiones de salud a la población general, gracias a su capacidad de evaluar el riesgo de desarrollar enfermedades o problemas de salud para los cuales es posible instaurar medidas preventivas o tratamientos precoces.

POSIBLES APLICACIONES DE LA MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA EN LOS ESTADOS DE SALUD: PREVENCIÓN PRIMARIA

Además, el mejor conocimiento de la genética de la enfermedad tanto en su desarrollo como en su evolución, así como el conocimiento aportado por el resto de las

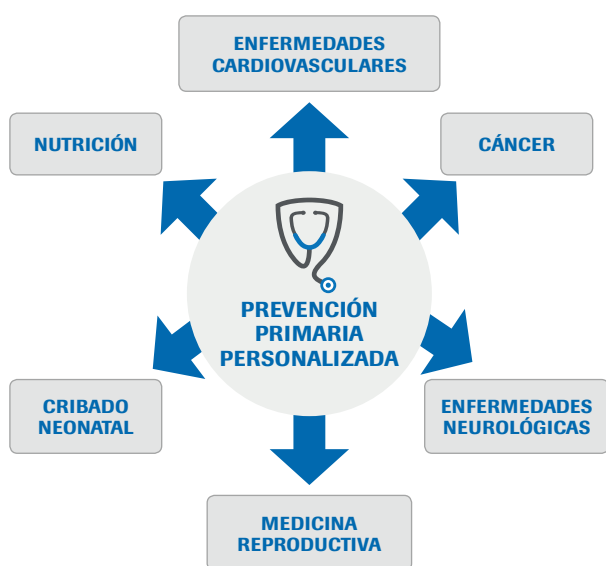
En el campo de la **prevención primaria personalizada**, cuyo objetivo es **evitar que aparezca la enfermedad en un individuo sano**, se están desarrollando pruebas genéticas para determinar el riesgo de cada individuo a



desarrollar ciertas enfermedades, y paralelamente se está estudiando su utilidad real y el procedimiento óptimo de cara a su incorporación en la práctica clínica.

Estas pruebas genéticas, permitirían la correcta estratificación del riesgo en individuos sanos y es importante para diseñar medidas preventivas personalizadas que permitan individualizar las decisiones sobre el momento en el que se ha de comenzar el tratamiento y/o las medidas preventivas.

Figura 2. Principales áreas de acción en prevención primaria de la Medicina Preventiva Personalizada



Las enfermedades con base hereditaria, como pueden ser la enfermedad coronaria, la presión arterial alta, la diabetes, algunos tipos de cáncer y otras enfermedades crónicas que presentan una tendencia a agregarse en familias, siendo el riesgo entre familiares mayor que para la población en general, son un ejemplo claro de enfermedades que podrían beneficiarse de esta prevención primaria basada en la Medicina Preventiva Personalizada. Si bien ha de tenerse en cuenta que, en la mayoría de los casos, las familias comparten genes y medio ambiente por lo que esta similitud en cuanto al riesgo puede ser el resultado de cualquiera de estos dos factores, o de ambos.

PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La predicción del desarrollo de enfermedades cardiovasculares incorporando el uso de pruebas genéticas, es uno de los campos en los que se han producido mayores progresos. Las tablas de “score” de riesgo cardiovascular, son algoritmos matemáticos que calculan la probabilidad de que un individuo presente un acontecimiento cardiovascular en un intervalo de tiempo determinado, según el nivel de exposición a diferentes factores de riesgo, la genética, etc., que se utilizan actualmente en la rutina asistencial.

De hecho, en estudios recientes, se ha valorado la inclusión de esta puntuación o “score” de riesgo genético en la tabla de riesgo de Framingham (el algoritmo de valoración del riesgo coronario más utilizada en la actualidad) con el objetivo de mejorar la capacidad predictiva, la discriminación y la reclasificación de individuos asintomáticos, respecto al riesgo de enfermedad coronaria obteniendo buenos resultados como un incremento del 7% - 9% en la capacidad de discriminación y la reclasificación de los individuos con riesgo intermedio en el grupo de alto riesgo. De hecho, estudios indican que el uso de pruebas genéticas para identificar sujetos de alto riesgo podría prevenir entre 1,6 y 2,5 veces más eventos que el tratamiento con estatinas a todos los individuos del grupo de riesgo intermedio.

Por otra parte, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) utilizados en la investigación genética para asociar variaciones genéticas específicas con ciertas enfermedades, han identificado variantes genéticas asociadas a la enfermedad coronaria que se han propuesto como biomarcadores, una vez validados, para mejorar la estimación del riesgo en esta enfermedad.

Sin embargo, se ha de seguir investigando en la utilización de las puntuaciones de riesgo antes de su incorporación en la práctica clínica habitual, así como estudiar la posibilidad de realizar un cribado genético poblacional debido al elevado balance coste-beneficio que supondría y al hecho de que la mayoría de la población pertenece a una categoría de riesgo cardiovascular bajo.

PREVENCIÓN DE LA APARICIÓN DE CÁNCER

En el caso de **algunos de los cánceres más prevalentes** como son el cáncer de mama o el cáncer colorrectal, pueden encontrarse subtipos para los que existen factores genéticos heredables que contribuyen significativamente a su desarrollo. De hecho, actualmente está bien establecida la detección de mutaciones de alto riesgo en el ámbito clínico.

