

# La investigación biomédica y su traslación a la clínica

FERNANDO DOMÍNGUEZ\*

## RESUMEN

La investigación médica es una fuente permanente de innovaciones que, cuando se trasladan a la clínica, mejoran la atención a los pacientes. Algunas son tan importantes que transforman por completo el manejo habitual de las enfermedades y los pacientes. La medicina genómica, la medicina de precisión y la regenerativa, en la punta de lanza de la medicina del siglo XXI, son deudoras de esas innovaciones. Aquí se repasan brevemente, subrayando su valor, que no es solo científico y clínico, sino también social y económico.

## 1. INVESTIGACIÓN MÉDICA E INNOVACIONES CLÍNICAS

Los avances de la investigación médica abren la puerta a la curación de muchas enfermedades. Curar la enfermedad ha sido un objetivo primordial de los investigadores en medicina. Su deseo no es solo conocer mejor el funcionamiento del organismo humano, sino también poder aplicar este conocimiento para ayudar a los enfermos. Un ejemplo emblemático es el descubrimiento de la insulina, donde se aúna el avance del conocimiento científico con la obtención de un tratamiento que cambia la vida de los enfermos diabéticos. La repercusión social de estos avances científicos se extiende más allá de la

\* Universidad de Santiago de Compostela y Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (fernando.dominguez@usc.es).

práctica médica, ya que ha de considerarse el impacto económico que supuso la comercialización de la insulina para el desarrollo de la industria farmacéutica.

Desgraciadamente, el ejemplo de la insulina no se repite con la frecuencia que todos desearíamos. Poder trasladar a la práctica clínica los conocimientos obtenidos en el laboratorio de investigación no resulta fácil, porque curar depende, en gran medida, de dos factores que casi nunca van de la mano: por una parte, conocer las causas de la enfermedad y, por otra, desarrollar instrumentos terapéuticos que puedan ser utilizados posteriormente en la práctica médica para tratar a los pacientes afectados. Así, hay múltiples ejemplos de enfermedades cuyas bases fisiopatológicas son bien conocidas, a pesar de lo cual se carece de herramientas eficaces para poder tratarlas; y, al revés, enfermedades cuya etiología sigue siendo una incógnita, pero que se han podido tratar paliativamente con gran éxito gracias al desarrollo de nuevos medicamentos. Una de las causas de este divorcio entre el conocimiento teórico y su instrumentalización práctica reside en la necesidad de utilizar modelos experimentales muy alejados del hombre para profundizar en el conocimiento básico de la enfermedad. Sirva como ejemplo la mosca del vinagre, que ha sido pieza clave en el desarrollo de la genética, pero cuya manipulación experimental no se puede trasladar a la clínica.

Sin embargo, en la década de los ochenta se produjeron una serie de avances trascendentales que llevaron a un profundo cambio en el paradigma de la investigación médica. Dos grandes hitos marcaron este hecho. Uno, el enorme

avance tecnológico que supuso el desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite amplificar el material genético procedente de un enfermo y tener así material para el estudio de sus alteraciones de forma ilimitada; otro, la localización del primer gen causante de una enfermedad humana, la enfermedad de Huntington, usando un marcador polimórfico. Este segundo hecho abrió un nuevo continente a la investigación biomédica, ya que se invirtió el paradigma existente hasta entonces. Tradicionalmente se recurría a estudiar en un modelo animal alguna de las características de la enfermedad para obtener así datos que después trabajosamente se trataban de trasladar a la clínica. Era un proceso muy lento y que proporcionaba escasos resultados prácticos. Ahora, sin embargo, la aproximación es la opuesta. El estudio de los pacientes nos permite identificar los genes causantes de la enfermedad, antes incluso de que el gen se conozca. La información se inicia en la cama del enfermo, y solo después se estudia la función del gen en el laboratorio. La traslación de conocimiento fluye al revés del modelo tradicional; ahora, la información se dirige desde la cama del paciente hacia el laboratorio. Ello obliga a los investigadores a ir a los hospitales para obtener las fuentes de información primaria. Este acercamiento de los investigadores a los enfermos ha sido clave en el enorme desarrollo del conocimiento sobre las bases genéticas de las enfermedades.

## 2. EL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO Y LA MEDICINA GENÓMICA

La necesidad de verificar los datos obtenidos en los pacientes impulsó el desarrollo de las tecnologías que permitieron modificar el genoma del ratón. De esta forma, se pueden obtener modelos experimentales que repiten las mismas alteraciones génicas encontradas en los pacientes. Esta gran sinergia entre la cama del enfermo y el laboratorio de investigación se vio refrendada con el proyecto del genoma humano, un proyecto que aunó el esfuerzo de científicos de todo el mundo y que hizo realidad la existencia de una nueva rama de la medicina que se ha venido en llamar la medicina genómica. Esta rama, aún emergente, proporciona al clínico la información genética del paciente que

