

Biomedicina

RAFAEL PÉREZ YBARRA

Toda la información que está aportando el conocimiento del genoma humano en los últimos años ha disparado las expectativas sobre la llamada medicina personalizada. Ésta se basa en la identificación de dianas terapéuticas y de las características o perfiles genéticos individuales para diseñar fármacos o terapias dirigidas selectivamente a cada persona. Lo que hace poco parecía ciencia-ficción, puede hacerse realidad en los próximos 10 o 15 años, asegura José Luis García, presidente de la Sociedad Española de Biotecnología (Sebiot). “El genoma humano ha abierto un escenario distinto. Antes veíamos árbol a árbol, ahora vemos todo el bosque. Y las posibilidades de desarrollo e identificación de nuevas dianas son mucho mayores”.

Las dianas terapéuticas son las moléculas sobre las que actúan los fármacos o tratamientos para cambiar el curso de la enfermedad. Pueden ser moléculas simples o macromoléculas, como proteínas, azúcares o ácidos nucleicos (ADN o ARN). “Es un concepto muy amplio, que incluye proteínas, receptores, células, órganos...”, dice Francesc Artigas, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona del CSIC. “Es el lugar adonde se debe dirigir cualquier tipo de tratamiento”, explica de forma más sencilla Enrique de Álava, del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca.

Tratamiento y prevención

Cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, depresión, infecciones, Alzheimer. La lista de enfermedades que se benefician de la identificación de nuevas dianas terapéuticas es enorme. Y no sólo para tratar enfermedades, sino también para prevenirlas. En la aterosclerosis se están identificando las alteraciones genéticas y ambientales que pueden corregirse y, por tanto, prevenir así la enfermedad.

Ginés Sanz, del Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC), explica que la localización de dianas ha propiciado un avance en el control de la hipertensión y las alteraciones del colesterol, mientras se sigue trabajando en la prevención de la diabetes y la obesidad. En enfermedades del desarrollo, como el síndrome de Down, también se investiga en la prevención o el consejo genético, apunta el investigador Santiago Rodríguez de Córdoba, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Para cada enfermedad existe una o varias dianas. En la enfermedad cardiovascular, no se circunscriben a los genes o proteínas, explica Sanz. Se investiga, por ejemplo, “el comportamiento de las células del endotelio, que causan inflamación y favorecen la formación de la placa aterosclerosa”. Una de las áreas de investigación más determinantes es conocer los mecanismos inflamatorios que marcan el desarrollo de la aterosclerosis. Una vez que se conozcan, “la diana puede interferir con la inflamación en el endotelio”. En este campo se están investigando los marcadores biológicos, es decir, “las proteínas en sangre que indican los mecanismos implicados en el proceso inflamatorio”.

Las dianas tumorales

En el cáncer la investigación ha avanzado especialmente. La genómica y la proteómica permiten analizar la diversidad y complejidad de cada tipo de cáncer y el diagnóstico molecular de tumores, ade-

Las dianas terapéuticas son las moléculas o células sobre las que actúan los tratamientos para combatir selectivamente una enfermedad. No se trata ya de matar una bacteria o una célula tumoral destruyendo todo lo que se pone a tiro. El conocimiento del genoma humano está permitiendo identificar y validar las dianas de cada enfermedad para tratarlas y prevenirlas de forma personalizada.

Dianas para apuntar mejor



Laboratorio de proteómica del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

GORKA LEJARCEGI

cuando la terapia a cada paciente. Según De Álava, a medio plazo, el futuro en el tratamiento del cáncer pasará por la identificación de nuevas dianas, pero no sólo terapéuticas, sino también diagnósticas y preventivas.

La primera generación de fármacos que se enmarcan en la medicina personalizada se dirige a dianas terapéuticas específicas. Estos fármacos “siguen siendo muy útiles”, dice De Álava, aunque las células tumorales acaban por despistar ese freno. La segunda generación será “menos específica e inhibirá varias dianas en vez de una única”, dice, y se refinará la clasificación de los tumores. El *oncochip*, una herramienta muy útil, dará paso a *chips* más especializados, “como el *linfochip* y el *mamachip*”, que da-

El control del cáncer pasará por la identificación de dianas terapéuticas, diagnósticas y preventivas

rán información morfológica y molecular.