De nuevo, los GWAS han permitido identificar numerosas variantes comunes asociadas a un mayor riesgo de padecer cáncer de mama (más de 9 variantes) y colorrectal (más de 50). Cada una de estas variantes de riesgo por sí solas carecen de utilidad clínica por su limitado poder predictivo. Sin embargo, la interacción de estas variantes en un mismo individuo, multiplicativamente o de manera aditiva en la escala de riesgo relativo, hacen que las combinaciones de múltiples alelos de riesgo pueden dar lugar a riesgos más sustanciales. Este es el principal fenómeno en el que se basan las puntuaciones de riesgo poligénico que, en combinación con factores de estilo de vida y ambientales, están siendo utilizadas para desarrollar modelos de identificación de riesgo. En efecto, los estudios apuntan a que **las pruebas personalizadas basadas en la puntuación de riesgo poligénico podrían llegar a ser más eficaces que algunos programas de cribado basados en la población para enfermedades oncológicas comunes, aunque es necesario seguir investigando en este sentido.**

PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

La detección de polimorfismos de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés) relacionadas con el desarrollo de **enfermedades neurológicas** es también un campo en el que se centran numerosos estudios científicos. Tal es el caso de la **enfermedad de Alzheimer (EA)** para la cual se han descrito más de un centenar de marcadores de SNP asociados con EA familiar o esporádica y para los que aún queda un amplio recorrido para su validación e implementación a nivel poblacional, de manera que se puedan diseñar estrategias basadas en el estilo de vida en la infancia, la adolescencia o edad adulta, que permitieran reducir el riesgo de EA esporádica, sus comorbilidades y complicaciones en la tercera edad.

Los estudios en el campo de la genética han supuesto también avances importantes en otras enfermedades neurológicas, tal es el caso de la **esclerosis múltiple** en la que, a través de esfuerzos de colaboración internacional, se han identificado más de 100 variantes comunes asociadas que pueden explicar aproximadamente la cuarta parte de la heredabilidad y sugieren que aún existen grandes posibilidades de nuevos descubrimientos en este campo. Por otra parte, la genética de la **enfermedad de Parkinson (EP)**, gracias a la publicación de una serie de estudios genómicos a gran escala, también ha experimentado un rápido progreso y, parece probable que, en un futuro, haya una base individualizada para el tratamiento de la EP vinculada a la identificación de factores genéticos específicos.

PREVENCIÓN DE OTRAS PATOLOGÍAS

Las medidas preventivas personalizadas probablemente jugarán un papel determinante en la salud de la sociedad del futuro si bien parece que, previsiblemente, no todas las patologías podrán beneficiarse de igual manera de la incorporación de las pruebas genéticas en el diseño de estrategias preventivas individualizadas. En gran medida este hecho estará sujeto a la distribución del peso entre el papel que juega la genética, por un lado, y el estilo de vida por otro, en el desarrollo de la patología. Ejemplo de ello es la obesidad multifactorial en la que el importante papel que juega el estilo de vida en el desarrollo de esta, hace que los modelos de predicción basados únicamente en variantes genéticas tengan una baja capacidad predictiva.

MEDICINA REPRODUCTIVA

La Medicina Preventiva Personalizada posiblemente tendrá también una gran influencia en el campo de la medicina reproductiva. Actualmente, está disponible una amplia gama de pruebas para la **detección de enfermedades genéticas fetales**, que han de realizarse bajo prescripción y supervisión médica, incluyendo la detección de mutaciones monogénicas, exámenes de detección del primer trimestre y del segundo trimestre para anomalías cromosómicas y defectos del tubo neural abierto, diagnóstico prenatal mediante muestreo de



vellosidades coriónicas y amniocentesis, y diagnóstico genético preimplantación (DGP).

El desarrollo de las pruebas prenatales no invasivas (NIPT, por sus siglas en inglés) se debe al descubrimiento del ADN fetal libre de células en plasma materno y a la utilización de las técnicas de secuenciación de segunda generación (*Next Generation Sequencing*). Las ventajas de estas nuevas pruebas no invasivas indican **el importante papel que jugarán en el futuro de la atención obstétrica y los cuidados prenatales** abriendo nuevos escenarios en relación con el diagnóstico precoz previo al nacimiento y a futuros tratamientos del feto. Por ello, **el diagnóstico prenatal no invasivo y la secuenciación de todo el genoma, así como los microarrays, probablemente se irán introduciendo en el campo de la genética reproductiva hasta convertirse en una práctica habitual.**

Todo ello hace imprescindible un adecuado **asesoramiento genético individualizado antes y después de la realización de las pruebas genéticas** siendo en cualquier caso no directivo e imparcial. Es importante garantizar una información precisa y objetiva sobre las implicaciones, ventajas, desventajas y consecuencias de cualquier prueba genética aplicada a los futuros padres y sus fetos y, las decisiones de los padres deben respaldarse independientemente de la elección reproductiva.

Adicionalmente, como ejemplo de la aplicación de las nuevas tecnologías en medicina reproductiva, se encuentran los recientes avances científicos en el campo de la **terapia génica basada en CRISPR** llevándose a cabo con éxito la corrección de la mutación MYBPC3, responsable de la cardiomiopatía hipertrófica, en embriones humanos preimplantación. Si bien queda mucho por considerar antes de llegar a una aplicación clínica real, como es el caso de la reproductibilidad de la técnica con otras mutaciones heterocigóticas, la eficiencia, precisión y seguridad del enfoque sugieren su potencial en la corrección de mutaciones hereditarias en embriones humanos al complementar el diagnóstico genético preimplantacional.