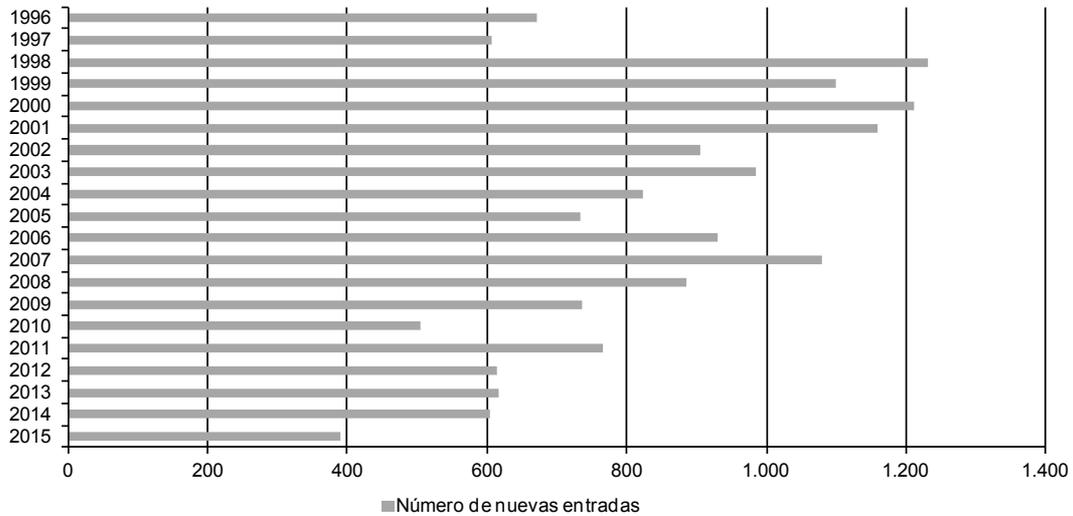
permite confirmar o descartar la existencia de una enfermedad. Es más, le proporciona información valiosísima sobre el pronóstico y el posible tratamiento posibilitando así un mejor manejo del paciente (Feero *et al.*, 2010; Ng *et al.*, 2009). Además, esta información –y este es uno de sus aspectos más sensibles– puede establecer el riesgo de padecer la enfermedad de allegados portadores de la alteración génica que aun no presentan síntomas. Este nuevo escenario se ha convertido rápidamente en una rutina asistencial y ha supuesto la creación de una nueva especialidad médica, la genética, que acaba de empezar su singladura de forma oficial. Su objetivo fundamental es el diagnóstico genético. La identificación de nuevos genes de relevancia clínica ha crecido ininterrumpidamente. En el gráfico 1 se representa el número de nuevas entradas que se vienen produciendo cada año desde el 1995 en la base datos de OMIM<sup>1</sup>, un catálogo de genes y enfermedades genéticas humanas.

A fecha 15 de mayo de 2015 se conocen las bases moleculares de 5.484 fenotipos (estos fenotipos incluyen fundamentalmente enfermedades mendelianas, pero también genes que confieren mayor susceptibilidad a padecer enfermedades comunes y algunas alteraciones genéticas no hereditarias, como las causantes de algunos cánceres). El número de genes conocidos cuya mutación conlleva un cambio fenotípico es de 3.395. En el cuadro 1 se representan los datos totales de genes separados en función de su localización. Esta última es muy importante desde el punto de vista médico, ya que determina el patrón de herencia. Así, por ejemplo, si los genes afectados están en el cromosoma X, es muy probable que sean solo los hijos varones los que padezcan la enfermedad; si la enfermedad está causada por un gen mitocondrial, la enfermedad solo la transmiten las madres, etcétera. Las cifras se incrementan cada año, pero probablemente los datos aquí presentados solo sean la punta del iceberg, ya que cabe esperar que el conocimiento sobre las bases genéticas de las enfermedades comunes se incremente sobremanera gracias al desarrollo de las nuevas tecnologías de genotipado, que han acelerado y abaratado el coste de cada análisis. Se van a poder obtener genotipados completos de una persona por menos de 2.000 euros, y la tendencia es que el coste siga bajando.

<sup>1</sup> Online Mendelian Inheritance in Man (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

GRÁFICO 1

EVOLUCIÓN ANUAL DE NUEVAS ALTERACIONES GENÉTICAS HUMANAS DE INTERÉS CLÍNICO RECOGIDAS EN LA BASE DE DATOS DE OMIM



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la OMIM.

CUADRO 1

LOCALIZACIÓN DE GENES EN CROMOSOMAS HUMANOS

	Autosómicos	Cromosoma X	Cromosoma Y	Mitocondriales	Totales
Número de genes	21.559	1.232	59	65	22.915

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la OMIM.

¿Qué es una enfermedad común y en qué se diferencia de una enfermedad mendeliana? En una enfermedad mendeliana basta tener la alteración patológica del gen para que se desarrolle la enfermedad, mientras que en las enfermedades comunes se necesita la intervención de otros factores para que la enfermedad se manifieste. Así, mientras en la enfermedad mendeliana la alteración génica es suficiente para padecer la enfermedad, en la enfermedad común la presencia de la alteración génica incrementa el riesgo de padecer la enfermedad, pero no es garantía de que se vaya a padecer. Este hecho

es muy relevante, ya que exige una adecuada valoración del riesgo que solo pueden proporcionar personas cualificadas.

Se observa de nuevo –como con el ejemplo de la insulina– que los avances científicos alcanzan una repercusión de tal envergadura que modifican los procedimientos rutinarios con los que se venía tratando a los pacientes. ¿Cómo se incorporan esos avances a la sociedad? La experiencia de Galicia puede servir para ofrecer una respuesta a esta pregunta.

### 3. LA FUNDACIÓN PÚBLICA GALEGA DE MEDICINA XENÓMICA (FPGMX)

Creada oficialmente en 2003<sup>2</sup>, la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX) tiene su origen a finales de los años noventa. En enero de 1997 inició su actividad en el sistema de sanidad público como Unidad de Medicina Molecular dentro de la Fundación INGO. La Unidad estaba formada por profesores universitarios formados en técnicas de genética molecular en laboratorios experimentales, que, sin embargo, carecían de experiencia asistencial. Afortunadamente, el equipo contó siempre con el apoyo entusiasta del personal clínico del Hospital Universitario de Santiago de Compostela, que pronto se extendió a otros centros gallegos, lo que facilitó sustancialmente la transición entre la investigación básica y la asistencia clínica. La importancia que la medicina genómica tiene en la práctica asistencial fue pronto captada por los profesionales sanitarios, quienes, desde el principio, hicieron un gran uso de las pruebas desarrolladas en la Unidad y, a partir del año 2003, en la propia Fundación (gráfico 2). Los análisis atendían las peticiones clínicas y surgían de los propios especialistas que encontraban en la práctica diaria pacientes sospechosos de padecer patologías genéticas y buscaban la colaboración de la Unidad de Medicina Molecular para poder confirmar su diagnóstico mediante el análisis genético. Esta colaboración dio lugar a un gran número de publicaciones científicas internacionales y de tesis doctorales como resultado de la identificación de numerosas alteraciones génicas causantes de enfermedades. Cabe destacar aquí la importancia de la colaboración con la Universidad en la formación del personal para la Unidad. La enorme variedad de enfermedades genéticas y la flexibilidad necesaria en la oferta de pruebas requieren contar con personal altamente cualificado, capaz de poner a punto nuevas técnicas diagnósticas en respuesta a las peticiones de los clínicos.

