



ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Genómica de Precisión:

Aplicación y desarrollo en la Medicina Personalizada

Académicos: Dr. Jean-Paul Rossi, Dra. Ángela R. Solano y Dra. Nélide Mondelo

Resumen

Una Salud (*One Health*) es definida por la Organización Mundial de la Salud como un enfoque dirigido a la colaboración en múltiples niveles del Estado y privados para alcanzar los mejores resultados posibles de política pública en salud. Reconoce la interconexión de la salud humana, animal y ambiental. Promueve la integración de profesionales de estos sectores para abordar desafíos de salud, entre los cuales podemos citar los continuos brotes de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes que amenazan la salud humana y causan estragos en el desarrollo socio-económico.

Una Salud y Medicina de Precisión son dos campos que están estrechamente relacionados. Una Salud reconoce que la salud de cada individuo es única y está influenciada por varios factores, incluidos la genética, el estilo de vida y el medio ambiente. La Medicina de Precisión utiliza datos genéticos y otros datos relevantes para desarrollar estrategias de predicción de las enfermedades y de tratamiento personalizado. Al trabajar juntos, estos campos tienen como objetivo mejorar los resultados sanitarios para individuos y poblaciones.

La Genómica, ciencia que estudia el conjunto de secuencias de DNA que hay en un organismo, es decir, el genoma, es el elemento clave de la Medicina de Precisión.

La gran cantidad de información derivada de las nuevas técnicas de biología molecular como la secuenciación masiva, ha proporcionado una nueva generación de Biomarcadores moleculares que están adquiriendo cada vez una mayor importancia, con aplicaciones que incluyen el diagnóstico, el pronóstico y la selección de terapias.

La Farmacogenómica estudia cómo las regiones del genoma (tanto codificantes como no codificantes) pueden regular las respuestas a los fármacos, permite identificar cómo las variaciones genéticas afectan la eficacia y seguridad de los medicamentos en diferentes individuos o poblaciones y contribuye al descubrimiento de nuevos objetivos farmacológicos y terapias personalizadas.

La Microbiología y Una Salud se cruzan en el contexto de la genómica de microorganismos patógenos, de la microbiota y la urgente necesidad de detectar rápidamente al agente etiológico en infecciones que comprometan la vida. Pero, además, ambas coinciden en promover la búsqueda de nuevos y eficaces tratamientos para las zoonosis “desatendidas” y para enfrentar la pandemia de resistencia a antimicrobianos que preocupa al mundo entero.

La Medicina de Precisión demandará la consideración de aspectos éticos específicamente ligados a ella, sin precedentes. Por último, pero no menos relevante es la necesidad de analizar, para su implementación, los aspectos económicos, especialmente cuando el estándar de referencia es una medicina con relativa eficacia o cuya administración, en algunos individuos, se asocia con eventos adversos.

Dentro de este contexto, es imperativo definir habilidades claves específicas y promover el desarrollo de capacidades de aprendizaje, así como el de cooperación/interacción entre distintos profesionales de la salud, lo cual, dadas las características propias de la Medicina de Precisión, es de particular importancia. Todos los avances actuales permiten vislumbrar que la bioquímica molecular y el diseño de fármacos de precisión, son gran parte del camino que nos lleva a un futuro en constante progreso y hacen necesaria una formación profesional diferente, que debería ser implementada rápidamente por las facultades de Farmacia y Bioquímica de nuestro país, previo establecer un marco de competencias básicas, intermedias y avanzadas para que farmacéuticos y bioquímicos, según estrategias nacionales y sus propias áreas de desempeño, puedan encarar esta nueva Medicina.

1- Introducción

La Genómica, es la ciencia que estudia el conjunto de secuencias de DNA que hay en un organismo, es decir, el genoma. Es el elemento clave de la “Medicina de Precisión” (encontramos en la literatura sinónimos como “Medicina Individualizada”, “Medicina Personalizada”, “Medicina Genómica Personalizada” y otros menos frecuentes; **Figura1**). La información codificada en el genoma humano permite comprender la naturaleza molecular de una enfermedad, así como la personalidad química de un paciente y como resultante, predecir, diagnosticar y tratar la enfermedad humana con el fármaco o combinación de fármacos más eficaces y seguros. La Genómica de precisión refleja los cambios de la medicina predictiva gracias a la enorme tarea con el desciframiento de la secuencia del genoma humano (Human Genome Organization International, HUGO, <https://www.hugo-international.org>) y así se desarrollaron la Proteómica, la Transcriptómica, la Farmacogenómica, la Metabolómica, Bioinformática y la Inteligencia Artificial, que son los otros recursos necesarios para un

abordaje holístico de la Medicina de Precisión que requieren de capacidades y conocimientos técnicos especializados.

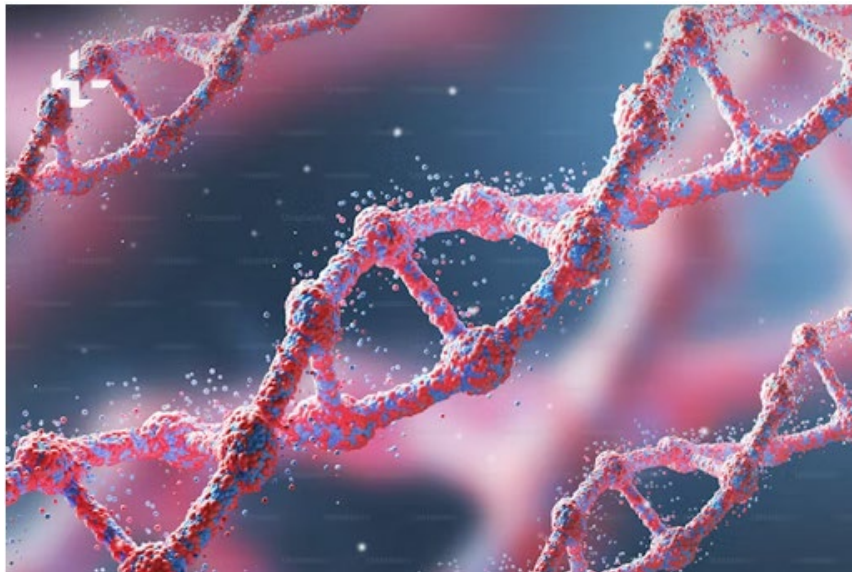


Figura 1: La Genómica de Precisión, también conocida como Medicina Genómica o Medicina Personalizada, es un enfoque médico que utiliza información genética específica de un individuo para personalizar el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades. Se basa en el análisis detallado del genoma de una persona, que incluye la secuencia completa de su DNA, así como variaciones genéticas, mutaciones y otros marcadores genéticos relevantes para la salud. (Figura extraída de Unsplash, 2024).

En el siguiente capítulo, describiremos brevemente el potencial de la Genómica mientras planteamos la urgencia con la que debiéramos actuar para que encuentre a nuestros farmacéuticos y bioquímicos - graduados y estudiantes- preparados para hacer frente al desafío de esta nueva medicina calificada como *Precisa, Preventiva, Predictiva, Personalizada y Participativa*.^{1,2}

2- La Genómica en la predicción y el diagnóstico de la enfermedad humana

Un valor agregado del conocimiento genómico se relaciona a la ya referida Medicina de Precisión la cual, es actualmente una realidad en muchas áreas clínicas como la Oncología, Cardiología, Inmunología, Neurología y otras. El diagnóstico molecular (genómico) es posible gracias a técnicas de secuenciación y otras de análisis genético relacionadas. Su crecimiento en los últimos años, debido a los adelantos en las técnicas mencionadas, condujo, entre otros, al descubrimiento de varios de los genes que confieren predisposición hereditaria a ciertos síndromes y/o al desarrollo de tratamientos ajustados a sub-poblaciones de pacientes.

Esas técnicas son las que nos permitirán detectar variantes genéticas patogénicas germinales en algunos genes específicos.

Las variantes genéticas germinales están presentes en todas las células del organismo, específicamente en uno de los alelos (que será heredado de la línea materna o de la línea paterna) aunque la enfermedad se manifiesta en el órgano en el cual ese gen se expresa. Recordemos que todas las células tienen el mismo DNA y que cada órgano expresa sólo unos pocos de sus 20.000 genes, por lo cual un gen con variante genética patogénica se expresa con más de un fenotipo que, además, no es necesariamente idéntico en todos los familiares portadores de la misma. Por ello, la anamnesis debe ser detallada y precisa e incluir todas las manifestaciones y la edad al momento del diagnóstico. Debido a la rapidez de los avances en este campo, ciertas variantes genéticas patogénicas permiten definir un riesgo de enfermedad asociado y planificar, para cada individuo, el momento más adecuado para actuar.