CRIBADO NEONATAL

Según datos aproximados, cada año entre el 25 y el 30% de los 133 millones de recién nacidos del mundo se someten a pruebas analíticas a las pocas horas del

nacimiento con el objetivo de detectar de manera precoz algunas enfermedades de base genética. Muchas de estas enfermedades no presentan signos externos en el momento del nacimiento, pero pueden ocasionar importantes secuelas si no se tratan precozmente. Este **cribado metabólico neonatal** representa una de las **medidas clave de la medicina preventiva personalizada** ya que permite **identificar** a los pacientes **antes de que manifiesten la enfermedad** (predicción), instaurar **medidas terapéuticas para prevenir el curso de los trastornos** (prevención) e individualizar las terapias de los pacientes para **optimizar los resultados (personalización)**.

En un futuro, la realización y ampliación de las pruebas genéticas e incluso la **secuenciación de genoma completo**, en el **recién nacido**, será de gran relevancia e interés ya que permitirá identificar individuos con características genéticas que causan o predisponen a padecer una enfermedad permitiendo tratar de forma precoz, identificar portadores cuyos genotipos pueden resultar en enfermedad en sus descendientes, abriendo la posibilidad de recibir asesoramiento genético sobre opciones reproductivas evitando así la enfermedad a futuras generaciones y, por último, identificar variaciones genéticas que resultan de interés porque se desconozca su asociación con una determinada enfermedad.

Además, la posibilidad de llevar a cabo la secuenciación del genoma completo en el momento del nacimiento está asociada a dos supuestos cuyo abordaje precisará de **formación específica para los profesionales sanitarios, así como de educación sanitaria dirigida a los progenitores**. Por un lado, existe la posibilidad de detectar trastornos para los que, en la actualidad, no se tiene tratamiento efectivo y, por otro, de detectar mutaciones cuyo significado es desconocido. Para el primero de los supuestos, la familia obtiene beneficios de un diagnóstico temprano y preciso como son el tratamiento de apoyo inmediato para el recién nacido, información para ayudar a la toma de decisiones reproductivas y la posibilidad de que el bebé participe en la investigación del trastorno detectado.

GENÉTICA NUTRICIONAL

La nutrición es uno de los factores ambientales de mayor importancia teniendo la ventaja de que, *a priori*, se

MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA

puede intervenir fácilmente sobre el a través de **estrategias basadas en la personalización de la dieta**. La introducción de la aplicación de las tecnologías “ómicas” en el área de la nutrición ha dado lugar a la conocida como **genética nutricional** a través de la cual se persigue el establecer un tratamiento nutricional basado en el genotipo del individuo mediante dos abordajes principales: la nutrigenética y la nutrigenómica.

La **nutrigenética** estudia la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta de los organismos a los nutrientes, es decir, como **los individuos responden de manera desigual a la misma dieta** alcanzando, por ejemplo, diferentes niveles de colesterol sérico y presión sanguínea debido a las variaciones genéticas. Por tanto, los conocimientos derivados de la nutrigenética posibilitarán la personalización de la nutrición de acuerdo con la genética del individuo buscando su máximo beneficio en términos de salud. Un claro ejemplo de la relevancia de la nutrigenética es el caso de los pacientes con **fenilcetonuria**, enfermedad monogénica hereditaria que cursa con la actividad deficiente de la enzima encargada de metabolizar el aminoácido esencial fenilalanina, causando su acumulación en el cuerpo pudiendo dañar el sistema nervioso central. Una vez diagnosticada, durante el cribado neonatal comentado anteriormente, el tratamiento se basa en la adhesión permanente a una dieta pobre en fenilalanina y la ingesta de una fórmula complementaria de aminoácidos libre de fenilalanina para satisfacer las necesidades proteicas con el objetivo de prevenir el daño neurológico.

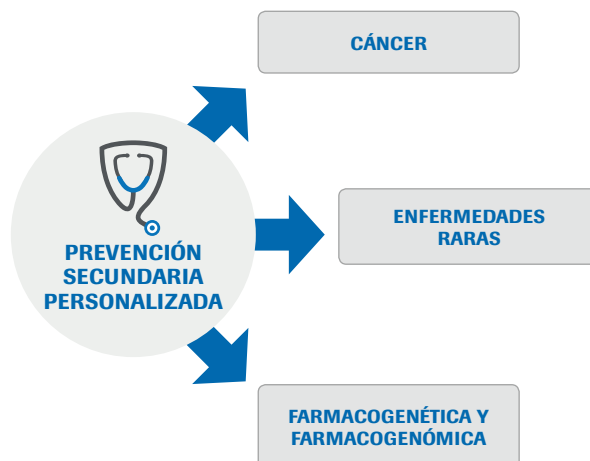
La **nutrigenómica** se centra en el estudio de **la influencia de los nutrientes en la expresión de los genes**. El abordaje de la nutrición desde la perspectiva de la nutrigenómica permitirá la identificación de componentes bioactivos de la dieta y, por tanto, la **posibilidad de desarrollar alimentos funcionales dirigidos a la prevención o la intervención específica en diferentes enfermedades**. Por todo ello, la intervención individualizada en la alimentación de los individuos supondrá una medida de prevención primaria.

Las estrategias de prevención primaria personalizada también deberán contemplar acciones dirigidas a modificar la influencia ejercida por otros factores ambientales propios de cada individuo como son los hábitos de vida, la exposición a contaminantes, etc., en el desarrollo de las enfermedades.

POSIBLES APLICACIONES DE LA MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA EN LOS ESTADOS DE ENFERMEDAD: PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria personalizada tiene especial relevancia en diversas enfermedades de base genética siendo actualmente las **principales el cáncer y las EE. RR.**

Figura 3. Principales áreas de acción en prevención secundaria de la Medicina Preventiva Personalizada.



DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER

La detección temprana del cáncer es clave para mejorar el pronóstico del mismo. Por tanto, la prevención secundaria en el campo del cáncer se centra en la detección precoz a través de programas de screening dirigidos a poblaciones de alto riesgo mediante la utilización de **biomarcadores**. Esta mejora en el tiempo de diagnóstico permitiría establecer medidas terapéuticas personalizadas antes, mejorando su evolución, así como su calidad y cantidad de vida.

El desarrollo de la biopsia líquida, prueba para la detección de células cancerosas tumorales o fragmentos



de ADN de estas células que circulan por la sangre, ha permitido dar un paso más en cuanto a la detección de cánceres en estadios tempranos con una especificidad alta. Asimismo, este tipo de análisis permitirán monitorizar al paciente detectando antes las posibles recaídas, así como la respuesta al tratamiento pudiendo realizar ajustes a tiempo real. Actualmente, el campo de la biopsia líquida está experimentando un gran desarrollo, ejemplo de ello es un estudio reciente que describe una nueva prueba basada en la detección de biomarcadores genéticos y proteicos en sangre, que permite detectar ocho tipos de tumores sólidos comunes (ovario, hígado, estómago, páncreas, esófago, colorrectal, pulmón y mama), que, al combinar el estudio de biomarcadores de **proteínas** con biomarcadores **genéticos**, aumenta la sensibilidad sin disminuir sustancialmente la especificidad. Además, abre la posibilidad de, en un futuro, poder combinarse con otro tipo de biomarcadores del cáncer como metabolitos o transcritos de ARNm de manera similar, para aumentar la sensibilidad y detectar la localización del cáncer.

En el campo de la prevención, en general, **estas pruebas no estarán dirigidas a sustituir las actuales pruebas de detección no basadas en sangre**, como la mamografía en el cáncer de mama o la colonoscopia en el cáncer colorrectal, sino a **proporcionar información adicional que podría ayudar a identificar a aquellos pacientes que probablemente presenten un cáncer en fases muy incipientes**. A pesar de los buenos resultados obtenidos, será necesario continuar con las investigaciones para solventar las limitaciones actuales y establecer la utilidad clínica real.

DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES RARAS

Actualmente hay más de 8.000 **EE. RR.** descritas, las cuales afectan a más del 5% de la población mundial. Dado que se estima que cerca del 80% de dichas enfermedades tienen un origen genético y que el promedio de **tiempo** estimado que transcurre **entre la aparición de síntomas hasta el diagnóstico definitivo puede llegar a ser de cinco a diez años**, la búsqueda de biomarcadores centrada en la identificación de nuevos genes y mutaciones responsables de la enfermedad beneficiará el desarrollo e implantación de la Medicina Preventiva Per-

sonalizada para el manejo de las EE. RR. y **contribuirá a disminuir el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico definitivo**.

Gracias a los avances tecnológicos acontecidos en el campo de las “ómicas”, los marcadores dinámicos como los genes expresados, las proteínas o los metabolitos se convierten en biomarcadores valiosos de cara a conocer el pronóstico y la respuesta al tratamiento establecido. Por todo ello, los resultados obtenidos de los estudios dirigidos a la detección de nuevos biomarcadores serán de gran importancia permitiendo un **diagnóstico precoz y un tratamiento más temprano**.

FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA

La **Farmacogenética** es la disciplina que estudia el efecto de la variabilidad genética de un individuo, en su respuesta a determinados fármacos, mientras que, la **Farmacogenómica** estudia las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento. Ambas disciplinas tienen un gran potencial y, posiblemente en un futuro, permitirán la posibilidad de desarrollar y administrar los tratamientos farmacológicos basándose en las dianas genéticas específicas de cada individuo, es decir, definir un tratamiento personalizado en función del perfil genético de cada paciente. Esto no sólo **mejorará la eficacia terapéutica**, sino que reducirá o evitará la toxicidad y el fracaso terapéutico **aumentando la seguridad del tratamiento**. El descubrimiento de nuevos biomarcadores genéticos de susceptibilidad y respuesta a fármacos supondrán una herramienta fundamental para los clínicos en la toma de decisiones informadas respecto al mejor tratamiento para un paciente determinado.

Estas disciplinas han encontrado un amplio campo de aplicación en Oncología, si bien la evaluación de su aplicación se ha extendido a otras áreas terapéuticas como son la Analgesia, la Psiquiatría, la Cardiología o la Neurología entre otras.

Será también de **vital importancia en el uso de fármacos para los que la ventana terapéutica es muy estrecha**, en los que el ajuste de dosis se hace mucho más necesario para lograr el equilibrio entre el efecto terapéutico óptimo y la disminución de los posibles acontecimientos adversos.

MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA

Este tipo de herramientas basadas en el análisis genético contribuirán, entre otras, a la prevención de los efectos adversos asociados a la medicación, la mejora de la eficacia y en consecuencia a la mejora de la salud de la población. Además, se han observado otros beneficios asociados entre lo que se incluyen mejores resultados y una reducción de los costes totales de atención médica contribuyendo a la sostenibilidad del sistema.

