# LA MEDICINA GENOMICA DEL FUTURO

**CACABELOS, Ramón**
*Director General, Centro Investigación Biomédica EuroEspes-* BERGONDO
*Director, Cátedra EuroEspes de Biotecnología y Genómica -* UNIVERSIDAD CAMILO JOSÉ CELA, MADRID
*Presidente, Fundación Ebiotec;*
*Presidente, Sociedad Española de Medicina Genómica*

Los objetivos del Proyecto Genoma Humano, en su vertiente estructural y funcional, persiguen conocer cuántos genes integran nuestro genoma y dónde se ubican, cómo funcionan, cómo se alteran para causar enfermedades, y cómo podemos repararlos para retrasar la aparición de enfermedades o para evitarlas. En análisis comparativo de nuestro genoma con el de otras especies nos permite también entender aspectos evolutivos de máximo interés. Este proyecto revolucionario es la clave de la medicina genómica del futuro, cuya finalidad principal es predecir riesgos y prevenir enfermedades. La medicina actual carece de instrumentos para identificar el riesgo de sufrir una enfermedad antes de que se manifiesten los primeros síntomas. Este vacío de marcadores presintomáticos tiene que ser cubierto mediante la implementación de sensores genómicos que permitan anticiparnos a la expresión fenotípica de la enfermedad. Sin capacidad de predicción es imposible alcanzar una prevención eficaz.

Más del 80% de las enfermedades del adulto (cardiopatías, cáncer, diabetes, hipertensión, demencia, etc) tienen una base genética y multifactorial que resulta de la disfunción de múltiples genes distribuidos a lo largo del genoma humano. Cuantos más genes estén alterados, más precoz es la aparición de la enfermedad, más rápido su curso y menos eficaz el tratamiento; y cuantos menos genes se alteren, más tardía es la manifestación de la enfermedad, más lento su curso y mejor la respuesta terapéutica. En la actualidad conocemos más de 5000 genes, de los 20.000-25.000 que integran el genoma, relacionados con las principales causas

de muerte en países desarrollados, representadas por las cardiopatías (30%) y enfermedades asociadas, el cáncer (20-25%) y los accidentes cerebrovasculares y la demencia senil (enfermedad de Alzheimer, demencia vascular)(10-15%). Hoy se conocen más de 1000 genes relacionados con los problemas del corazón, 216 con la arteriosclerosis, 286 con la hipertensión, 688 con la diabetes, y más de 3000 con diferentes tipos de cáncer. Todas estas enfermedades tienen como denominador común el carácter de complejas, cuya manifestación se asocia a disfunciones genéticas múltiples posiblemente activadas por factores ambientales. A medida que se vayan conociendo los genes responsables de estas patologías con más precisión y fiabilidad, la utilización de clusters genéticos con fines diagnósticos nos permitirán anticiparnos con muchos años de antelación a la expresión de la enfermedad; entonces estaremos en condiciones de implementar programas preventivos que retrasen su aparición o incluso eviten que la enfermedad se manifieste.

Los tres grandes retos de la medicina genómica son: (a) entender la etiopatogenia de las enfermedades desde un punto de vista molecular basado en la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica; (b) poder diagnosticar con antelación y con alta precisión enfermedades hasta ahora aparentemente imprevisibles; y (c) desarrollar protocolos terapéuticos basados en principios de farmacogenética y farmacogenómica. A través de la farmacogenética podremos entender la participación del genoma en el metabolismo de los fármacos para reducir efectos secundarios (seguridad farmacológica), mientras que la farmacogenómica nos permitirá utilizar fármacos de forma selectiva para corregir o neutralizar a aquellos genes responsables de una enfermedad determinada (eficacia farmacológica). En definitiva, el binomio farmacogenética-farmacogenómica, lo que nos permite es optimizar el tratamiento, para dar el medicamento adecuado a la persona adecuada en la dosis correcta, evitando con ello efectos secundarios y gastos innecesarios para el ciudadano y para los fondos estatales dedicados a sanidad.

Existen más de 1500 genes relacionados con el metabolismo de fármacos. Los más importantes son los genes de la familia CYP (citocromo P450), de los que se conocen más de 200, y son responsables del metabolismo de un 90% de los fármacos que consumimos habitualmente. Las características de estos genes definen el perfil de personas normo-metabolizadoras, en las cuales los medicamentos se procesan correctamente; hipo-metabolizadoras, en las que las enzimas hepáticas no funcionan adecuadamente, dando lugar a toxicidad farmacológica a bajas dosis; e hipermetabolizadoras, en las que las enzimas metabolizan el fármaco con gran rapidez, eliminándolo a gran velocidad, con lo cual desaparece su efecto. La distribución de estos genes en la población mundial muestra características étnicas, según las cuales un 10-15% de la población puede mostrar defectos compatibles con reacciones adversas a diferentes fármacos. Hoy se estima que un 60-75% del

la capacidad terapéutica de un fármaco depende de factores farmacogenéticos.

Otro importante aspecto que debe abordar la medicina genómica en sus programas preventivos es el papel de la nutrición en la aparición de enfermedades y en su prevención. Un ser humano de 80 años, al final de su vida ha ingerido más de 100 toneladas de productos a través de su boca. Las disciplinas encargadas de entender el modelo interactivo entre la nutrición y el genoma son la nutrigenética y la nutrigenómica.

El otro gran problema de las sociedades avanzadas es el envejecimiento poblacional y el incremento gradual de la prevalencia de demencia senil y enfermedades neurodegenerativas, con cifras de un 1% a los 60 años y del 35-40% en mayores de 80 años. En este colectivo, las principales causas de muerte y discapacidad son la enfermedad de Alzheimer (50-70%) y la demencia vascular (30-40%), o las demencias mixtas, las más prevalentes por encima de los 80 años. Para la identificación de riesgos neurodegenerativos se conocen ya más de 280 genes, potencialmente involucrados en la muerte prematura de las neuronas.

La implantación de la medicina genómica, para un abordaje molecular e integral de los principales problemas de salud, requiere una profunda transformación de los planes educativos en los profesionales de la salud y un importante cambio de mentalidad en el ámbito político y social. La medicina genómica viene a dar libertad al ciudadano para decidir sobre su salud y pone en manos del médico valiosos instrumentos al servicio del bienestar de la población. En este recorrido hacia el futuro, los estados tienen que regular –para evitar abusos-, los profesionales tienen que afrontar nuevas fórmulas de compromiso (educación, adiestramiento, precisión, responsabilidad, confidencialidad, consejo genético), y los usuarios tienen que entender los límites y los valores del progreso científico.