Con la aplicación de plataformas de secuenciación masiva (comúnmente llamadas NGS por las siglas en inglés de *Next Generation Sequencing*) se pueden analizar desde varios genes simultáneamente, hasta el exoma completo para filtrar informáticamente en cada síndrome. Este procedimiento, habilita a tomar conductas preventivas y/o permite la detección precoz de algunas patologías gracias a la contundencia de la presencia de la variante genética patogénica responsable de la expresión aberrante del gen alterado.

La presencia de una condición de origen genético ayuda a confirmar el diagnóstico, la estratificación del riesgo, y también justifica evaluar la presencia o ausencia de la variante mencionada, en familiares de cualquier grado. Los familiares que no porten esa variante genética patogénica mantienen el riesgo de la población general y la seguridad de que no la transmitirán a sus hijos.

Es muy importante tener en cuenta que el diagnóstico genético más difícil es el del primer caso analizado (se lo denomina “caso índice”), ya que depende de varios factores como la selección del caso adecuado y la eficiencia metodológica del análisis, entre los principales. Con el conocimiento de la variante genética patogénica familiar se puede analizar cualquier otro integrante de la familia. Lo importante es que el resultado será siempre 100% informativo, ya sea que resulte ser portador o no-portador (éste último es el que se conoce como verdadero negativo), es contundente y sin incertidumbres y su arancel, significativamente menor, en el orden del 15% o menos del valor del estudio inicial.

Debemos tener presente que la gran mayoría de estas patologías son de herencia dominante, es decir que, con sólo un alelo afectado, se hereda el riesgo a enfermar. Por esta característica es que la probabilidad de heredar el defecto es del 50% en cada embarazo ya que depende si, en la fecundación, la gameta comprometida (sea el espermatozoide o el óvulo ya que ambos poseen la mitad de los cromosomas como resultado de la meiosis) contiene o no el cromosoma portador de la variante genética patogénica. Finalmente, es importante agregar que, originalmente, la búsqueda de esta variante se realiza en sangre explorando la presencia de la variante germinal (la que se hereda de uno de los progenitores y se transmite a la descendencia, siempre con un 50% de probabilidad como ya fue mencionado) y de esta manera, y según el caso, pueden adelantarse conductas preventivas o de detección precoz.

Hace unos años, con el advenimiento de la Medicina de Precisión, que traduce el resultado genético en un tratamiento específico asociando la sensibilidad de la/s variante/s detectada/s a una droga determinada, la incorporación del tejido afectado como material para la detección de la variante patogénica se conoce como análisis somático del/los genes. potencialmente involucrados. La secuenciación en tejido tiene la misma validez clínica que la germinal, sólo que debe descartarse la presencia en sangre de la variante patogénica detectada en el tejido, ya que, de estar presente el caso pasa a ser un síndrome hereditario.

2.1- Las enfermedades cardiovasculares como paradigma

En el siglo XXI, existen muchas herramientas diferentes para prevenir las enfermedades cardíacas, la principal causa de muerte en todo el mundo. Uno de los estudios más recientes y prospectivos indica la necesidad y seguridad del análisis genético para su diagnóstico. La cardiología genética se encarga de la investigación, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares de origen genético, aquellas que no están causadas por factores de riesgo tradicionales (hipertensión, diabetes, obesidad, etc.) y en cambio, son provocadas por cambios en la secuencia del DNA³. Estas enfermedades pueden afectar a diferentes componentes del sistema cardiovascular y se dividen en tres grupos principales: miocardiopatías (enfermedad del músculo cardíaco), síndrome de arritmia hereditaria (enfermedad del sistema eléctrico) y enfermedades de la aorta torácica y los grandes vasos (enfermedad del sistema circulatorio)⁴. Aunque algunas de ellas se consideran raras y poco comunes, las consecuencias para la salud del paciente pueden ser muy graves, ya que, en algunos casos, la muerte súbita, especialmente en personas jóvenes (menos de 40 años), puede

ser su primera y única manifestación, mientras que, en otros, si no se reconocen y tratan, pueden derivarse rápidamente en insuficiencia cardíaca, causando una arritmia peligrosa o un derrame cerebral ⁵. Al ser de origen hereditario, como es bien sabido, puede transmitirse de generación en generación y, afectar la salud de los pacientes y la de sus hijos. Por todo ello, es importante realizar un diagnóstico certero y rápido.

Los pacientes diagnosticados con alguna de estas afecciones se beneficiarán con un seguimiento cardiovascular especializado, multidisciplinario y periódico y un tratamiento altamente individualizado, basado en el diagnóstico genético, preciso y la presentación clínica. Las decisiones deben ser tomadas e implementadas por un equipo especializado, preferiblemente con experiencia en el seguimiento y tratamiento de este tipo de patologías.

Para concluir, la aplicación de la Cardiogenética permite, además de tratar al primer caso, analizar a todos los familiares co-sanguíneos que lo deseen y con la mera detección de la variante patogénica, prevenirlos, de ser portadores, e incluso salvarles la vida en muchas circunstancias. Cabe destacar el alivio del no-portador de la variante genética familiar, para quien el riesgo de presentar la condición pasa a ser el de la población general.

2.2- Genómica en la enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn) como ejemplo de detección y tratamiento de enfermedades hereditarias

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica de etiología desconocida que se cree es el resultado de la interacción de factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos. Es una enfermedad caracterizada por daño intestinal progresivo y discapacidad. Puede afectar a personas de todas las edades, desde niños hasta ancianos, lo que provoca una morbilidad significativa y una disminución de la calidad de vida. Los pacientes suelen ser hospitalizados con síntomas clínicos como dolor abdominal, fiebre, signos de obstrucción intestinal y otros síntomas. La diarrea crónica es el síntoma observado más comúnmente.

Se cree que la patología subyacente de la enfermedad de Crohn se debe a una interacción disfuncional entre el sistema inmunológico humano y la microbiota comensal intestinal simbiótica. Hasta el momento, los estudios genéticos y los metanálisis *in silico* han identificado y confirmado 71 *loci* de susceptibilidad a la enfermedad de Crohn en 17 cromosomas. La identificación de estos *loci* de susceptibilidad ha proporcionado información importante sobre las vías disfuncionales del sistema inmunológico intestinal, contribuyendo a nuestra comprensión de la etiopatogenia y tratamiento de la enfermedad.

Los estudios de asociación de todo el genoma (en genética, un estudio de asociación del genoma completo o GWAS, es un análisis de la secuencia para detectar un cambio en el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable) suelen buscar diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de los alelos (o genotipos) entre un gran número de individuos enfermos y controles de población en cientos de miles de polimorfismos puntuales repartidos por todo el genoma. Estos polimorfismos, también denominados de un solo nucleótido o SNPs son variaciones en la secuencia de DNA que afectan a una sola base de una secuencia del genoma. Un ejemplo clarificador es el polimorfismo IL28 G/T, el cual es crítico para la respuesta a la medicación con interferón (ya en desuso) en la hepatitis C, por ello era imprescindible analizar el genotipo antes de medicar.

Los SNPs que muestran una asociación significativa con el estado de la enfermedad apuntan a regiones del genoma que probablemente albergan genes relevantes para la enfermedad. A diferencia de los estudios de vinculación, los GWAS no se limitan a parejas y familias de hermanos y, en general, también tienen un mayor poder estadístico para detectar *loci* asociados con tamaños poblacionales de efecto variable. Como apuntábamos previamente, la Genómica permite distinguir rápidamente entre portadores sanos y enfermos y, según el caso, tomar medidas preventivas o terapéuticas personalizadas.⁶

2.3- Oncología de precisión

Estamos cerca del vigésimo aniversario del descubrimiento de variantes patogénicas en los oncogenes que han revolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) que expresa el factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), un hallazgo que catalizó un nuevo paradigma de la Medicina de Precisión y que culminó con la aprobación regulatoria de más de 20 agentes dirigidos a varios oncogenes.⁷

Históricamente, el NSCLC con variante patogénica en *EGFR* se ha clasificado en tres subgrupos distintos. Las mutaciones clásicas de *EGFR*, que se caracterizan por eliminaciones del exón 19 o la sustitución L858R del exón 21, representan aproximadamente el 80% de las mutaciones de *EGFR* y confieren una marcada sensibilidad a los inhibidores de la tirosina quinasa de *EGFR*. Por el contrario, las mutaciones de inserción del exón 20 de *EGFR*, que componen aproximadamente el 10% de las variantes patogénicas de *EGFR* generalmente son insensibles al tratamiento con inhibidores de *EGFR* de primera generación. Finalmente, las mutaciones de *EGFR* poco comunes o atípicas comprenden un grupo heterogéneo de

mutaciones puntuales, deleciones o inserciones dentro de los exones 18 a 25 constituyen entre el 10 % y el 15 % restante de las variantes patogénicas de *EGFR*.