La incorporación de este tipo de herramientas en la práctica clínica habitual requiere evidencias científicas robustas que respalden su uso. Por ello, entre otras, se recomienda la realización de estudios genéticos a los pacientes antes de su inclusión en ensayos clínicos como requisito obligatorio para optimizar la eficacia y seguridad de los mismos. **Actualmente ya se están realizando ensayos clínicos que incluyen el estudio de biomarcadores.**

PAPEL DE LA MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA EN LA SOCIEDAD DEL FUTURO

Los avances tecnológicos permiten cubrir necesidades para las que antes no se tenía respuesta. El importante desarrollo en el conocimiento profundo de las enfermedades y su origen, así como de los factores de riesgo relacionados para algunas de ellas sientan las bases para una futura implantación de estrategias en el marco de la Medicina Preventiva Personalizada de manera global.

Las pruebas genéticas dirigidas a conocer el estado de portador para ciertas enfermedades genéticas en parejas en edad preconcepcional actualmente se llevan a cabo en algunos casos como p. ej. la presencia de un caso índice (primer caso de enfermedad genética en una familia) pero no de manera generalizada. La posibilidad de realizar un cribado genético completo de la pareja permitiría conocer el riesgo real de la futura descendencia de padecer enfermedades de carácter recesivo y, mediante la interpretación de los datos y el asesoramiento por parte de un profesional, instaurar estrategias de planificación familiar basadas en el conocimiento de este riesgo.

A corto-medio plazo, la posibilidad de incluir **pruebas genéticas en los chequeos rutinarios de salud** de cara

a establecer el riesgo a desarrollar ciertas enfermedades permitirá elaborar de manera personalizada estrategias preventivas para cada individuo actuando sobre aquellos factores de riesgo modificables.

En un futuro, lo ideal sería contar con nuestro propio **código genético secuenciado desde el nacimiento e integrado en nuestra historia clínica electrónica**, lo que abriría un **amplio abanico de posibilidades en términos de prevención**. Si bien, lo realmente complicado es como y cuando se implementa. Este hecho permitiría dos grandes enfoques, por un lado, un enfoque centrado en el individuo permitiendo instaurar tratamientos o pautas de estilo de vida desde el momento del nacimiento evitando secuelas a largo plazo, así como acciones personalizadas más puntuales como consecuencia de enfermedades desarrolladas en momentos concretos. Por otro lado, un enfoque más general o epidemiológico permitiría establecer los criterios para llevar a cabo un cribado genético en el momento del nacimiento para todas aquellas enfermedades para las que se disponga de tratamiento y emitir recomendaciones en función del riesgo determinado por “scores” que contemplen, entre otros, datos genómicos. También serán importantes los datos poblacionales (p. ej. zona geográfica, etnia, etc.) ya que los factores ambientales, como ya se ha indicado, también pueden modular la expresión de ciertos genes que pueden estar mutados.

Además, la posibilidad de contar con un **perfil farmacogenético individual** como parte del estudio genético completo del individuo, **permitiría disponer de información clave de cara a evitar en el futuro efectos adversos relacionados con la medicación**, así como para ajustar la dosis de manera individualizada mejorando la eficacia terapéutica. Para ello, es necesario implementar el genotipado de los pacientes frente a fármacos desde un punto de vista de la rutina asistencial en los hospitales. Recordar que actualmente, **la Comunidad Económica Europea (CEE) obliga a genotipar alrededor de 40 fármacos previo su uso en pacientes** y que el genotipado es obligatorio para cualquier ensayo clínico que implique el uso de fármacos.

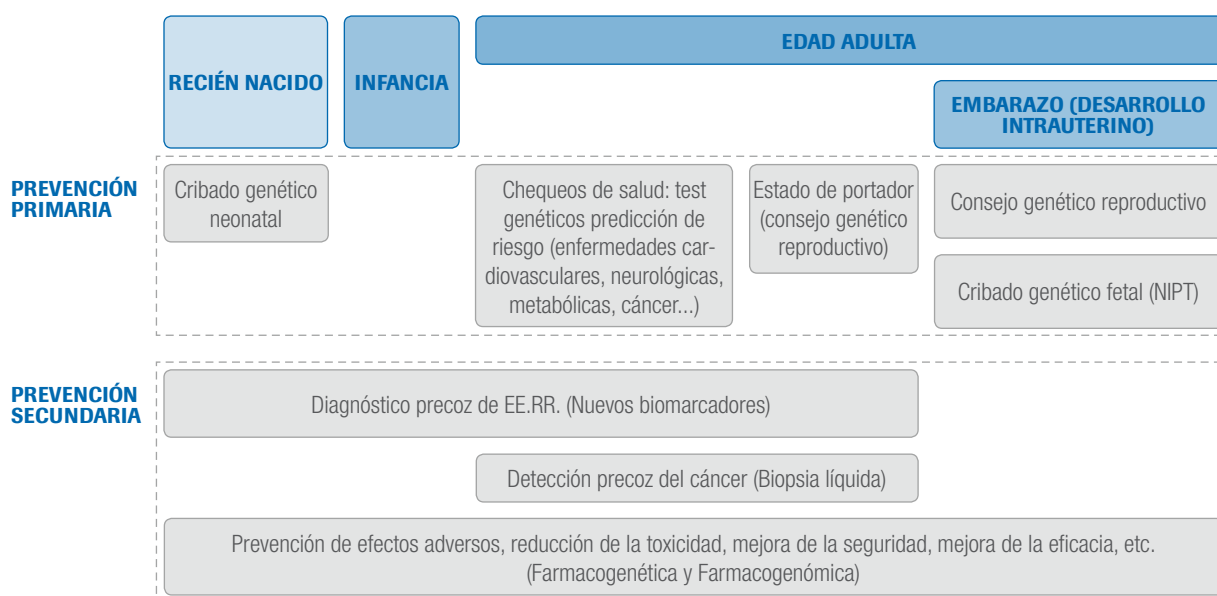
Por otro lado, la secuencia del genoma sufre cambios químicos reversibles a lo largo de la vida que modifican la expresión de genes y que están en la base de enfermedades y/o modifican condiciones de salud. Un