Sin embargo, el principal problema al que se enfrenta este tipo de servicios reside en hacer llegar de forma comprensible la información genética al paciente y, cuando corresponde, a sus familiares. Para ello, es esencial que existan

<sup>2</sup> Al amparo del Decreto 451/2003, de 26 de diciembre (DOG de 15 de enero de 2004).

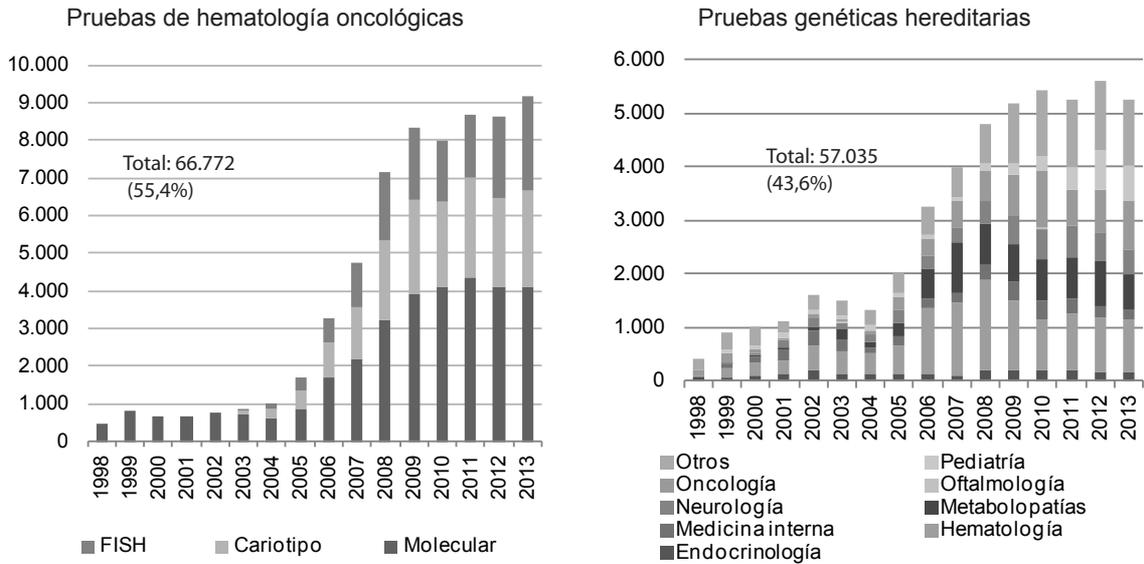
cauces de comunicación entre el personal que realiza las pruebas genéticas y los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes. Ello constituye la piedra angular de un servicio de genética integrado en un sistema sanitario público. El diagnóstico genético no es el todo, sino solo una parte del consejo genético que ha de proporcionarse a las personas afectadas.

La necesidad de crear en Galicia una fundación pública obedeció a razones administrativas para poder centralizar el diagnóstico genético en un único centro. La razón fundamental de esta decisión estriba en que las enfermedades genéticas son raras, y la tecnología necesaria para su identificación, muy cara. Por ello, no tiene sentido atomizar esfuerzos en múltiples laboratorios que no conseguirían un número de pacientes suficiente para justificar su existencia. Con ese criterio se creó la FPGMX, a la que se le otorgó la competencia autonómica para garantizar el acceso en condiciones de equidad a pruebas genómicas demandadas por la práctica totalidad de especialidades médicas.

Con la creación de la FPGMX aparecieron nuevos retos; por una parte, dar respuesta a la demanda de los hematólogos para que en Galicia se pudiesen hacer estudios completos de los pacientes oncológicos que incluyesen la realización de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) y de cariotipos; por otra, atender las necesidades asistenciales del área sanitaria compostelana y asesorar a los profesionales de otras áreas en la compleja interpretación del cariotipo prenatal. Desde el nacimiento de la FPGMX se han realizado más de 100.000 pruebas, 60.000 de las cuales fueron oncohematológicas, y el resto enfermedades hereditarias (gráfico 2). Este crecimiento en el número de pruebas solo ha sido posible gracias a la continua incorporación de nuevas tecnologías que han acelerado los procesos y, sobre todo, a la dedicación del personal de la FPGMX, la columna básica sobre la que se asienta la Fundación. En 2013, la plantilla fija dedicada a la actividad asistencial era de 22 personas: diez técnicos de laboratorio, diez titulados superiores, una enfermera y una persona responsable de administración. Las respuestas asistenciales que ha venido proporcionando la FPGMX han evolucionado de forma continua desde su creación. Se han creado nuevas áreas, como la farmacogenómica, y han aparecido nuevos desafíos técnicos, como la introducción de *arrays* o la secuenciación de nueva generación que, gracias