Actualmente, el tratamiento óptimo de los pacientes con estas variantes patogénicas atípicas sigue siendo una cuestión abierta. Es apenas un ejemplo de lo que significó el descubrimiento de los denominados “puntos calientes” (*Hot spots*), un hito en el tratamiento del cáncer de pulmón, al cual siguieron varios otros genes que prolongaron en años la evolución de un cáncer que en una gran parte de los casos, era literalmente devastador al diagnóstico. Entre estos genes podemos mencionar a *BRAF*, *ALK*, *ROS-1*, etc.

Hay otros casos como los inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP-inhibitors) que son efectivos cuando la reparación homóloga del DNA es deficiente⁸; este mecanismo está presente cuando principalmente los genes *BRCA1* o *BRCA2* tienen variantes patogénicas, que generan la letalidad sintética para eliminar la/s célula/s afectadas. Las drogas son distintas de acuerdo al órgano afectado y constituyen un gran avance en el control del cáncer de mama, ovario, próstata, páncreas entre los más beneficiados.

El primer tratamiento que utilizó el concepto de un medicamento asociado a una alteración bioquímica es en hemato-oncología, en la leucemia mieloide crónica (LMC) en la cual una proteína quinasa resultado de la fusión de los genes *bcr-abl* es la quimera responsable de la patogenia en esta leucemia. Hace ya más de 20 años, el Imatinib (Gleevec es el nombre comercial del producto innovador) causó resultados sensacionales en el tratamiento de la LMC⁹ y al evolucionar a resistencia a esta droga comenzaron a aparecer nuevas drogas que atacan distintos sitios críticos de la proteína quinasa y resultan efectivos en las sucesivas terapias, llevando al objetivo de hacer crónica una enfermedad anteriormente catalogada como aguda y de tratamiento poco fácil.

2.4. Enfermedades infecciosas

La bioquímica juega un papel crucial en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, la comprensión de los mecanismos de resistencia a los antibióticos y el desarrollo de nuevos fármacos para combatirlas. Se trata de enfermedades causadas por hongos, virus, bacterias o parásitos., transmitidas de persona a persona, a través del aire, por consumo de agua o alimentos y a partir del contacto con animales enfermos o portadores.

Abundan los ejemplos de enfermedades transmitidas por contagio directo con animales o a través de intermediarios (zoonosis). Algunas tienen una larga historia y son endémicas en nuestra región (Latinoamérica) como la enfermedad transmitida por el parásito

Trypanosoma cruzi, otras son nuevos brotes importantes que van desde la peste hasta la malaria y unas pocas son enfermedades emergentes como el Ébola en África occidental (por murciélagos frugívoros) y el MERS en Oriente Medio (por camellos) o el cercano SARS-COV-2 (COVID-19). De manera similar, un estudio reciente reveló que el virus de la hepatitis A (VHA) puede haber dado el salto a los humanos desde pequeños animales como murciélagos, roedores y erizos.

El riesgo que representan las zoonosis para la salud humana es doble: no sólo por la propagación de enfermedades infecciosas, sino también cuando éstas ocurren en animales que pueden recibir tratamientos similares a los que se emplean en humanos (uso generalizado de antibióticos en ganadería). Por lo tanto, las soluciones eficaces en el esfuerzo global de lucha contra la resistencia antimicrobiana requerirán una acción concertada bajo el paraguas de Una Salud.¹⁰

Los alimentos, incluyendo los de origen animal, también pueden transformarse en un riesgo para la vida humana. Un estudio encontró que el 70% de los pollos analizados de grandes cadenas de supermercados contenían el patógeno *Campylobacter*, una causa común de intoxicación alimentaria mientras que en otro se aisló la bacteria MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina) en muestras de carne de cerdo al por menor, ambos microorganismos ubicados en la lista de “prioridad elevada” en la búsqueda de nuevas terapias, por su especial peligrosidad. La caracterización de los microorganismos responsables de procesos infecciosos causados por hongos y bacterias está basada, tradicionalmente, en técnicas de cultivo que permiten su identificación y la determinación de su sensibilidad para una mejor elección del tratamiento. En pacientes críticos, la demora en la instauración de un tratamiento antimicrobiano certero está inversamente relacionada con el éxito terapéutico, disminuyendo día a día las posibilidades de supervivencia durante la internación sin contar con esta información.

Las infecciones severas en pacientes hospitalizados son producidas por microorganismos que tienen resistencias variables, lo que implica que deben utilizarse terapias empíricas de muy amplio espectro mientras no se cuenta con la información precisa para el agente causal, terapias que favorecen la selección de aislamientos cada vez más resistentes incluso pan-drogo resistentes. Por lo tanto, la identificación precisa de los microorganismos que pueden ser susceptibles a la desescalación de estos esquemas terapéuticos hacia los antibióticos de espectro reducido que actúan sobre el microorganismo responsable es una herramienta crítica para controlar la resistencia microbiana.¹¹

Los avances en la tecnología de secuenciación del genoma ofrecen nuevas oportunidades para monitorear y controlar la transmisión de enfermedades infecciosas,

cualquiera sea su origen. Permiten a los científicos detectar rápidamente la presencia de una amplia gama de características relevantes (como determinantes de virulencia y resistencia a los medicamentos), identificar fuentes de nuevas enfermedades, explicar eventos de transmisión para comprender como surgen las zoonosis, como se adquiere resistencia y el origen de los saltos entre especies.

La secuenciación del genoma completo de un microorganismo y el análisis bioinformático, como ya se anticipara, pueden contribuir además de la detección de genes de resistencia a antibióticos (GRA) conocidos o, novedosos, a la identificación de elementos genéticos móviles que promueven la transferencia de GRA a otros microorganismos.

Se han identificado más de 1.000 tipos de GRA que son responsables de la resistencia a cientos de antibióticos. El conocimiento sobre estos genes puede ayudarnos a comprender cómo funcionan los antibióticos y cómo las bacterias se defienden. Durante los últimos 20 años varias compañías han desarrollado pruebas basadas en la detección de ácidos nucleicos para virus, bacterias y hongos, rápidas y precisas. Los pronósticos indican que estas herramientas de diagnóstico molecular, desplazarán poco a poco a los métodos fenotípicos de identificación de microorganismos, así como a la actual valoración de su perfil de sensibilidad a antimicrobianos. Algunas de ellas, según listados de FDA, han sido desarrolladas para la detección de ciertos genes asociados a resistencia (ej *KPC* y *NDM* para resistencia a carbapenem en aproximadamente un par de horas), otras con fines de identificación (genes para toxinas A y B en *Clostridium difficile*), la mayoría están comercialmente disponibles y unas pocas (secuencia de DNA específica de *Bacillus anthracis*) que sólo se distribuirán por organismos gubernamentales para su uso en las situaciones de emergencia que pueda plantear el bioterrorismo.

2.5-Salud ambiental

La Tierra ha experimentado cambios en el clima y el uso de la tierra, como la deforestación y las prácticas agrícolas intensivas. Las alteraciones en las condiciones ambientales y los hábitats pueden brindar nuevas oportunidades para que las enfermedades pasen a los animales.

El movimiento de personas, animales y productos animales ha aumentado debido a los viajes y el comercio internacionales. Como resultado, las enfermedades pueden propagarse rápidamente a través de las fronteras y por todo el mundo.

La genómica ambiental permite secuenciar el genoma de distintos microorganismos presentes en un hábitat determinado sin necesidad de aislarlos o cultivarlos *in vitro*. Permite obtener con una sola muestra, información de la estructura de la comunidad microbiana, bacterias, virus y hongos, así como la función de los genes que la componen. Un ejemplo reciente de aplicación es la posibilidad de detección, con un único análisis, todas las variantes, incluso las que aún no aparecieron, de SARS-COV-2 presentes en aguas residuales. La Genómica ambiental permite ejercer la vigilancia ambiental en momentos de alerta sanitaria y caracterizar toda la comunidad microbiana de una única vez.

