

# LA IMPORTANCIA DE LA GENÓMICA EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN: EDUCACIÓN Y FORMACIÓN PROFESIONAL

Jean-Paul F.C. Rossi<sup>1</sup>, Ángela Solano<sup>2</sup> y Nélica Mondelo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Investigador Superior Ad Honorem CONICET; Profesor Titular Plenario Consulto Depto. de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (IQUIFIB, UBA-CONICET) Universidad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Genotipificación, Depto. de Análisis Clínicos, Centro de Estudios Médicos e Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, (CEMIC. UBA-CONICET). Universidad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Secretario general de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina. Dirección Técnica Hemipharm SRL; Exgerente de Investigación y Desarrollo, GADOR SA.

## RESUMEN

La Medicina de Precisión utiliza información genética y de otras fuentes para personalizar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades con el objetivo de mejorar los resultados de salud tanto a nivel individual como poblacional. La Genómica, que se centra en el estudio del genoma, juega un papel fundamental en la Medicina de Precisión, proporcionando información clave para el desarrollo de estrategias predictivas y terapéuticas personalizadas. Las técnicas de biología molecular, como la secuenciación masiva, han permitido identificar biomarcadores moleculares con aplicaciones en diagnóstico, pronóstico y selección de tratamientos. La Farmacogenómica, por su parte, investiga cómo las variaciones genéticas influyen en la respuesta a los fármacos, facilitando el desarrollo de terapias personalizadas y el descubrimiento de nuevos objetivos farmacológicos. En el ámbito de la Microbiología, se destaca la importancia de la genómica de microorganismos patógenos y de la microbiota, así como la necesidad de desarrollar tratamientos efectivos para enfermedades zoonóticas y abordar la resistencia antimicrobiana. La implementación de la Medicina de Precisión plantea desafíos éticos y económicos que deben ser considerados cuidadosamente. Es crucial promover el desarrollo de habilidades y capacidades de aprendizaje en los profesionales de la salud, fomentando la cooperación interdisciplinaria. La formación profesional en bioquímica molecular y diseño de fármacos de Precisión debe adaptarse rápidamente para abordar las demandas de esta nueva era en la Medicina.

## SUMMARY

### THE IMPORTANCE OF GENOMICS IN PRECISION MEDICINE: EDUCATION AND PROFESSIONAL TRAINING

Precision Medicine uses genetic and other information to personalize the diagnosis and treatment of diseases with the goal of improving health outcomes both individually and at the population level. Genomics, which focuses on the study of the genome, plays a fundamental role in Precision Medicine, providing key information for the development of predictive and personalized therapeutic strategies. Molecular biology techniques, such as massive sequencing, have allowed the identification of molecular biomarkers with applications in diagnosis, prognosis, and treatment selection. Pharmacogenomics, on the other hand, investigates how genetic variations influence the response to drugs, facilitating the development of personalized therapies and the discovery of new pharmacological targets. In the field of Microbiology, the importance of the genomics of pathogenic microorganisms and the microbiota is highlighted, as well as the need to develop effective treatments for zoonotic diseases and address antimicrobial resistance. The implementation of Precision Medicine raises ethical and economic challenges that must be carefully considered. It is crucial to promote the development of skills and learning abilities in healthcare professionals, fostering interdisciplinary cooperation. Professional training in molecular biochemistry and precision drug design must adapt quickly to address the demands of this new era in Medicine.

**Nota:** Este documento es una edición revisada y expandida del capítulo titulado "Genómica de Precisión: Aplicación y Avances en la Medicina Personalizada", (JP Rossi, A. Solano y N. Mondelo) el cual fue presentado por la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica en diciembre de 2023 para su evaluación con miras a ser incluido en el libro del XII Encuentro Interacadémico (Buenos Aires, aceptado, pendiente de publicación).