GRÁFICO 2

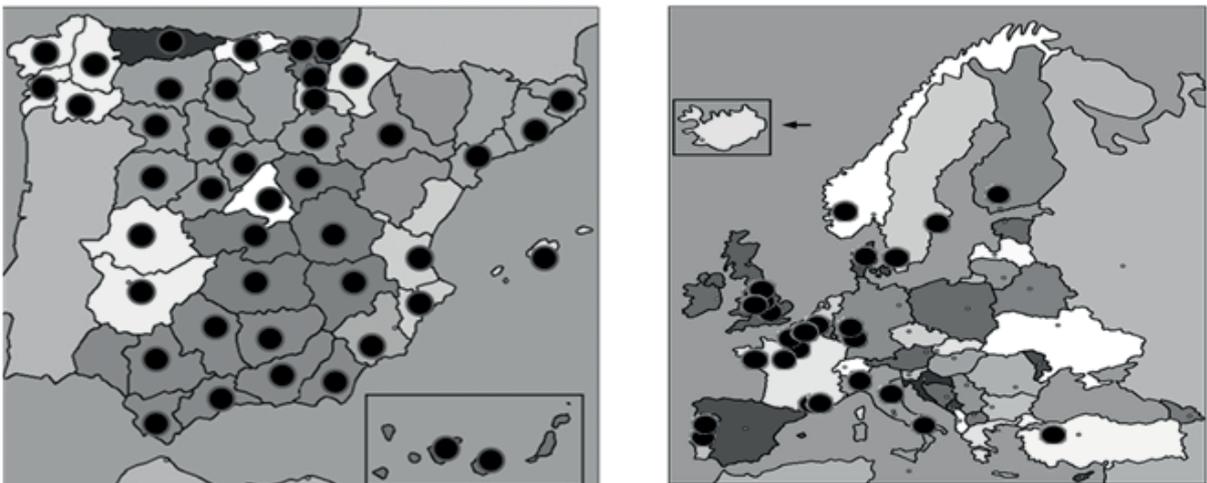
EVOLUCIÓN ANUAL DEL NÚMERO DE PRUEBAS REALIZADAS EN LA FPGMX APILADAS POR TIPO (IZQUIERDA) Y POR ESPECIALIDAD MÉDICA (DERECHA)



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la FPGMX.

FIGURA 1

LA FPGMX COMO CENTRO DE REFERENCIA: PROCEDENCIA DE LAS MUESTRAS RECIBIDAS PARA ANÁLISIS



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la FPGMX.

al desarrollo de la bioinformática, proporcionan una ingente cantidad de información sobre el paciente que permite refinar los pronósticos y los tratamientos.

El trabajo conjunto de los clínicos con el personal de la FPGMX ha permitido que este instrumento al servicio de los pacientes gallegos se haya convertido en un referente tanto nacional como internacional. En la figura 1 se indican las comunidades autónomas y los países que remiten muestras a la FPGMX para su análisis. Se han recibido solicitudes para la realización de pruebas de países de tres continentes distintos: Europa, América y Asia. Y, dentro de Europa, son muchos los países que han confiado en la Fundación para analizar las muestras de sus pacientes.

#### 4. LA MEDICINA GENÓMICA

El desarrollo de la medicina genómica es imparable. La continua adquisición de nuevos conocimientos hace más factible que un mayor número de enfermos, muy especialmente aquellos con enfermedades comunes, puedan beneficiarse de la información genética. Ello exige que la sociedad contemple esta especialidad como una realidad básicamente asentada. Muy propicio ha sido el reconocimiento oficial de la especialidad de genética, que permitirá la creación de una carrera profesional. Es esperanzador que la capacidad de la medicina genómica para generar puestos de trabajo tecnológicos altamente cualificados pueda repercutir positivamente en la contratación de jóvenes formados, con una elevada capacitación, cuya incorporación al sistema sanitario puede redundar en beneficio de todos. Por otra parte, la secuenciación completa del genoma de una persona y su aplicación biomé-

dica no es una iniciativa exclusivamente pública, sino también una fuente de negocio privado que crea nuevos puestos de trabajo altamente especializados (Venter, 2014). Pero también ha sido una magnífica inversión para el sector público. Como se puede ver en el cuadro 2, los beneficios obtenidos en los Estados Unidos gracias al proyecto del genoma humano superan ampliamente las inversiones realizadas para su desarrollo.

#### 5. LA MEDICINA DE PRECISIÓN

En un artículo reciente, J. Larry Jameson (2014), presidente de la Asociación de Médicos Americana (AAP), tomaba prestado de Clayton Christensen, profesor de la Harvard Business School, el término *disruptive innovation* que podemos traducir por “innovación perturbadora”. El calificativo de perturbador no es negativo, solo indica que la innovación modifica de forma irreversible la manera en que se venían haciendo las cosas hasta ese momento. Los ejemplos son abundantes en la vida diaria: el ordenador personal o la fotografía digital, por citar alguno entre muchos. Todas estas innovaciones han supuesto el abandono de las prácticas anteriores. Así, la fotografía digital ha supuesto la desaparición de la fotografía tradicional, las cámaras con película prácticamente han dejado de ser objeto de consumo; el ordenador ha desplazado a la máquina de escribir, etcétera.

La práctica médica es muy reacia a las innovaciones, dada la necesidad de preservar ante todo la seguridad del paciente. La innovación médica es, por ello, un proceso muy lento y con una tasa de éxito baja, que no resulta nada fácil mejorar. La complejidad del organismo humano explica que cualquier modelo apriorístico tenga

CUADRO 2

#### INVERSIÓN Y BENEFICIOS ECONÓMICOS DEL PROYECTO GENOMA HUMANO EN ESTADOS UNIDOS

	Costo de desarrollo (miles de millones de \$)	Beneficios estimados (miles de millones de \$)
Proyecto Genoma Humano	3,8	798

Fuente: National Institutes of Health, 2015.