Recientemente se ha implementado el *Proyecto Genoma Ambiental* con el fin de identificar alelos que confieren susceptibilidad a los efectos adversos de los agentes ambientales. Este emprendimiento ya plantea los objetivos, sus implicaciones y, en particular, su efecto potencial sobre nuestra capacidad para evaluar el riesgo de enfermedades humanas en el futuro

3- Farmacogenómica: desde el descubrimiento hasta la clínica

La Farmacogenómica es la disciplina que estudia la asociación entre las variantes genéticas -en regiones codificantes o no codificantes- y la eficacia o seguridad de un fármaco. El conocimiento de las bases genéticas de una enfermedad se traduce en nuevos “objetivos farmacológicos” para el desarrollo de fármacos específicos adaptados a un individuo o, más precisamente a un grupo de individuos que comparten ciertas características.

Una Salud y la Farmacogenómica pueden complementarse para optimizar los resultados de salud tanto para humanos como para animales. Por ejemplo, la Farmacogenómica puede ayudar a desarrollar vacunas más eficaces y seguras para las enfermedades zoonóticas teniendo en cuenta la diversidad genética tanto de los huéspedes como de los patógenos. Una Salud puede ayudar a implementar estas vacunas de manera coordinada en diferentes sectores y disciplinas y proteger además la salud y la integridad de nuestros ecosistemas.

La aplicación de la Farmacogenómica ofrece ventajas desde la etapa preclínica, ya que permitirá seleccionar compuestos que presenten menor variación de respuesta frente a diferentes subtipos de un gen “blanco” y de esta manera, aplicando previamente el conocimiento genómico, eliminar la necesidad de un estudio genético (Biomarcador) a *posteriori*. Otra situación sería, si se conociera el perfil genético de un órgano en un animal que ha sido impactado negativamente por una droga, ese perfil podría usarse como criterio de exclusión y así evitar efectos adversos en etapas de investigación clínica o, lo que es más grave,

en etapa de comercialización. Podría darse también que se haya disparado la expresión de un determinado gen, lo cual puede ser tan relevante como la propia variación genética.

Los avances en Farmacogenómica brindan herramientas para prescribir medicamentos previamente autorizados en otras enfermedades, sin experimentación ni pruebas adicionales en pacientes. Así, el genotipo del paciente determinará la medicación óptima, reduciendo la necesidad de hospitalización y los costos asociados.

Muchos de los medicamentos disponibles actualmente son “talla única”, por lo que normalmente no funcionan de la misma manera para todos. Los investigadores están aprendiendo cómo las variantes en los genes afectan la respuesta farmacodinámica, la farmacocinética y la manifestación de efectos adversos en distintos individuos. Por respuesta farmacodinámica, nos referimos a la acción de la droga sobre su blanco molecular (receptor en superficie celular, canal iónico o un blanco intracelular), a su acción farmacológica y por último a la eficacia clínica. Un ejemplo clásico es el del “Trastuzumab”, un producto oncológico indicado para cáncer de mama o gástrico, que es eficaz sólo si el paciente sobreexpresa el gen *ERBB2* (*Her2*), evaluado con una metodología única aprobada. Si el tumor es Her2 negativo, Trastuzumab no será el tratamiento de elección. Por otro lado, la farmacocinética incluye las etapas de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco y hay numerosos polimorfismos descritos en genes que codifican enzimas responsables del metabolismo o transporte de drogas y con los que se explican variabilidades de respuesta y sugieren, en ciertos casos, ajustes de dosis. De manera similar, ciertos perfiles genéticos son incompatibles con algunos tratamientos y conducen a la búsqueda de alternativas terapéuticas (como es el caso de reacciones de hipersensibilidad potencialmente fatales con Abacavir siendo portador del Biomarcador HLA-B).

Ante el reconocimiento de la OMS del “estancamiento” en el desarrollo de nuevos antibióticos, y la vulnerabilidad que eso significa para los pacientes, la búsqueda de alternativas terapéuticas en el campo de las enfermedades infecciosas es uno de los grandes retos que la ciencia tiene por delante. El conocimiento del genoma del microorganismo y sus genes esenciales sumado al desarrollo de los métodos para su detección parecen ser, como en otras líneas terapéuticas, los pasos preliminares para la identificación, en colecciones de compuestos químicos, de antibióticos prometedores que justifique continuar con su evaluación no clínica y “saltar” a la fase clínica. En este campo, la Medicina de Precisión aún debe ofrecer resultados.

Nuestra enfermedad de Chagas nos ofrece un enfoque original. Recientemente, se relacionaron varios genes presentes en integrantes de tribus amazónicas con una mayor resistencia de esta población a las manifestaciones cardíacas de la infección con *T cruzi*. La

inserción de uno de estos genes “adaptados” -*PPP3CA*- en células cardíacas derivadas de células madre humanas redujo en un 25 % la carga de parásitos que logró ingresar a su interior. Ese hallazgo, que representa un fenómeno adaptativo, estaría relacionado con el menor riesgo de la manifestación cardíaca de la enfermedad y su progresión y ha llevado a los investigadores a especular con su utilidad para establecer nuevos blancos terapéuticos.

El campo de la Farmacogenómica está en avanzado estado de desarrollo en los denominados países centrales y se están estudiando nuevos enfoques en estudios clínicos. Podemos afirmar que Europa, Japón y USA, entre otros, generaron planes estratégicos para su implementación en el marco de la Medicina de Precisión, Personalizada o Genómica.

La industria farmacéutica, que solía diseñar sus medicamentos para utilización en el mayor número de pacientes posible (“*blockbusters*”), en la actualidad reconoce el valor que tiene limitar a grupos específicos de pacientes estratificados según posean o no determinados marcadores genéticos o biológicos (“*nichebusters*”). El diagnóstico molecular que originalmente entusiasmó a los investigadores posteriormente convenció a las compañías farmacéuticas de la necesidad de crear o a establecer alianzas con unidades de diagnóstico específicos y terceros proveedores de “Inteligencia artificial”^{12,13}

4- Los Biomarcadores como pilares del diagnóstico, seguimiento y el pronóstico en la Medicina de Precisión

Un Biomarcador molecular es un indicador molecular mensurable del riesgo de una enfermedad o de su progresión. Estos pueden incluir variación genética somática o de línea germinal, firmas epigenéticas, cambios transcripcionales y firmas proteómicas. Estos indicadores se basan en moléculas biológicas como ácidos nucleicos y proteínas y pueden detectarse en muestras obtenidas de tejido mediante biopsia tumoral o de forma más sencilla y no invasiva con sangre (o suero o plasma), saliva, hisopos bucales, heces, orina, etc.

Calificados como pilares de la Medicina de Precisión, la identificación de Biomarcadores ha sido designada como elemento clave por la Iniciativa Transformadora de la Agencia de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y su papel crucial en la toma de decisiones le han valido un lugar en el mundo de la oncología y otras especialidades. El término incluye características mensurables de DNA (polimorfismo en único nucleótido, metilación, etc) y/o RNA (secuencia, procesamiento) y el crecimiento exponencial de la investigación sobre Biomarcadores se atribuye al legado de técnicas provenientes del Proyecto Genoma Humano, incluidas la secuenciación de próxima generación y los métodos que incluyen a los

exosomas circulantes. Contribuyen y se espera que cada vez más, a optimizar la toma de decisiones en la práctica clínica, para diagnosticar una enfermedad o la gravedad de la misma (Biomarcadores de diagnóstico o *screening biomarkers*) y para diferenciar individuos sanos de aquellos que se encuentran en las primeras fases de una enfermedad.¹⁴

Todos los pronósticos sugieren que la secuenciación del genoma entero reemplazará hacia fines de esta o la próxima década a otras técnicas que se emplean actualmente para establecer la probabilidad (*scores*) de riesgo poligénico para un grupo de enfermedades o información fármacogenómica. En el corto o mediano plazo el costo es relativamente alto y conduce a la elección de otros ensayos. Las terapias dirigidas, muchas de ellas de reciente desarrollo, han sido concebidas para subgrupos de pacientes que presentan mutaciones específicas y los Biomarcadores son las herramientas que permiten identificar esos subgrupos. La Oncología de Precisión es uno de los campos que mayor atención ha recibido, inclusive en nuestro país. La búsqueda de mejores Biomarcadores en general y para su aplicación en el cáncer en particular, con mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo se ha transformado en el desafío científico de la época.