ejemplo es el cáncer, que en la mayoría de los casos es una enfermedad multifactorial debida a una combinación de factores genéticos y ambientales de manera que algunas de las mutaciones que se van adquiriendo a lo largo de la vida desembocan en el desarrollo de un cáncer. Por ello, una vez establecidas las mutaciones que llevan a la aparición de diferentes patologías, sería necesario realizar

pruebas genéticas para detectar este tipo de mutaciones de manera periódica a lo largo de la vida y con más frecuencia a partir de los 30 o 40 años aproximadamente, ya que se calcula que desde que surgen las primeras lesiones genéticas hasta que se desarrolla un cáncer detectable pueden pasar años.

Figura 4. Impacto de las potenciales estrategias de Medicina Preventiva Personalizada a lo largo de la vida.





RETOS

RETOS FORMATIVOS, EDUCATIVOS Y DE DIFUSIÓN

La educación y difusión a todos los niveles, desde los profesionales sanitarios a la población general, es uno de los pilares esenciales para la integración de las tecnologías “ómicas” y en particular de la genómica en la atención médica general.

La incorporación de las nuevas tecnologías en la práctica clínica y la aplicación clínica de los datos que se derivan del uso de éstas, requerirá que los profesionales sanitarios estén lo suficientemente formados, de manera que conozcan cuándo han de aplicarse y cómo comunicar los resultados y los hallazgos más allá del objeto del estudio obtenidos teniendo en cuenta las posibles limitaciones y beneficios para el paciente.

La Genética es una disciplina científica que ha contribuido y seguirá contribuyendo en gran medida a la comprensión de las causas de enfermedad permitiendo explorar nuevos medios para su prevención y tratamiento. En la mayoría de los países europeos, la Genética es una especialidad clínica reconocida, sin embargo, en España, hasta el momento, no está incluida dentro de la Formación Sanitaria Especializada. El reconocimiento oficial de la **Genética Clínica como especialidad**, contemplando la formación en dos áreas básicas, un área clínica orientada al diagnóstico, tratamiento y consejo genético de las enfermedades con base genética y un área de laboratorio centrada en las técnicas de análisis genético, se percibe como esencial para el desarrollo de la Medicina Preventiva Personalizada en nuestro entorno.

En los nuevos equipos de atención genética especializada será fundamental la incorporación de profesionales de la salud con formación específica en asesoramiento genético. La función principal del **Asesor genético** es

brindar información y asistencia a las familias en riesgo o afectadas por un trastorno genético, asegurando la toma de decisiones informada, asimismo, funcionan como un recurso central de información sobre trastornos genéticos para otros profesionales médicos.

Además de la formación relacionada con la interpretación de resultados obtenidos y su aplicación a la práctica clínica, será necesaria la formación e incorporación a los equipos asistenciales de perfiles especializados en el área de la **Bioinformática**, que transformen en información útil para la toma de decisiones, la multitud de datos derivados de las tecnologías “ómicas”.

RETOS PARA LA IMPLANTACIÓN DE ESTRATEGIAS PREVENTIVAS BASADAS EN LA MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA

La futura implantación de estrategias preventivas basadas en la Medicina Preventiva Personalizada requerirá, por un lado, de un trabajo previo que permita generar la suficiente evidencia que **demuestre su utilidad clínica** y, por otro, de análisis de **coste-efectividad** que permitan analizar las posibles estrategias valorando el coste que conllevaría su implantación y los beneficios que generarían en la salud de la población.

El **apoyo institucional** es uno de los pilares fundamentales en la implantación de medidas de prevención personalizadas para lo cual parece necesario el desarrollo de un marco estratégico. Recientemente se han realizado ciertos avances de cara a la elaboración de una **futura Estrategia Nacional de Medicina Personalizada de Precisión**. La puesta en marcha de esta estrategia marcaría las líneas de actuación generales de manera que las



diferentes administraciones públicas tengan en cuenta la Medicina Preventiva Personalizada en sus medidas organizativas, servicios, creación de unidades de referencia o programas de formación, entre otros.

De cara a garantizar la continuidad de los servicios a largo plazo será necesario optimizar los recursos, asegurar su sostenibilidad y garantizar la equidad en el acceso. La creación de **centros de medicina genómica** que centralicen tanto conocimientos como recursos humanos y técnicos, se postula como una medida eficaz en términos de coste y de utilidad. El número de centros recomendado para el territorio nacional, tomando como referencia la Estrategia de Medicina Personalizada del NHS (Reino Unido) en la que cada centro cubre una población de entre 3 y 5 millones, es de un máximo de 9 centros de medicina genómica para nuestro país.

Otro de los pilares fundamentales a tener en cuenta de cara a impulsar la implantación de medidas preventivas en el marco de la Medicina Preventiva Personalizada son los pacientes que, a través de las **asociaciones de pacientes**, constituyen un agente crucial en la generación de conocimiento, en la formación, información y divulgación de estos conocimientos a la sociedad y en el apoyo a la investigación.