una utilidad muy limitada. Solo desde la experimentación clínica podemos saber si un nuevo procedimiento va a ser trasladable a la práctica diaria, y esto encarece enormemente los costes de desarrollo. Sí es posible, en cambio, potenciar la innovación médica aumentando el número de proyectos innovadores que inician su camino. Resulta razonable esperar que cuantos más proyectos innovadores existan, más posibilidades habrá de mejorar la asistencia clínica. Las ideas innovadoras surgen de la investigación fundamental y recorren un largo camino hasta llegar a la práctica clínica. Es un proceso piramidal que se asienta en una amplia base de proyectos originados en la investigación básica. Una de las mejores formas de acelerar la innovación en medicina –que es equivalente a decir mejorar el tratamiento de los pacientes– consiste en fomentar la investigación básica, fuente de la mayor parte de los procesos innovadores. Al final del camino, muy pocos proyectos mejoran radicalmente lo ya existente pero, cuando así sucede, su uso se generaliza rápidamente y los costes del desarrollo se recuperan ampliamente. A modo de ilustración puede citarse alguno de los ejemplos de “innovaciones perturbadoras” en el ámbito clínico del pasado reciente: la angioplastia y los *stents* en el tratamiento de la enfermedad coronaria, que sustituyeron a la cirugía coronaria; la cirugía mínimamente invasiva, que redujo sensiblemente las complicaciones de la cirugía tradicional; las técnicas de imagen 3D, que reemplazaron a la radiografía tradicional y, en el ámbito de la salud pública, la prohibición de fumar en público, que cambió los hábitos de millones de personas.

En la clínica, como ocurre en otros ámbitos, la introducción de una tecnología perturbadora supone el abandono de la previa. Es bueno, por tanto, prever qué innovaciones nos puede deparar el futuro a la hora de planificar adecuadamente los siempre escasos recursos sanitarios. Tres propuestas de Jameson pueden servir de ilustración: “la corrección del genoma”, que permitirá introducir la terapia celular en el tratamiento de enfermedades con base genética; el “mapeado cerebral”, herramienta básica para poder entender y abordar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas, y el “diagnóstico personalizado”, que mejora las perspectivas del tratamiento de distintas enfermedades, especialmente el cáncer. En relación con este último punto cabe recordar que recientemente el Presidente Obama ha lanzado un gran proyecto conocido por el nombre que se ha venido en llamar la Iniciativa de Medicina de Precisión (*Precision*

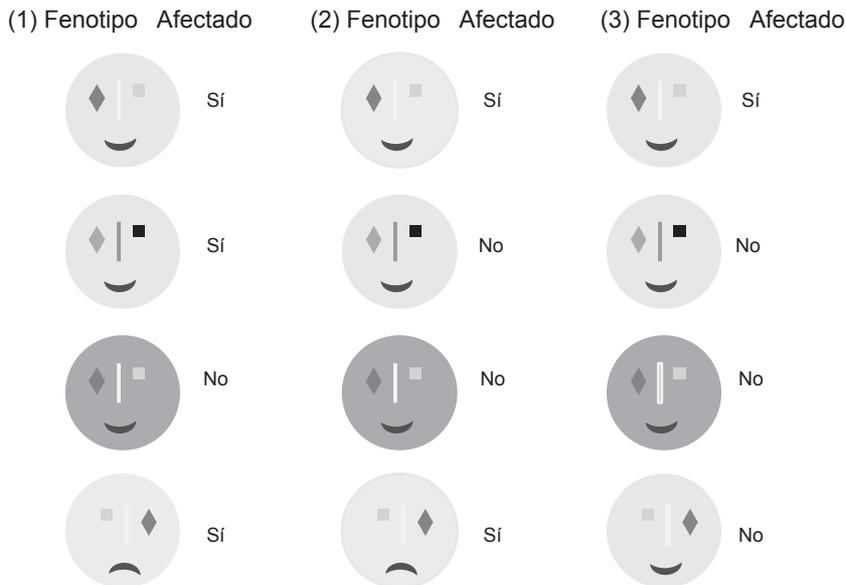
*Medicine Initiative*). Con el propósito de que su país “lidere una nueva era de la medicina”, Obama ha consignado 215 millones de dólares para generar una base de datos en la que se deposite información proveniente de un millón de voluntarios, y que incluya no solo los datos genéticos, sino también el microbioma (es decir, la comunidad de microbios residentes en el organismo) y factores ambientales que puedan contribuir a mejorar el conocimiento sobre cómo alcanzar tratamientos individualizados.

En sentido estricto, los objetivos no son nuevos. Lo que hace a este proyecto diferente de otros es la cantidad masiva de datos que pretende reunir. La propuesta ha sido respaldada tanto desde el ámbito científico –con dos premios Nobel entre sus valedores: Collins y Varmus (2015)– como desde el industrial. Pero, en primer lugar, es oportuno hacer aquí una aclaración terminológica: la medicina de precisión es descendiente directa de la medicina personalizada. Se cambió “personalizada” por “precisión” debido a la ambigüedad a la que daba lugar el término “personalizada”. Originalmente se utilizaba con la intención de resaltar el objetivo de ajustar el tratamiento en función de cada paciente, de personalizarlo. Sin embargo, para una gran mayoría, tanto de pacientes como de profesionales sanitarios, la medicina personalizada tiene que ver con el trato humano que se establece entre médico y paciente, acepción que parece haber acabado imponiéndose.

La figura 2 puede ayudar a entender mejor el significado de esta propuesta. Se analiza la relación existente entre el fenotipo (cada cara) y la afectación (padecer una enfermedad) en tres situaciones diferentes. En el primer caso, el color gris claro de la cara parece estar asociado con la enfermedad, ya que todos los enfermos tienen la cara gris claro y este es el único rasgo común a todos ellos. Además, el paciente sano no tiene la cara gris claro. Es un ejemplo típico de una enfermedad genética mendeliana, en la que la alteración de un gen (aquí se manifiesta por el color gris claro de la cara) es suficiente para que se desarrolle la enfermedad. En el segundo caso, la situación se complica, porque hay un paciente que tiene la cara gris claro y no padece la enfermedad; no obstante, es fácil comprobar que las personas afectadas tienen dos rasgos comunes, el color gris claro de la cara y el color blanco de la nariz. Cada uno de los rasgos por separado no es suficiente para que aparezca la enfermedad, solamente cuando están los dos presentes, la enfer-

FIGURA 2

ASOCIACIÓN ENTRE RASGOS FENOTÍPICOS Y DESARROLLO DE UNA ENFERMEDAD



Nota: Se entiende por “fenotipo” el conjunto de rasgos presentes en las caras (color de la cara y nariz, forma y colores de boca y ojos).