Para la enfermedad de Chagas, al igual que para otras no infecciosas (neurodegenerativas, osteoporosis) con manifestaciones tardías de sus signos o síntomas, el establecimiento de Biomarcadores alternativos a los “*end-points* de eficacia” en ensayos clínicos, supondría una gran ventaja. Sin marcadores tempranos y claros, el seguimiento de los pacientes para evaluar la eficacia de una intervención terapéutica sobre el compromiso cardíaco de la infección con *T.cruzi*, se prolongaría de tal modo que no resulta compatible con los tiempos de desarrollo. Particularmente, al momento, tampoco ha sido posible establecer relación entre el riesgo de enfermedad cardíaca que se manifiesta hasta décadas después de la infección y variantes genéticas del parásito, las cuales, además, fueron identificadas en regiones no codificantes del genoma.

Las autoridades sanitarias en países con alto nivel de desarrollo, en los últimos 20 años, han acompañado los avances en Farmacogenómica con guías dirigidas a las compañías farmacéuticas y de diagnóstico. Ese marco regulatorio cubre distintas áreas de interés de la Medicina de Precisión y su objetivo final es asegurar la eficacia y la seguridad a los pacientes, sin dejar de lado los aspectos éticos de su aplicación.

5-Desafíos y Propuestas para la Argentina que viene

5.1-Aspectos éticos de la Genómica de Precisión

La Medicina de Precisión demandará la cuidadosa consideración de aspectos éticos sin precedentes, asociados, entre otros, a la privacidad de datos, al uso futuro de las muestras extraídas a un paciente, a su eventual estigmatización/discriminación -y la de sus familiares- por cuestiones genéticas y al manejo del impacto psicológico que podría manifestarse frente a hallazgos incidentales. Es importante y corresponde que el paciente cuyo genoma vaya a ser explorado como paso previo a lo que se espera resulte beneficioso para su salud o potencialmente para la salud de una parte de la población, si se tratara de un voluntario en investigación clínica, conozca, en el momento adecuado, los alcances y riesgos de cada etapa del estudio en el que participará, como se protegerá la confidencialidad de los datos y como se procederá frente a posibles hallazgos incidentales, todo dentro del marco del “no daño”. Para ello, es esencial contar con un *Consentimiento Informado* claro, conciso y actualizado, en cumplimiento con las regulaciones vigentes, debidamente aprobado por el Comité de Ética de la institución en la que se llevará adelante el estudio e independiente de patrocinantes e investigadores-si aplicara.

Es crucial mantener la confidencialidad de los datos genéticos. Se respeta con la anonimización cuando depositamos las variantes en bases de datos internacionales (*LOVD, ClinVar* etc) para el más noble y generoso uso gratuito y universal del conocimiento genético, el cual debería ser estimulado incluso desde los Ministerios de Salud. Además, algunas agencias regulatorias promueven el uso de las bases de variantes genéticas humanas para dar soporte a la validez clínica de un Biomarcador en desarrollo y, en consonancia, cada vez más frecuentemente, las revistas científicas exigen que las variantes genéticas estén depositadas antes del envío de un manuscrito para su revisión. Aunque sorprenda, las bases de datos tienen errores que en gran parte se van corrigiendo por los expertos con ayuda de voluntarios que tienen a su cargo curar un par de genes cada uno. En modo de iniciativa local se llevan adelante reuniones con profesionales con buena voluntad que aportan hallazgos detectados en pacientes y con gran esfuerzo suman datos para ser algún día utilizados para nuestra población, aunque si no se lleva adelante un programa formal a tal propósito en algún momento, sólo distorsionará la realidad por basarse en percepciones personales ya que dista de ser un procedimiento objetivo basado en datos experimentales que confirman funcionalmente la alteración genética, como es la curación de genes.

Un artículo publicado por docentes de la Universidad Católica Argentina bajo el título **Farmacogenómica: aspectos éticos de la Medicina Personalizada** expone muy claramente los riesgos del acceso a la información genómica de un individuo.¹⁵ ” *la probabilidad de*

alcanzar datos secundarios, como la predisposición a otras enfermedades, hace especialmente delicada la obtención de estas muestras. Según la Declaración de Datos Genéticos Humanos de la UNESCO, la capacidad predictiva de estos estudios puede ser mayor de la que se supone al momento de obtenerlos. Los resultados obtenidos afectarían a toda una familia comprendida en la descendencia, y sus repercusiones sociales comprometerían a generaciones. Por ejemplo, una aseguradora de salud podría establecer diferentes cuotas según las posibilidades de tratamiento de grupos familiares o comunidades, o podrían producirse discriminaciones en la búsqueda de trabajo si un estudio revelase la posibilidad de una enfermedad”

5 2-Educación: habilidades y capacidades para el Farmacéutico y el Bioquímico del futuro

Hacia 2030, se pronostica que el descubrimiento de nuevas drogas será desarrollado principalmente *in silico* o con herramientas computacionales mediante inteligencia artificial, con plataformas que permiten ensayar millones de estructuras en cortos tiempos y en mayor colaboración con la investigación académica, se reducirán los costos, habrá un mayor conocimiento de los mecanismos que llevan a una enfermedad y de los blancos de acción y en consecuencia, impactará, previsible- y significativamente, en áreas terapéuticas con actuales necesidades insatisfechas.

La Farmacogenómica es una práctica emergente en la región LATAM y está aún relegada en la Argentina. Sin embargo, todos los avances actuales permiten vislumbrar que la bioquímica molecular y el diseño de fármacos de precisión, son gran parte del camino que nos lleva a un futuro en constante progreso y, por lo tanto, hacen necesaria una formación profesional diferente, que debería ser implementada prontamente por las facultades de Farmacia y Bioquímica de nuestro país. Resulta por lo tanto esencial establecer un marco de competencias básicas, intermedias y/o avanzadas para que farmacéuticos y bioquímicos puedan encarar esta nueva medicina según sus perfiles profesionales y las estrategias nacionales.

La formación de grado podría incluir tópicos en un nivel general, destacando las limitaciones y fortalezas de este nuevo paradigma, sin la responsabilidad de aplicación sin entrenamiento extra. Las residencias o carreras de especialización parecen ser el sitio donde estos conocimientos deben ser profundizados, y donde deberá adquirirse la formación que permita resolver problemas concretos de mayor complejidad incluyendo la toma de decisiones (por ejemplo, cuando montar un servicio básico de biología molecular) ^{16,17}

La importancia de la interacción bioquímico-médico especialista y de ambos con el paciente, es fundamental al punto que, dar por sobreentendido algunos conceptos en las que ambos profesionales tienen extensa experiencia puede conducir a un tratamiento o respuesta al mismo inapropiados. La participación en ateneos clínicos multidisciplinares de interpretación de casos es, finalmente, un aporte a la calidad del tratamiento biomédico. Lo mismo ocurre con el farmacéutico y el médico, en instituciones de salud o con el paciente, en la farmacia comunitaria cuya interacción es crítica para el uso adecuado de los medicamentos. La enseñanza de las habilidades de comunicación entre profesionales de la salud y de éstos con la comunidad y con los pacientes y sus familiares deberá estar integrada en la formación de los profesionales de la salud. Un resumen de los facilitadores para estimular el desarrollo y la implementación de la medicina de precisión puede resumirse así:

- Disponibilidad de comunicación con todo el mundo
- Disponibilidad de bibliografía al día
- Disponibilidad de tecnología de punta (no confundir con la derivación de estudios) que permite la utilización de la última tecnología ofrecida por compañías que procesan muestras en gran escala (escasas en el mundo por el gran costo de los equipos renovados en forma constante), necesariamente implementada con la interpretación genética-bioinformática en el laboratorio local por necesidad de la formación de recursos humanos.
- La interacción laboratorio-médico especialista
- Los ateneos clínicos multidisciplinares de interpretación de casos
- Los observatorios altamente facilitadores de la comunicación y aseguradores de la calidad en los tratamientos biomédicos.

La presencia de “Seguridad del paciente” en las instituciones para facilitar la implementación correcta en todos los aspectos, incluidos los consentimientos sencillos y abarcativos para todos los pacientes.