**Palabras clave:** medicina de precisión, genómica, formación profesional, educación farmacéutica y bioquímica

**Key words:** precision medicine, genomics, professional training, pharmaceutical and biochemical education

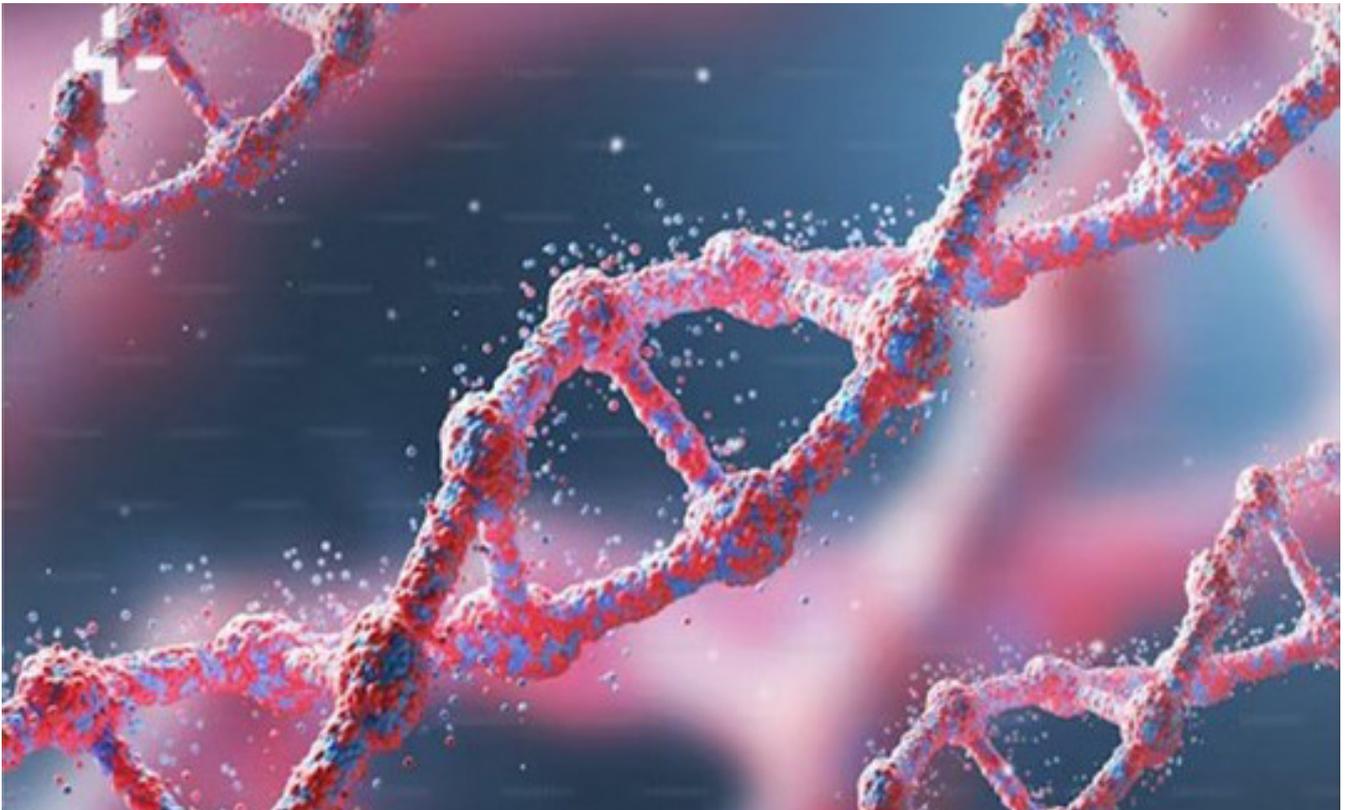
## INTRODUCCIÓN A LA GENÓMICA DE PRECISIÓN

La Genómica de Precisión es un campo de rápido desarrollo dentro de la Medicina Personalizada que implica la caracterización detallada de los genomas individuales de los pacientes para guiar decisiones respecto a la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades (Mirnezami *et al.* 2012). Se basa en el concepto de que cada persona presenta una combinación única de variantes genéticas que pueden influir en una predisposición diferencial hacia distintas patologías (Mardis 2017).

Las herramientas principales dentro de la Genómica de Precisión son los perfiles genómicos exhaustivos, incluyendo la secuenciación completa del genoma, exoma y transcriptoma. Estas técnicas de secuenciación de nueva generación permiten leer e interpretar el código genético único de cada individuo con gran detalle (Goodwin *et al.* 2016). Posteriormente, se cruzan estos datos genómicos con los antecedentes clínicos y familiares de cada persona, personalizados (Figura 1).

Entre las aplicaciones actuales de la Genómica de Precisión se encuentra la Farmacogenómica, que estudia cómo las variantes genéticas pueden afectar las respuestas individuales a fármacos oncológicos y no oncológicos (Wang *et al.* 2011). Otras incluyen diagnóstico molecular mejorado, pronósticos de riesgo más precisos, e identificación de opciones de prevención en función del perfil genético. Las limitaciones actuales son los retos analíticos de grandes cantidades de datos genómicos, incertidumbres en la interpretación clínica de variantes genéticas y aspectos éticos relacionados con privacidad y acceso.