Fuente: Elaboración propia.

medad se manifiesta. En este caso, la alteración de un gen no es suficiente para que aparezca la enfermedad, pero incrementa considerablemente el riesgo de padecerla. En el tercer caso, ningún rasgo por sí solo es predictivo de la enfermedad, por lo que el estudio de los rasgos no proporciona información útil.

Observando más detenidamente los casos, se observa que, en el primero, los tres pacientes tienen la cara gris claro: posiblemente el médico se sentirá más seguro al emitir un diagnóstico basado en el color de la cara si los datos, en lugar de obtenerse en tres pacientes, se hubiesen obtenido en 100.000, y todos ellos, además, tuviesen la cara gris claro (aunque desde un estricto análisis lógico se pueda cuestionar tal afirmación). Por tanto, no es de extrañar el empeño del proyecto de la medicina de precisión de empezar reclutando ya a un millón de personas. Cuanto mayor sea la muestra estudiada, mejor se va a poder establecer la existencia de asociaciones. Por otra parte, con respecto al tercer caso se puede concluir que, en algunas situaciones, el estudio de determinados rasgos, por ejemplo genéticos, no es suficiente para predecir el riesgo de padecer la

enfermedad (Groop *et al.*, 2014; Ball, 2010; Maher, 2008). De ahí que la propuesta de la medicina de precisión haga acopio exhaustivo de otros datos para así tratar de establecer diagnósticos mejor fundados en un modelo más comprensivo. Una última consideración –quizá para un fisiólogo la más fundamental– es que la relación entre el rasgo que se asocia con el riesgo de padecer la enfermedad y la naturaleza de esta última es empírica. La asociación estadística no proporciona una explicación causal de la enfermedad. Es cierto que futuras investigaciones podrán acabar dando como fruto el establecimiento de alguna conexión, pero inicialmente ese no es el caso. Ello plantea un grave problema si, como se verá más adelante, se pretende en algunos casos sustituir al médico por un ordenador.

Cabe utilizar un ejemplo actual para tratar de presentar el escenario al que puede llevar la medicina de precisión. Las mujeres que son operadas de cáncer de mama en un estadio inicial tienen buen pronóstico, ya que una gran mayoría de ellas se pueden considerar curadas. Hay, sin embargo, un porcentaje bajo de pacientes en las que el proceso puede recurrir. Por eso, se acude a tratamientos coadyuvantes, como la quimio-

rapia, para acabar con las células tumorales residuales que, con el paso del tiempo, dan lugar a la recurrencia de la enfermedad. Lamentablemente hoy en día ninguno de los métodos diagnósticos tradicionales permite diferenciar aquellas mujeres curadas de las que tienen riesgo de recurrencia y que, por tanto, deben ser tratadas. Por precaución se ofrece el tratamiento a todas, pero si fuera posible discriminarlas, se evitaría tratar a aquellas mujeres que no lo necesitan.

Basándose en trabajos de investigación que analizaron el patrón de expresión de genes en muestras de tumores de múltiples pacientes, tres compañías diferentes, y de forma independiente, crearon modelos matemáticos para establecer el riesgo de recurrencia. Estos tests, que ya se comercializan, pueden llegar a ser muy útiles en la práctica clínica, porque permiten diferenciar a las mujeres con bajo riesgo de recurrencia de las que tienen alto riesgo. La aplicación práctica es inmediata; las mujeres con bajo riesgo pueden decidir con mayor seguridad si quieren ser tratadas o no con quimioterapia que, como es bien sabido, tiene efectos adversos indeseables. Si estos tests u otros similares en fase de desarrollo finalmente demuestran que son más útiles a la hora de tratar a las pacientes que las técnicas diagnósticas actualmente existentes, acabarán desplazándose de la práctica médica. Esto constituye un ejemplo claro de lo que es una innovación perturbadora.

Escenarios semejantes pueden llegar a generalizarse a otros tipos de enfermedades. Dadas las importantes consecuencias de cara al futuro, conviene conocer cómo se desarrollan estos tipos de test. Es necesario, en primer lugar, acumular un gran número de datos que permitan establecer, en una segunda fase, un modelo matemático robusto que prediga la evolución de la enfermedad o la respuesta del enfermo a un tratamiento, o incluso la selección, entre un abanico de medicamentos, del que resulte mejor para cada paciente. Solo se requieren, por tanto, dos pilares para desarrollar estos tests: 1) la base de datos que, en el caso de la Iniciativa de Medicina de Precisión, posiblemente sea de acceso público; y 2) el desarrollo del modelo matemático de regresión que permita evaluar el riesgo del paciente. Este segundo pilar es el que atrae a la industria. Es fácil imaginar un escenario no tan remoto; de hecho, ya se trabaja así con los tests de cáncer de mama previamente mencionados, en los cuales el personal sanitario toma una muestra de sangre –o del tejido, si se trata de