Por estas razones, la investigación en genética se ha convertido hoy en día en una herramienta imprescindible para confirmar determinados diagnósticos tanto en los pacientes como en sus familiares sanos que son los grandes beneficiados porque el resultado con un estudio 10 veces más económico es 100% informativo en ambas situaciones: sea portador por la probabilidad de prevenir o no portador porque pasa al riesgo de la población general.

Los rápidos avances en inteligencia artificial y el aprendizaje automático están mejorando la investigación bioquímica, permitiendo a los científicos sondear áreas previamente inexploradas al analizar grandes cantidades de datos de manera rápida y eficiente. Una mirada hacia el mundo desarrollado indica que, de orientarse a proyectos innovadores, se

requerirán sólidas competencias en Inteligencia Artificial para la búsqueda de un nuevo tratamiento, pero también para explorar Biomarcadores con utilidad clínica.

Según los ámbitos de desempeño, los planes estratégicos nacionales, la posibilidad de inversión/financiamiento, algunos de los tópicos a desarrollar en un programa completo de formación en genómica para la medicina humana, pueden parecer de escasa aplicación local actual. Sin embargo, creímos útil, inspirarnos en programas educativos de universidades en países de un alto nivel de innovación y no limitarnos a la hora de planificar un programa integral como el que bosquejamos en el ANEXO1.

El desarrollo de la medicina seguirá apoyándose u originándose en la investigación científica, ya que cada vez es más necesario tener perfiles genómicos y moleculares y manejar una gran cantidad de datos de diagnóstico y seguimiento. El traslado a través de los desarrollos bioinformáticos es clave para que cada descubrimiento llegue a los pacientes. Por ello es imperativo introducir en los planes de estudio de las carreras de Farmacia y de Bioquímica, especializaciones dirigidas al diseño de fármacos y enfocadas al desarrollo de reactivos de diagnóstico propios de la Genómica de Precisión. Estas especializaciones formarían profesionales con un perfil aplicado a la investigación, desarrollo y producción de productos, procesos y servicios que utilizan microorganismos o sus componentes biológicos y diagnóstico con las exigencias inherentes de la Medicina Personalizada o de Precisión.

Es evidente que, en el futuro cercano, Estados Unidos, Europa, Suiza y un puñado más de países desarrollados, dispondrán de decenas de productos novedosos, algunos de los cuales habrán sido esperados durante décadas por quienes padecen de ciertas enfermedades. Sólo si nuestro mercado fuera suficientemente atractivo, uno o unos pocos años después, el acceso a ellos estará facilitado por el laboratorio innovador o bajo licencia, por un laboratorio importador.

De no darse ninguna de estas dos opciones y nos encontrásemos frente a la situación de falta de acceso o frente a un producto accesible pero con precios inalcanzables y se tratara de uno de esos medicamentos que cambia la vida de algunas personas, será importante que tengamos a mano nuestros mejores recursos humanos: investigadores en áreas de la salud, expertos en síntesis químicas de pequeñas moléculas o de moléculas más complejas, en biotecnologías, microbiología cultivo celular, en química analítica avanzada. El desafío será mayor si debemos adaptar o adquirir tecnologías o instalaciones con las características y capacidades apropiadas para el desarrollo de la formulación y su posterior manufactura. El escenario puede seguir complicándose si se tratara de un activo complejo, lábil o que requiere una forma farmacéutica de administración no convencional para llegar a su blanco

farmacológico y aún más, si fuera necesario un estudio clínico de similitud o un reactivo de diagnóstico asociado para seleccionar la sub-población que será beneficiada.

De mantenerse la tendencia de los últimos años, la Medicina seguirá siendo o se irá convirtiendo progresivamente en una medicina *Precisa, Personalizada, Predictiva, Preventiva y Participativa*, es decir ofrecerá *un tratamiento específico desarrollado en base a la información genética, probablemente útil sólo para un subgrupo poblacional, anticipándose a la enfermedad o permitiendo su diagnóstico precoz, evitando o atenuando la manifestación de la misma e involucrando a todos los actores del equipo de salud con el enfoque en el paciente.*

Para que nuestra población pueda acceder a las bondades de uno de los más revolucionarios -e internacionalmente reconocido- ejemplo de aplicación del conocimiento generado desde la investigación básica, en cualquier de los escenarios, la formación profesional debería ser del más alto nivel. Aunque no se ha destacado en el desarrollo de nuevas entidades químicas o biológicas, Argentina ha sido pionera en el desarrollo de biosimilares en América Latina, sentando un precedente por su potencial humano.

5.3-Economía de la Medicina y Genómica de Precisión: retos y oportunidades

La adopción de una Medicina Personalizada, basada en gran parte en el empleo de pruebas capaces de evitar la práctica de muchos procedimientos ineficaces o prescindibles, supondría una disminución significativa en el volumen de procedimientos que se llevan a cabo y, por tanto, de los incentivos económicos para los proveedores de salud¹⁸

La Constitución de nuestro país prevé el derecho a la salud y la obligación del Estado de protegerlo.

Desde 1996, Argentina cuenta con un programa de salud obligatorio, que, aunque con restricciones en su implementación, tiene como objetivo *“privilegiar la prevención y promoción de la salud y el libre acceso, solidario e igualitario a las prestaciones de salud”*. Inicialmente, el programa reconocía la necesidad de una financiación especial y una cobertura del 100% para algunas prestaciones reducidas y costosas, dado que *“ el abono de porcentajes por parte de los afiliados de ingresos salariales comunes resulta imposible”*. Pero en su actualización, el privilegio se limitó bajo la justificación que, si bien la motivación original seguía vigente *“es un deber normatizar la utilización de aquellas prestaciones de alto costo que se corresponden a patologías de baja incidencia”...*, *“dado/a que la sobreutilización provoca un fuerte impacto económico negativo en detrimento de prácticas y procedimientos*

de probada efectividad clínica ante iguales circunstancias requiere garantizar una utilización racional".

Muchos países han establecido agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) para *"abordar los desafíos emergentes de sostenibilidad del sistema de salud que surgen de las innovaciones en el tratamiento y establecer coherencia científica para la investigación que respalda estos desafíos"*. Desde 2018, Argentina cuenta con un Consejo Nacional para la Evaluación de Tecnologías en Salud y Excelencia Clínica (CONETEC), con 28 representantes honorarios de diferentes instituciones (organizaciones de pacientes, PAMI, empresas farmacéuticas, prepagas, etc). Las tecnologías sanitarias que cumplen con los objetivos del CONETEC incluyen medicamentos y *"cualquier otro tipo de procedimiento destinado a la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades humanas"*.

Se espera que este sistema, de manera abierta y transparente, destacando el carácter cíclico de la dinámica de la innovación, promueva la selección de las tecnologías de financiación pública y privada más apropiadas, a precios razonablemente determinados y en el marco del derecho a la innovación. Ya se ha discutido el papel de la salud y del Estado. Las grandes compañías farmacéuticas, adoptan, cada vez con más frecuencia y frente a sus innovaciones disruptivas, con altos o altísimos precios, una iniciativa que persigue el objetivo de mejorar su imagen y promover la confianza pública. Se trata de programas de acceso y asequibilidad (*Access and Affordability Programs*) bajo distintas modalidades como la reducción de precios, el fortalecimiento de los sistemas de salud, la implementación del diagnóstico preciso, etc.

Reflexiones Finales

Es claro que aspiramos al acceso pleno de nuestras comunidades a la mejor "Medicina" posible, y en este momento y a futuro, ésta parece estar encarnada en la denominada "Medicina de Precisión".