La Genómica de Precisión promete transformar profundamente la Medicina hacia un modelo verdaderamente personalizado y predictivo que maximice los resultados y calidad de vida de los pacientes. Su potencial de impacto es comparable con el advenimiento de las pruebas de DNA en las ciencias forenses o los antibióticos en las enfermedades infecciosas (Janssens & van Duijn 2008). Sin duda alguna, este nuevo paradigma de la Medicina de Precisión basado en perfiles genómicos completos seguirá consolidándose en la próxima década.



**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)

## EVOLUCIÓN DE LA GENÓMICA DE PRECISIÓN

En la siguiente tabla (Tabla 1) se muestran los avances de la Genómica de Precisión y su correlato con la Medicina Personalizada desde la secuenciación del Genoma Humano en 1990.

Según el informe más reciente de la *Personalized Medicine Coalition* (PMC, 2024), el costo de secuenciar el genoma humano completo ha experimentado una disminución drástica en las últimas dos décadas. En el año 2001, cuando se completó el Proyecto del Genoma Humano, el costo aproximado para secuenciar un genoma individual era de alrededor de 100 millones de dólares, una cifra astronómica que hacía que esta tecnología fuera inaccesible para la totalidad de las personas.

Sin embargo, gracias a los avances continuos en las tecnologías de secuenciación de nueva generación y el desarrollo de nuevos métodos computacionales para el análisis de datos genómicos, los costos han disminuido de manera exponencial. Según la PMC, en la actualidad, el costo promedio para secuenciar un genoma humano se ha reducido a tan solo 1,000 dólares, lo que representa una reducción del 99,999% en comparación con los costos iniciales. Esta drástica disminución en los costos de secuenciación ha sido un factor clave que ha impulsado la transición hacia la Medicina Personalizada o de Precisión. Con el acceso más asequible al conocimiento del genoma individual, los médicos e investigadores pueden utilizar esta información para comprender mejor las causas genéticas de las enfermedades, identificar biomarcadores predictivos y desarrollar terapias personalizadas basadas en las características genéticas únicas de cada paciente.

Según los expertos de la PMC, esta tendencia de reducción de costos se espera que continúe en los próximos años, lo que hará que la secuenciación del genoma sea cada vez más accesible para una mayor proporción de la población. Esto, a su vez, facilitará una mayor adopción de enfoques de Medicina Personalizada en la práctica clínica, mejorando la eficacia y seguridad de los tratamientos y avanzando hacia una atención médica verdaderamente Personalizada y centrada en el paciente.

<b>1990</b>	Proyecto Genoma Humano lanza la secuenciación del genoma completo (Lander et al., 2001).
<b>1998</b>	Herceptin (Trastuzumab) utilizado en el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo uno de los primeros productos bajo el concepto de Medicina de Precisión.
<b>2000</b>	Finaliza el borrador de la secuencia del genoma humano (Venter et al., 2001).
<b>2003</b>	Se finaliza la secuencia de alta calidad del genoma humano (Genome Reference Consortium, 2004).
<b>2007</b>	Desarrollo de las primeras tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) (Shendure et al., 2017)
<b>2008</b>	1000 Genomes Project inicia la secuenciación de miles de genomas para mapear variación genética humana (Auton et al., 2015).
<b>2010</b>	Desarrollo de la secuenciación de exoma clínico diagnóstico (Ng et al., 2010)
<b>2011</b>	Lancet publica el primer estudio de Farmacogenómica aplicada al tratamiento con warfarina (Pirmohamed et al., 2013)
<b>2012</b>	Proyecto ENCODE analiza la función de elementos del genoma humano (ENCODE Project Consortium, 2012)
<b>2014</b>	El presidente Obama lanza la Iniciativa de Medicina de Precisión de EEUU (Collins & Varmus, 2015)
<b>2015</b>	Reino Unido lanza el plan Genomics England para secuenciar 100,000 genomas con fines sanitarios (Turnbull et al., 2018)
<b>2015</b>	Edición génica CRISPR-Cas9, iniciativas de Medicina de Precisión y biopsias líquidas para la detección del cáncer (Gostimskaya I.2022)
<b>2016</b>	China lanza proyecto para secuenciar un millón de genomas humanos (Dai et al., 2016)
<b>2017</b>	Se describen las primeras aplicaciones clínicas de edición genética con CRISPR (Ma et al., 2017)
<b>2018</b>	La FDA autoriza el primer test farmacogenético (PGx) (FDA, 2018)
<b>2021</b>	Se crea la primera especialización médica en Genómica y Salud de Precisión (ACMG, 2021)
<b>2022</b>	El 34% de las drogas aprobadas por la FDA son Medicinas Personalizadas. (PMC, <a href="https://www.personalizedmedicinecoalition.org/">https://www.personalizedmedicinecoalition.org/</a> )