tumores–, lo envía a un laboratorio centralizado (que pertenece a la misma compañía que comercializa el test) y, una vez analizado mediante el programa informático, recibe el resultado final con el tratamiento recomendado. Pensando en enfermos crónicos, que según algunas estimaciones absorben el 50 por ciento del gasto sanitario total en España, la labor asistencial de seguimiento del paciente podría quedar reducida a la toma de sangre, presión arterial, peso, etcétera, parámetros todos ellos cuya obtención no requiere la intervención de un médico especialista y que, una vez adquiridos, son remitidos a un laboratorio central donde se evalúan los datos analíticos y, junto a los otros parámetros, se introducen en el ordenador que ajusta la medicación del paciente. Es posible, por consiguiente, que la decisión sobre el tratamiento del paciente acabe recayendo en el ordenador. Sin duda, aquellos capaces de desarrollar los mejores algoritmos van a encontrar magníficas posibilidades de negocio. No es de extrañar, por tanto, el interés que la propuesta del Presidente Obama ha despertado en el ámbito industrial. Pero también es igualmente cierto que aquellos países que no tengan desarrollada una tecnología acorde verán mermada su capacidad de decisión en un tema tan fundamental como es la salud. Parece necesario potenciar la investigación en semejantes iniciativas para no quedar retrasados en el desarrollo de esta innovación, que puede llegar a ser tremendamente perturbadora.

Evidentemente, el desarrollo de este proyecto va a requerir un impulso tecnológico paralelo que implique la convergencia de la genética, la informática y la imagen, junto con otras tecnologías, como pueden ser la separación e identificación de células, la epigenética, la proteómica y la metabolómica, que ya se están expandiendo rápidamente y ayudando a redefinir mejor la clasificación de las enfermedades, a menudo con importantes implicaciones de pronóstico y de tratamiento.

¿Cómo se puede potenciar esta iniciativa? De acuerdo con Weinshilboum (2015), los sectores sobre los que habría que actuar son: 1) los planes de estudio, que deberían introducir la bioinformática al objeto de proporcionar a los médicos y otros profesionales de la salud las herramientas necesarias para utilizar el material genómico; 2) la estandarización de las actividades de los biobancos, utilizando los mismos términos y plantillas, de modo que los biobancos sean universalmente útiles; 3) la creación de reposito-

rios de datos seguros, donde todas las instituciones puedan agrupar la información y beneficiarse de compartirla y, al mismo tiempo, proteger la privacidad del paciente; 4) el desarrollo de una nueva generación de registros médicos electrónicos que puedan almacenar de forma segura los datos de los pacientes y permitan interactuar fácilmente con los depósitos de almacenamiento de datos genómicos para facilitar la incorporación de la genómica en la atención médica de rutina; 5) el uso de la genómica para identificar fármacos que podrían ser utilizados como tratamientos; 6) la mejora de los incentivos para que los investigadores trabajen en equipos multidisciplinares, y 7), la creación de un centro nacional donde se crucen los datos de los pacientes con los procedentes de ensayos clínicos genómicos

de pacientes en lista de espera y los que, al final, logran ser trasplantados de riñón en la Unión Europea. Es bien sabido que en España el trasplante de órganos es una práctica ejemplar gracias a la labor desarrollada por la ONT y los profesionales sanitarios que trabajan en el sistema de salud. Pero la principal limitación de la actividad de la ONT deriva de las necesidades de órganos, que siguen lejos de ser satisfechas, por lo que muchos pacientes se encuentran en lista de espera para recibirlos.

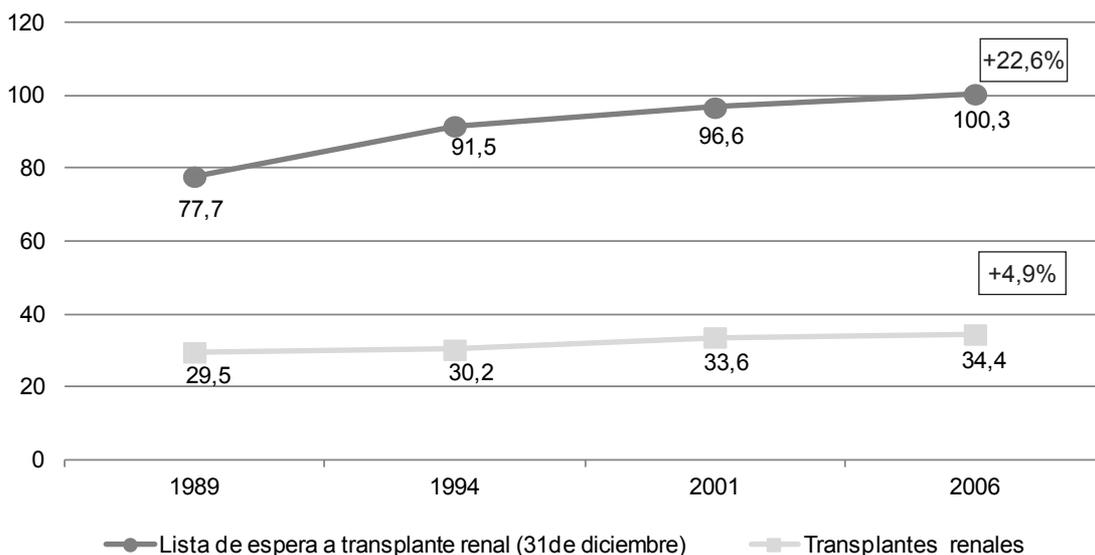
Desde hace mucho tiempo se ha tratado de paliar la falta de órganos mediante el desarrollo de métodos alternativos. La medicina regenerativa es la gran apuesta de futuro en este campo. Esta medicina parte del trabajo pionero de John Gurdon en anfibios, quien demuestra que la información necesaria para la creación de órganos está presente intacta en el núcleo de cualquier célula del animal adulto. Esta información se halla firmemente custodiada por mecanismos epigenéticos que impiden que se active de forma accidental. El acceso a esta información genética se encuentra blindado por una puerta que está abierta en la vida embrionaria, cuando

## 6. LA MEDICINA REGENERATIVA

En el gráfico 3, tomado de un informe de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), se aprecia el creciente desfase entre el número