La industria farmacéutica global está mostrando, por su parte, un creciente interés por la Medicina Personalizada. Para determinar el futuro éxito de este enfoque, será esencial el acompañamiento de las autoridades reguladoras. Los avances en Farmacogenómica están cambiando notablemente el proceso de aprobación, evaluación y seguimiento de fármacos y recursos diagnósticos, de ahí la necesidad de contar con una estricta normativa en este ámbito. Este proceso está siendo armonizado internacionalmente (ICH) y liderado complementariamente, a través de guías emitidas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), y la Administración de Alimentos y Medicamentos norteamericana (FDA), que,

además de incentivar el desarrollo conjunto de Fármaco-Biomarcador –reactivo de diagnóstico *in vitro*, están creando nuevos estándares y acelerando las vías de aprobación ¹⁹

Una consultora especializada en el área de salud expresa que “la revolución comenzó con el mapeo del genoma humano” y hoy ha derivado en un mercado “dominado por terapias dirigidas a mecanismos específicos de la enfermedad que beneficiarán a poblaciones más reducidas”. Según la FDA, en los últimos años se alcanzaron máximos históricos en el número de nuevos productos aprobados. En 2016, se autorizan las primeras terapias génicas/celulares, varios fármacos para enfermedades raras (enfermedad de Still, angioedema hereditario, fibrosis quística, atrofia medular espinal) y numerosos oncológicos, gracias a la contribución de la investigación genómica. Según fuentes de la FDA, si bien siguen siendo escasas las aprobaciones actuales de terapias génicas, incluyendo CAR-T, las 800 solicitudes presentadas en 2019 por compañías farmacéuticas para iniciar etapas clínicas de investigación y sus propios portafolios sugieren que hacia 2025, el mercado norteamericano dispondría anualmente de diez a veinte nuevas terapias no convencionales. Mientras tanto, la revolucionaria tecnología de edición genómica de CRISPR-Cas9, festeja la autorización de su primer exponente (Gran Bretaña, 16 de noviembre de 2023).

Para elaborar este documento, se consultó información variada incluyendo la que proviene de países o regiones que debieron armar “Planes estratégicos” para la implementación de la Medicina de Precisión. Sistemáticamente todos incluyeron un capítulo dedicado al “diseño y desarrollo” de actividades formativas, adaptando sus contenidos según se trate de “grado” o “posgrado” y “perfiles profesionales”. Exploramos, además, las capacidades instaladas/disponibles y las actividades que se llevan a cabo o se desarrollaron en los últimos años en nuestro país vinculadas al tema. En forma resumida y no necesariamente exhaustiva podemos mencionar el siguiente listado como banco de recursos formativos:

- Institutos /laboratorios de investigación del CONICET, con proyectos orientados a la Farmacogenómica, incidencia de la presencia de ciertos genes en nuestra población, búsqueda de dianas terapéuticas, Biomarcadores entre otros.
- Laboratorios, algunos en instituciones de salud públicas o privadas que ofrecen servicios de diagnóstico genómico
- Médicos oncólogos, pediatras y otros familiarizados con prescripción de drogas desarrolladas para sub-poblaciones específicas o enfermedades raras.
- Estudios clínicos, con diseños innovadores, basados en Biomarcadores.

- Equipamiento científico-tecnológico (secuenciación): datos obtenidos de varios relevamientos nacionales, provinciales o difundidos en medios de comunicación.
- Edición de publicaciones varias, cursos, jornadas, etc, bajo la autoría/coordinación de reconocidos profesionales de distintas instituciones de nuestro país y externos.
- Participación en SOLFAGEM (Sociedad Latinoamericana de Farmacogenómica y Medicina de Precisión) y A2B2C (Asociación Argentina de Bioinformática y Biología Computacional).
- Desarrollo, Fabricación, Farmacovigilancia, Estrategias de evaluación y mitigación de riesgos en la industria farmacéutica (desde el ingrediente farmacéutico activo hasta la formulación final de moléculas –especialmente pequeñas-desarrolladas bajo este paraguas y su seguimiento luego del registro sanitario)
- Disponibilidad de pruebas de diagnóstico genómico *in vitro*.
- Inteligencia Artificial-Bioinformática-Biotecnología- Formas avanzadas de administración de fármacos de aplicación general, en distintas universidades y laboratorios de investigación o en compañías privadas
- Centros de evaluación de tecnologías sanitarias (evaluaciones fármaco-económicas en los organismos oficiales)
- Asuntos regulatorios

PROPUESTAS

En el **ANEXO 1**: Esquematizamos un **Plan para la formación actualizada de Farmacéuticos y Bioquímicos**.

En el **ANEXO 2** acercamos **Propuestas de Política Científica** destinadas a los profesionales, los colegios, las universidades y los organismos privados y del Estado, para una rápida interacción e implementación de los cambios necesarios para la Argentina que viene.

Agradecimientos: Los autores agradecen muy especialmente al Acad. Dr. Gabriel Gutkind por sus conceptos sobre los mecanismos de resistencia a los antibióticos y el desarrollo de nuevos fármacos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 UC Davies (2023) <https://ohi.vetmed.ucdavis.edu/about>.

- 2 L. Luheshi et al (2015) One health genomics-why animal diseases matter for human health Public Health <https://www.phgfoundation.org/briefing/one-health-genomics-why-animal-diseases-matter-for-human-health>.
- 3 C.M. Otto et al. [Cardiogenetics: A primer for the clinical cardiologist](#). Heart. (2020) Jun.106 (12):938-947. Doi: 10.1136/heartjnl-2019-316241.
- 4 F. Mando et al. Caso Clínico: Paciente femenino con episodios paroxísticos de palpitaciones, medscape.com/ver artículo/5903610_print. (2019).
- 5 MJ Specterman [Cardiogenetics: The role of genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and sudden death](#). Heart. (2023) 109 (6):434-441. Doi: 10.1136.
- 6 [S. Karabulut, M. Kaya \(2023\) Crohn's disease from past to present: Research trends and global outcomes with scientometric analysis during 1980 to 2022](#)
[Medicine \(Baltimore\).102\(35\):e34817 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37657036/](#)
- 7 S. Sorscher et al. Rate of Pathogenic Germline Variants in Patients With Lung Cancer.2023, JCO Precis Oncol 7:e2300190 DOI <https://doi.org/10.1200/PO.23.00190>
- 8 A R Solano et al. Study of the Genetic Variants in BRCA1/2 and Non-BRCA Genes in Population-Based Cohort of 2155 Breast/Ovary Cancer Patients, Including 443 Triple-Negative Breast Cancer Patients, in Argentina. Cancers (2021) 13, 2711.
<https://doi.org/10.3390/cancers13112711>
- 9 S. Claudiani et JF Apperley. The argument for using Imatinib in CML. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. (2018) (1):161-167. Doi: 10.1182/asheducation-2018.1.161. Review
- 10 England Genomic education (2015) Genomics and zoonosis
<https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/blog/genomics-and-zoonosis/>
- 11 CD genomics -microbioseq (2023) Antibiotic resistant genes screening https://www.cd-genomics.com/microbioseq/antibiotic-resistance-genes-screening.html?gclid=Cj0KCQiA35urBhDCARIsAOU7Qwm-e2nk4sRcLJHoadAn7AiyoWi_5Wje3FucZ45cU98-LuYnjdslQbcaAp2WEALw_wc

- 12 [J.P.F.C. Rossi et al \(2021\) “Desarrollo de nuevos fármacos mediante inteligencia artificial”](#). Buenos Aires. Academia Nacional de Ciencias Morales y Políticas, CABA, 2256 ISBN 978-987-99575-8-5.
- 13 D Marselis et L Hordijk. (2020) From blockbuster to “nichebuster”: how a flawed legislation helped create a new profit model for the drug industry. *BMJ* 370:m2983
- 14 V.K. Sarhadi, G. Armengol. (2022) Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules* 12 1021. <https://doi.org/10.3390/biom12081021>.
- 15 L. Gargiulo et D Radakoff- UCA Repositorio Institucional (2010) Farmacogenómica: aspectos éticos de la medicina personalizada
<https://repositorio.uca.edu.ar/handle/123456789/1528>
- 16 Invited Editor, Genética y Genómica en Salud: Solano AR et Giliberto F. Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, Ciencia e Investigación, TOMO 70 N° 3 (2020)
- 17 Ghassan K. Abou-Alfa for the Global Oncology Medical Diplomacy Working Group. 7th inaugural meeting of the Global Oncology Medical Diplomacy Working Group: Defining worldwide barriers to germline genomics in cancer prevention and management. *Annals of Global Health*. (2023) 89(1): 16, 1–8. DOI: <https://doi.org/10.5334/aogh.3967>
- 18 [Philip Ma McKinsey & Company, Silicon Valley, California 2018 Economía de la Medicina Personalizada: retos y oportunidades](#).
<https://www.fundacionareces.es/recursos/doc/portal/2018/03/05/1522681016-197201113433.pdf>
- 19 FDA *In vitro* diagnostics: acid nucleic based tests: microbial tests (2023)
<https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/nucleic-acid-based-tests#microbial>

ANEXO 1: MEDICINA de PRECISIÓN: Plan para la formación de Farmacéuticos y Bioquímicos e interrelación con otras carreras conexas
Propuesta con contenidos que deberían adaptarse a los perfiles profesionales