En el proceso de identificación de dianas hay una primera fase de descubrimiento, otra de validación, de prioridad en tratamiento y finalmente el desarrollo farmacológico. Pero, como indica De Álava, previamente hay que definir qué dianas son las más interesantes. Lo mismo piensan en el CNIC. La investigación es multifactorial y debe ser multidisciplinar. En España, grupos como el CNIC y las Redes de Investigación, formadas por investigadores básicos y clínicos, son la herramienta adecuada para trabajar. Los básicos, señala, “nos dicen cuáles son las posibilidades de la investigación” y los clínicos “podemos decir lo que es o no importante para la clínica”, señala Sanz.

Pero, ¿cómo se buscan las dianas? La identificación de dianas terapéuticas y, por tanto, el diseño de fármacos ha experimentado un cambio radical a partir del conocimiento del genoma humano, apunta Manuel Fresno, del Centro de Biología Molecular. La mayoría de los medicamentos actuales han sido identificados de forma empírica mediante lo que se denominan procesos de prueba y error, muchas veces sin conocer las dianas responsables de la enfermedad. Antes, dice José Luis García, los rastreos de dianas se hacían gen a gen, “sin tener una visión global de todo el genoma. Desde que tenemos la información del genoma humano, las dianas se localizan con conocimiento de causa”.

Circuitería cerebral

Desgraciadamente, en las enfermedades del sistema nervioso no ha llegado todavía la era genómica o proteómica. Así piensa Francesc Artigas, del CSIC, que explica la complejidad del cerebro, en el que hay miles de millones de neuronas, cada parte está especializada y existen innumerables conexiones. “No es posible arreglar un ordenador actuando sobre un único *chip*; pues lo mismo ocurre en el cerebro. Hace falta más información sobre la circuitería cerebral”.

La esquizofrenia, el área en la que trabaja el grupo de Artigas, es otro ejemplo en el que no basta con una diana terapéutica. Los fármacos existentes son activos frente a los síntomas psicóticos, pero no ante el deterioro cognitivo. Entonces, ¿cuál es la diana en la esquizofrenia? No se sabe muy bien, afirma. Es un desarrollo muy complejo en el que hay que identificar muchas dianas y escoger una. No hay que olvidar que una misma diana, por ejemplo la dopamina, puede tener distintas funciones en las diferentes zonas del cerebro.

Análisis del perfil genético individual

Todo el conocimiento derivado del genoma humano conduce irremediamente a la proteómica, a la farmacogenómica y a la medicina personalizada. La proteómica clínica favorece la detección precoz de la enfermedad, su monitorización, el uso de terapias más efectivas y un conocimiento más profundo y global de la patogénesis.

El biólogo molecular Manuel Fresno explica que la farmacogenómica “maximiza el tratamiento y minimiza los efectos secundarios; nos permite saber si el fármaco va o no a funcionar. Es, en resumen, la medicina personalizada”.

El estudio de los perfiles genéticos específicos de cada individuo traerá consigo la medicina personalizada, como señala José Luis García, presidente de la Sociedad Española de Biotecnología (Sebiot). “Aunque suena un poco a ciencia ficción, el perfil genético individual servirá para diseñar tratamiento específicos y, por ejemplo, acoplar un medicamento o un tra-

tamiento al tipo de cáncer y a cada individuo”.

José Luis García no duda en afirmar que el genoma es la “puerta al futuro”. Pero no sólo ha sido el genoma, sino el rendimiento de las “ciencias ómicas que permiten un análisis masivo de modelos animales para el cribado masivo de las respuestas, como el uso de la biotecnología que permite usar modelos simples que sirven para testar las dianas terapéuticas”.

Tampoco hay que olvidar la bioinformática, por la que se puede predecir el camino metabólico de una diana determinada. O las técnicas de bioimagen, tan útiles en enfermedades cardiovasculares para buscar marcadores que den información sobre las áreas donde se produce inflamación. Pero, como apostilla Ginés Sanz, del Centro Nacional de Investigación Cardiovascular, no hay duda de que la investigación se encontraría en una fase más primitiva sin la información del genoma humano.