GRÁFICO 3

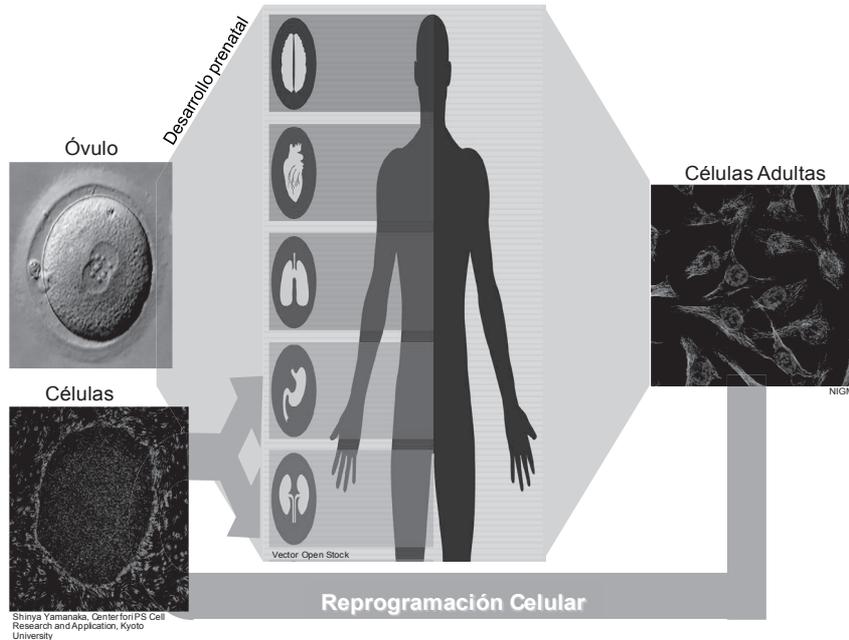
EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES DE LA UNIÓN EUROPEA EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL Y DEL NÚMERO DE PACIENTES TRASPLANTADOS (POR MILLÓN DE POBLACIÓN)



Fuente: ONT (<http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx>).

FIGURA 3

LA REPROGRAMACIÓN CELULAR FUENTE DE TEJIDOS U ÓRGANOS



Fuente: Elaboración propia.

se produce la formación de los órganos, y que se cierra con siete candados al acabar el desarrollo. Shinya Yamanaka encontró la llave que puede abrir la puerta, un hallazgo que le supuso el Premio Nobel compartido con Gurdon. La esperanza es, por tanto, que, con la llave de Yamanaka u otras equivalentes, sea posible, a partir de una célula adulta (quizá las obtenidas al frotar con un hisopo la mucosa de la boca), generar los órganos repitiendo en el laboratorio de forma controlada los procesos de organogénesis que se producen durante el desarrollo embrionario (figura 3). El nuevo órgano podría sustituir al órgano dañado en el enfermo afectado. Esta tecnología ofrece enormes ventajas, ya que evita el rechazo inmunológico y, además, de un mismo paciente se pueden obtener ilimitadamente nuevos órganos en el caso que fracase un trasplante anterior.

A pesar de que las batallas por las patentes están sembrando de obstáculos su desarrollo comercial (Carey, 2011), la investigación debe continuar para poder trasladar cuanto antes estos avances a la práctica clínica.

## 7. CONCLUSIÓN

La innovación en medicina debe ser permanente. Algunas novedades son tan decisivas que cambian definitivamente la manera en que se trata al paciente. Lamentablemente, los avances que benefician a los pacientes no son tan frecuentes como todos desearíamos. Hay, sin embargo, una puerta abierta a la esperanza y consiste en potenciar la innovación tecnológica fomentando la investigación básica. Las ideas que van a dar lugar a los grandes avances que cambian la práctica médica han surgido y dado sus primeros pasos en un laboratorio básico. Esta primera etapa no se puede abandonar si después se pretende recoger el fruto del avance tecnológico. Promover la investigación básica es una fuente de creación de riqueza que en el campo médico redundará en beneficio de los enfermos. Dada su importancia social y económica, no se puede confiar exclusivamente a la gestión gubernamental; es necesario el compromiso y apoyo de todos.

## BIBLIOGRAFÍA

BALL, P. (2010), "Bursting the genomics bubble", *Nature*, 31 de marzo (<http://www.nature.com/news/2010/100331/full/news.2010.145.html>).

CAREY, N. (2011), *The Epigenetics Revolution: How Modern Biology is Rewriting Our Understanding of Genetics, Disease and Inheritance*, Londres, Icon Books.

COLLINS F.S. y H. VARMUS (2015), "A new initiative on precision medicine", *The New England Journal of Medicine*, 372(9): 793-5.

FEERO, W.G.; GUTTMACHER, A.E. y F.S. COLLINS (2010), "Genomic medicine--an updated primer", *The New England Journal of Medicine*, 362(21): 2001-11.

GROOP, L. y F. POCIOT (2014), "Genetics of diabetes--are we missing the genes or the disease?", *Molecular and Cellular Endocrinology*, 382(1): 726-39.

JAMESON, J.L. (2014), "Disruptive innovation as a driver of science and medicine", *Journal of Clinical Investigation*, 124(7): 2822-2826.

MAHER, B. (2008), "Personal genomes: The case of the missing heritability", *Nature*, 456(7218): 18-21.

NG, P.C.; MURRAY, S.S.; LEVY, S. y J.C. VENTER (2009), "An agenda for personalized medicine", *Nature*, 461(7265): 724-726.

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

VENTER, J.C. y A.J. BEARD (2014), "Craig Venter, the biologist who led the for-profit effort to sequence the human genome, shares his thoughts on commercializing science", *Harvard Business Review*, 92(9): 132.

WEINSHILBOUM, R. (2015), "Precision medicine: Expert describes next steps to help more patients benefit", *Science Daily*, 26 de enero (<http://www.sciencedaily.com/releases/2015/01/150126095319.htm>).