1. El Farmacéutico y el Bioquímico

- *Perfiles de desempeño*
- *Eventuales empleadores*
- *El Farmacéutico y el Bioquímico en la era de la Medicina de Precisión*
- *Expectativas*

2. Fundamentos en Genética y Genómica Humana-Medicina de Precisión

- *Conceptos generales*
- *Bases genéticas-genómicas de las enfermedades-Introducción a la Medicina de Precisión*
- *Tecnologías que se emplean para identificar variaciones genéticas de interés clínico-Biomarcadores- (paneles o genoma completo)*
- *Principales bases de datos: secuencias genómicas, proteínas, variantes. Nomenclatura internacional de variantes genéticas*
- *Integración con Datos Clínicos y Análisis Bioinformáticos para interpretar Datos Genómicos*

3. Base molecular de las enfermedades-Enfermedades infecciosas

- *Contribución de las variaciones genéticas al fenotipo humano y su aplicación clínica*
- *Tipos de enfermedades con base genética: raras, olvidadas, comunes, mono o poligénicas*
- *Microorganismos y resistencia a los antimicrobianos: genómica bacteriana, ensayos rápidos versus convencionales, nuevos antibióticos*
- *Estrategias de mapeo genético (GWAS)*
- *Situaciones particulares: variantes genéticas patogénicas en cáncer; patogénesis a nivel RNA, epigenética*
- *Casos particulares: enfermedad cardiovascular, fibrosis quística, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, ensayos en el recién nacido, cáncer, otras*

4. *Farmacogenómica*

- *Relación con fármacos de genes asociados con Farmacodinamia, Farmacocinética (enzimas del metabolismo, transportadoras), con eventos adversos, con interacciones*
- *Biomarcadores genómicos y otros. Calificación de su validez clínica.*
- *Plataformas de diagnóstico de Biomarcadores. Empresas proveedoras. Plataformas “acompañantes” del producto farmacéutico. Validación analítica*
- *Tablas de asociaciones Farmacogenéticas. Interpretación de la obligación de estudiar previamente al paciente*

5. *Epidemiología genética*

- *Principios y teorías*
- *Estudios de grupo familiar en la enfermedad*
- *Estudios epidemiológicos: importancia, sesgos, estadística, interpretación*

6. *Técnicas Ómicas y su aplicación*

- *Enfoque para el empleo como alternativa de la información genética, otros descriptores como proteínas, metabolitos y lípidos. Equipos, validación y control de calidad (LC-MS; otros)*
- *Enfoques Multi-ómicos en Medicina de Precisión*

7. *Bioinformática*

- *Principios generales del empleo de la Bioinformática para obtención, análisis e interpretación de datos genómicos; repositorios de datos genómicos, identificación de variantes; infraestructura computacional; estandarización y control de calidad*

8. *Investigación y Desarrollo farmacéutico orientado hacia la Medicina de Precisión*

- *Descubrimiento de nuevos candidatos (nuevos blancos o conocidos)- Screening de alto rendimiento (HTS), rol de la Inteligencia Artificial, otras plataformas*
- *Ensayos no clínicos y clínicos de Farmacocinética, seguridad y farmacodinamia: in vitro, en animales y en humanos. Impacto de la Farmacogenómica*
- *Desarrollo galénico-analítico, convencional y avanzado; escalado industrial*

- *Ingredientes farmacéuticos activos*

9. Terapias avanzadas

- *Tratamientos basados en genes (terapia génica, edición genética), células (terapia celular) o en ingeniería de tejidos para diagnóstico, prevención, cura según el caso o reparar, regenerar, reemplazar tejido humano.*
- *Actores y oportunidades en Argentina-región LATAM (investigación y desarrollo; originales o similares)*

10. Ensayos clínicos

- *Nuevos diseños guiados por Biomarcadores enriquecidos*
- *Softwares para análisis estadísticos nuevos con muestras pequeñas y adecuada potencia*

11. Fuentes bibliográficas-asociaciones y otros

- *Exploración de regulaciones sanitarias*
- *Búsqueda de Información en sitios específicos*
- *Otras búsquedas bibliográficas*
- *Consortios-sociedades profesionales y científicas; asociaciones de pacientes*

12. Aspectos regulatorios-Consensos y otros

- *Regulaciones locales, armonizadas, países innovadores aplicados a etapas de investigación, fabricación y de comercialización y para pequeñas moléculas, terapias de avanzada, biológicos, plataformas para diagnóstico*
- *Consensos, guías de aplicación con reconocimiento internacional: OCDE, AACC, OMS, ISO, NCI, otras*

13. Aspectos éticos

- *Describir problemas éticos vinculadas a la genética y la práctica médica relacionada (privacidad, estigmatización o discriminación de pacientes y familiares)*
- *Explorar principios, normativas, teorías vinculadas.*
- *Marco legal para el uso de datos genéticos y muestras con fines de investigación, diagnóstico o terapéutica*
- *Privacidad, Consentimiento Informado, Anonimización y su reversión*

14. Comunicación en el ejercicio de la Medicina de Precisión

- *Vínculos entre distintos actores (médicos-bioquímicos-farmacéuticos-bioinformáticos-paciente)*
- *Conceptos de Participación, Educación y Detección de necesidades del paciente*
- *Importancia de la comunicación de hallazgos incidentales, incertidumbres y/o resultados de ensayos genéticos/genómicos*

15. Farmacoeconomía

- *Evaluación económica de tecnologías sanitarias (organismos nacionales y del exterior)*
- *Tipos de estudios Farmacoeconómicos: costo-efectividad; costo-utilidad, costo-beneficio*
- *Monopolización-patentes-alto costo-accesibilidad y asequibilidad*

16. Trabajo individual vinculado

ANEXO 2 PROPUESTAS DE POLÍTICA CIENTÍFICA

Dada la rapidez de los cambios impulsada por el advenimiento de las computadoras personales, de la inteligencia artificial, de la Medicina y Genómica de Precisión, de la investigación científica y particularmente de Internet, hoy en día corresponde plantearse un nuevo concepto de Universidad que debe llenar necesidades sociales, sus requerimientos y prever cuál es su función, incluso antes de que el cambio lo requiera. Deberían utilizarse estas nuevas herramientas para colaborar con el rediseño de la enseñanza, acompañar el progreso y acelerar el traspaso del conocimiento a la sociedad productiva de bienes y servicios.

Para ello la Universidad debería cumplir tres papeles fundamentales:

1) *Impartir enseñanza con estructuras más abiertas que las actuales, programas flexibles de las carreras y con rápidos mecanismos de adaptación a los requerimientos de los cambios laborales y de mercado.*

2) *Albergar núcleos de científicos ávidos de compartir su conocimiento con los estudiantes.*

3) *Incrementar la velocidad de traslación del progreso científico al campo tecnológico y al mercado.*

Comparada con otras funciones, la generación de nuevo conocimiento en las Universidades es la de mayor importancia. En ellas se concentra gran parte de la actividad científica y es difícil concebir una alternativa mejor a esta función esencial.

La investigación y la preparación de futuras cohortes, demanda de la autonomía –entendida como libertad intelectual y económica– para dedicarse plenamente a sus propias búsquedas. De ello se deriva la necesidad de un apoyo público sustancial junto con el resguardo de las presiones generadas por los procesos de crecimiento masivo dentro de las universidades.

Como complemento de los tres papeles de la Universidad, debería haber un nexo preexistente que distribuya los conocimientos generados en la Universidad hacia la industria/sociedad de modo que haya una complementación sinérgica y de mutua conveniencia. Esta es una actividad de extensión y transferencia, que es fundamental para el desarrollo social y económico del país.

ETAPAS

1. Etapa de información: Elaboración de un documento introductorio y reunir información en los distintos niveles. Se requerirá por lo tanto de la respuesta de los profesionales, los colegios, las universidades y los organismos del Estado.

2. Análisis de los datos: Se analizará la información para establecer las debilidades y fortalezas actuales de las carreras y su adaptación a los requerimientos futuros.

3. Diagnóstico: Cuáles deberían ser los cambios necesarios para la formación modernizada de los profesionales.

4. Divulgación: Se distribuirá el análisis elaborado en las etapas previas para conocer la respuesta de los distintos organismos.

5. Perspectivas: Promover a través de las Academias Nacionales los cambios sugeridos en base a las respuestas recibidas.