RETOS ÉTICOS Y LEGALES

El rápido avance de las tecnologías de genotipado y el consiguiente abaratamiento de los costes ha influido de manera clara en el auge de los conocidos como **test directos al consumidor** que se anuncian, venden y entregan sin la participación de un profesional médico generalmente vía internet y que, más allá de cuestionar la validez clínica y la utilidad de las pruebas, generan preocupaciones de diversa índole. Por un lado, la ausencia de supervisión médica y asesoramiento genético pueden llevar a una **interpretación errónea de los resultados** conduciendo a una angustia innecesaria e incluso a la toma de decisiones médicas inapropiadas y, por otro, el almacenamiento de datos y muestras en términos de capacidad y condiciones requiere la implementación de medidas que garanticen la total **privacidad de la información de los pacientes y su correcta utilización**.

A pesar de que actualmente la legislación española no hay referencia explícita a los test genéticos directos al consumidor, hay al menos tres normas que lo regulan indirectamente: la ley 14/2007 que regula las pruebas genéticas con finalidad clínica, el RD 1662/2000 de 29 de septiembre sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro y el RD 1907/1996 de 6 de agosto sobre publicidad y promoción comercial de los productos, actividades o servicios con pretendida finalidad sanitaria. La Asociación Española de Genética Humana (AEGH), en base a los requerimientos éticos y de buena práctica profesional, así como a las regulaciones legales españolas, concluye que una compañía o laboratorio no debe ofrecer pruebas genéticas diagnósticas orientadas al acceso directo por parte de los consumidores.

Sin embargo, el avance tecnológico y el nuevo contexto de las pruebas genéticas hace necesaria la elaboración de nuevas regulaciones que aseguren en test dirigidos a su utilización clínica, la calidad del proceso y la asistencia de un genetista o profesional médico con conocimientos en genética antes, durante y después del análisis.

Los avances en el campo de la genética humana junto con el avance de las nuevas tecnologías y la digitalización de la información clínica en el ámbito de la salud hacen que el acceso a los datos de los individuos y sus familiares, como es el caso de los datos genéticos, por parte de terceros no autorizados, sea más factible. Como consecuencia de ello surgen nuevas formas de discriminación como es el caso de la denominada discriminación genética. A pesar de que actualmente es una forma de discriminación poco frecuente abre el debate sobre el tratamiento de este tipo de información especialmente sensible, así como **la seguridad que debe ir asociada a los datos derivados de análisis genéticos** convirtiéndose en los últimos años en un tema que genera una gran alarma social.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN LA APLICACIÓN DE LA MEDICINA PREVENTIVA PERSONALIZADA

La Medicina Preventiva Personalizada, cuyo objetivo principal es la optimización de las estrategias de atención médica preventiva y las terapias farmacológicas centradas en el individuo mientras este se encuentra en buen estado de salud o en las primeras etapas de la enfermedad, constituye uno de los pilares fundamentales de la medicina del futuro.

El uso a las tecnologías “ómicas” y la implicación y colaboración entre profesionales sanitarios, pacientes y administraciones públicas serán fundamentales en el desarrollo, validación e implantación de futuras estrategias dirigidas a garantizar un abordaje preventivo más efectivo para cada paciente. Estas estrategias probablemente jugarán un papel determinante en la salud de la sociedad del futuro; no obstante, aún queda mucho camino por recorrer siendo necesario, en muchos casos, la validación a nivel de utilidad clínica y coste-eficacia garantizando la sostenibilidad y equidad sanitaria.

RECOMENDACIONES

- Incidir en la importancia de la **integración de las tecnologías “ómicas”**, y en particular de la

genómica, en la atención sanitaria a través tanto de **programas de educación y formación** (previos a la etapa universitaria y también durante la misma) como de **programas de difusión y sensibilización** dirigidos a la población a nivel estratégico nacional.

- Apoyar la creación oficial de la **especialidad de Genética Clínica** asegurando así la formación reglada de especialistas tanto en aspectos clínicos relativos al diagnóstico, tratamiento y consejo genético de las enfermedades con base genética, como en aspectos de laboratorio relacionados con las técnicas de análisis genético.
- Incorporar **nuevos perfiles profesionales a los equipos de atención genética especializada** de los hospitales como son los **asesores genéticos** y los profesionales del área de la **bioinformática**.
- **Implicar a todos los perfiles de profesionales sanitarios involucrados, en las futuras estrategias de Medicina Preventiva Personalizada** a través de **programas de formación** sobre la aplicación de las tecnologías “ómicas” en este campo, para hacerles partícipes desde el primer momento del desarrollo



de esta nueva disciplina, con el objetivo final de conseguir apoyos que impulsen la implantación de estas nuevas estrategias.

- Impulsar la realización de **estudios piloto** en el campo de la Medicina Preventiva Personalizada para **validar su utilidad clínica y su coste –eficacia**, como paso previo a su incorporación en la asistencia sanitaria, teniendo en cuenta el potencial de la aplicación de estas medidas en términos poblacionales.
- Impulsar la elaboración y puesta en marcha de una **Estrategia Estatal en Medicina Personalizada de Precisión** desde la perspectiva de los expertos, pero incluyendo también la visión de los pacientes y la importancia de su aplicación en el campo de la prevención.
- Aunar y coordinar esfuerzos a través de la centralización tanto de conocimientos como de recursos

humanos y técnicos en **Centros de Referencia Especializados en Medicina Genómica**, garantizando la equidad en el acceso por parte de los pacientes a las diferentes técnicas de Medicina Preventiva Personalizada existentes (farmacogenética, farmacogenómica, pruebas de enfermedades hereditarias, etc.) y la continuidad de servicios basada en la sostenibilidad de los mismos.

- Promover el establecimiento de un **marco regulatorio** a nivel nacional e internacional que establezca las condiciones de utilización de las pruebas genéticas y los test genéticos directos al consumidor, y en especial aquellos que se venden y entregan vía internet, asegurando la calidad e implicación de un profesional médico a lo largo de todo el proceso y garantizando la privacidad de los datos y el correcto almacenamiento de las muestras.



1. Rodríguez Artalejo F, Villar Álvarez F. Medicina preventiva: promoción de la salud y prevención de la enfermedad en escenarios clínicos. *Salud Pública y Epidemiología Clínica*. s.l.: Escuela Nacional de Sanidad, 2012.
2. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of nextgeneration. *Nat Rev Genet*. 2016 May 17;17(6):333-51.
3. Research Program on Genes, Environment and Health. [En línea] Kaiser Permanente Division of Research, 2017.
4. Mycode Community Health Initiative. [En línea] Geisinger Health, 2018.
5. The 100.000 Genomes Project. [En línea] Genomics England, 2018.
6. Sander JD, Joung JK. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat Biotechnol*. 2014 Apr;32(4):347-55.
7. Bueno A, Rodríguez-López R, Reyes-Palomares A, Rojano E, Corpas M, Nevado J, Lapunzina P, Sánchez-Jiménez F, Ranea JAG. Phenotype-loci associations in networks of patients with rare disorders: application to assist in the diagnosis of novel clinical cases. *Eur J Hum Genet*. 2018 Oct;26(10):1451-1461.
8. Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, Martínez M, Lluís-Ganella C, Subirana I, Salas E, Elosua R. Clinical Utility of Multimarker Genetic Risk Scores for Prediction of Incident Coronary Heart Disease. A Cohort Study Among Over 51 000 Individuals of European Ancestry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016 Dec;9(6):531-540.
9. Ruwanpathirana T, Owen A, Reid CM. Review on cardiovascular risk prediction. *Cardiovasc Ther*. 2015 Apr;33(2):62-70.
10. Radice P, Pharoah PD, Peterlongo P. Personalized testing based on polygenic risk score is promising for more efficient population-based screening programs for common oncological diseases. *Ann Oncol*. 2016 Mar;27(3):369-70.
11. Ponomarenko P, Chadaeva I, Rasskazov DA, Sharypova E, Kashina EV, Drachkova I, et al. Candidate SNP Markers of Familial and Sporadic Alzheimer's Diseases Are Predicted by a Significant Change in the Affinity of TATA-Binding Protein for Human Gene Promoters. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:231.
12. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):700-9.
13. Lubbe S, Morris HR. Recent advances in Parkinson's disease genetics. *J Neurol*. 2014 Feb;261(2):259-66.
14. Loos RJF, Janssens ACJW. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. *Cell Metab*. 2017 Mar 7;25(3):535-543.
15. Renga, B. Non invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidy using cell free fetal DNA. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun;225:5-8.
16. Pergament E, Pergament D. Reproductive decisions after fetal genetic counselling. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Oct;26(5):517-29.
17. Ma H, Marti-Gutierrez N, Park SW, Wu J, Lee Y, Suzuki K, et al. Correction of a pathogenic gene. *Nature*. 2017 Aug 24;548(7668):413-419.
18. McCabe LL, McCabe ER. Expanded newborn screening: implications for genomic medicine. *Annu Rev Med*. 2008;59:163-75.
19. Gómez-Ayala, AE. Nutrigenómica y nutrigenética. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica. OFFARM. 2007.
20. Simopoulos, AP. Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Annu Rev Public Health*. 2010;31:53-68.
21. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, Douville C. et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926-930.
22. Gülbakan B, Özgül RK, Yüzbaşıoğlu A, Kohl M, Deigner HP, Özgüç, M. Discovery of biomarkers in rare diseases: innovative approaches by predictive and personalized medicine. *EPMA J*. 2016; 7(1): 24.
23. Quiñones L, Roco A, Cayún JP, Escalante P, Miranda, C, Varela N, et al. Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Rev. méd. Chile abr*. 2017. vol.145 no.4 Santiago.
24. ENSAYOS CLÍNICOS: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. S.L. SEFH. 2017.
25. Hess GP, Fonseca E, Scott R, Fagerness J. Pharmacogenomic and pharmacogenetic-guided therapy as a tool in precision medicine: current state and factors impacting acceptance by stakeholders. *Genet Res (Camb)*. 2015 Jun 1;97:e13.



26. Feero WG, Green ED. Genomics education for health care professionals in the 21st century. *JAMA*. 2011 Sep 7;306(9):989-90.
27. Asesoramiento genético. [aut. libro] Genetic Alliance y The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. *Cómo entender la genética: Una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio*. 2009.
28. Personalised Medicine Strategy. Board, NHS England. 2015.
29. Documento de posicionamiento de la Junta Directiva y la Comisión de Ética de la AEGH sobre las pruebas genéticas de acceso directo por los consumidores (direct-to-consumer genetic testing o dtc). S.L.: AEGH, 2015.
30. Kalokairinou L, Howard HC, Slokenberga S, Fisher E, Flatscher-Thöni M, Hartlev M, et al. Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *J Community Genet*. 2018 Apr;9(2):117-132.
31. Radice P, Pharoah PD, Peterlongo P. Personalized testing based on polygenic risk score is promising for more efficient population-based screening programs for common oncological diseases. *Ann Oncol* 2016; 27: 369-370.
32. McInerney JD. Genetics education for health professionals: a context. *Journal of Genetic Counseling*, 2008.
33. Niemiec E, Howard HC. Ethical issues in consumer genome sequencing: Use of consumers' samples and data. *Appl Transl Genom*. 2016 Mar; 8: 23-30.