**TABLA 1:** Línea de tiempo con hitos en la integración de la genómica en la Medicina de Precisión y eventos clave en la educación y formación profesional

## LA INVESTIGACIÓN EN GENÓMICA APLICADA A LAS ENFERMEDADES

1990-2000: - Antes del Proyecto del Genoma Humano (1990-2003), el número de publicaciones relacionadas con la Medicina Personalizada/de Precisión era muy limitado, probablemente algunas decenas por año en los primeros años.

2000-2010: - Después de los avances iniciales del Proyecto Genoma, como el borrador del genoma humano en 2000, las publicaciones comenzaron a aumentar gradualmente, quizás llegando a algunas centenas por año hacia fines de la década.

2010-2020: - Esta década vio un crecimiento exponencial, con miles de artículos publicados anualmente hacia el final del período, impulsados por avances en secuenciación de nueva generación, análisis bioinformáticos y desarrollo de Biomarcadores.

2020-Presente: - El ritmo de publicaciones relacionadas con Medicina de Precisión continúa aumentando rápidamente, superando los 10,000-15,000 artículos anuales en años recientes según algunas estimaciones (Figura 2).

Estos hallazgos revolucionarios en el campo de la genómica han tenido un impacto transformador en el estudio y el tratamiento de numerosas enfermedades. La Genómica de Precisión ha logrado avances significativos en la comprensión y el abordaje de afecciones como el cáncer, los trastornos cardiovasculares, las enfermedades infecciosas y las enfermedades autoinmunes. En estas áreas, la capacidad de analizar el genoma individual y comprender las bases genéticas subyacentes ha permitido el desarrollo de terapias Personalizadas y enfoques de prevención más efectivos.

No obstante, es importante destacar que, en otras áreas de la salud, como los trastornos neurológicos, las enfermedades genéticas raras, los trastornos metabólicos, las enfermedades respiratorias, los trastornos gastrointestinales y las enfermedades psiquiátricas, los progresos han sido más limitados debido a la complejidad multifactorial de estas afecciones. En estos casos, los factores genéticos interactúan de manera intrincada con influencias ambientales, epigenéticas y otras variables, lo que dificulta la identificación de biomarcadores genéticos precisos y la implementación de tratamientos personalizados.

A pesar de estas limitaciones, los avances en la Genómica de Precisión han permitido una comprensión más profunda de las bases genéticas que subyacen a estas enfermedades complejas, abriendo nuevas posibilidades para el desarrollo de terapias más personalizadas y estrategias de prevención más efectivas.

A continuación, se explorarán los logros más significativos de la Genómica de Precisión en diversos ámbitos de la salud humana, destacando los avances más notables y las áreas que aún requieren una investigación más profunda.

## ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

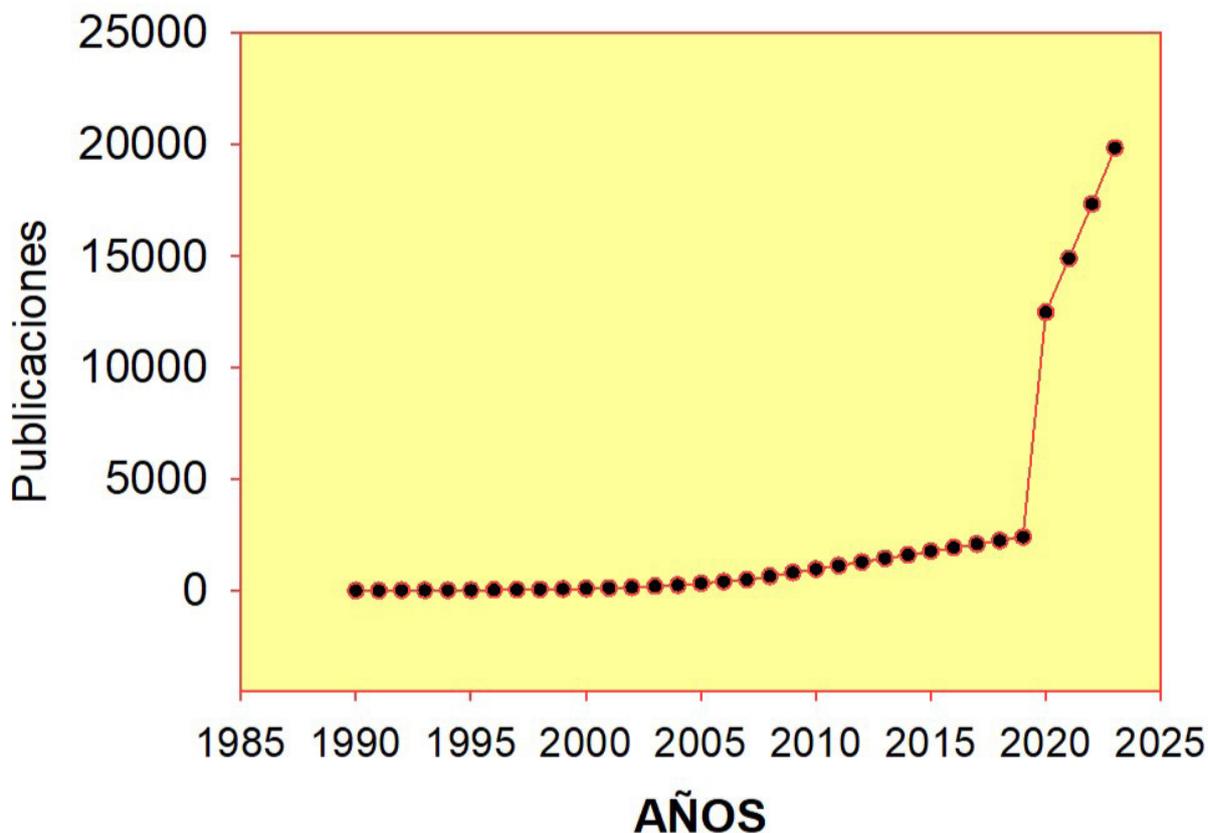
La oncología de Precisión es un campo de rápido desarrollo que utiliza perfiles moleculares de los tumores, análisis genómicos y otras pruebas para personalizar estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer (Haslem *et al.*, 2022). Surge ante la necesidad de superar limitaciones de la clasificación tradicional de los tumores según el tejido y la morfología, dado la alta heterogeneidad molecular intra e intertumoral.

En lugar del término mutación, se preferirá el de “variante patogénica”, que define en forma precisa el cambio en la secuencia de DNA de un gen que hace que una persona tenga, o esté en riesgo de presentar determinadas enfermedades o trastornos genéticos, como el cáncer. Es posible heredar una variante patogénica de uno de los padres o que se produzca durante la vida de una persona. Conocer si una persona tiene una variante patogénica puede ayudar a prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades, como el cáncer. No todas las personas que tienen una variante patogénica presentarán la enfermedad. También se llama mutación causal de enfermedad, mutación deletérea, mutación en gen de susceptibilidad, mutación predisponente y variante patógena (National Cancer Institute, 2024).

Las herramientas clave incluyen paneles de genes para biopsia líquida, secuenciación masiva de próxima generación y perfiles genómicos para identificar alteraciones accionables como variantes patogénicas somáticas, variaciones en el número de copias o rearrreglos cromosómicos (Chen & Liu, 2021). Otras pruebas emergentes analizan metilación de DNA, expresión génica, proteómica y metabolómica. Éstas permiten caracterizar subgrupos moleculares de tumores con distinto comportamiento biológico y clínico.

Las aplicaciones actuales consisten en diagnóstico molecular de subtipos tumorales, detección de mínima enfermedad residual, identificación de dianas terapéuticas para terapias dirigidas, inmunoterapia guiada por biomarcadores, quimioprevención basada en factores de riesgo genéticos y monitorización genómica de resistencia (Haslem *et al.*, 2022).

Un área de intenso desarrollo es la Medicina de Precisión para cáncer de mama, donde perfiles genómicos permiten categorizar tumores en subgrupos con implicaciones pronósticas y predictivas (Fleischer *et al.*, 2022). Por ejemplo, la sobreexpresión de *HER2* indica el uso de terapias anti-HER2. Otras alteraciones accionables son



**Figura 2:** Evolución de los trabajos sobre Genómica de Precisión desde 1990 hasta la fecha (PubMed, 2024; EMBASE, 2024)

variantes patogénicas en *BRCA1/2*, *PI3K*, *AKT*, entre otras (Solano *et al.*, 2012; 2018; 2020; 2021).

La información del perfil molecular integrado con factores clínico-patológicos guía recomendaciones terapéuticas personalizadas.

Similarmente, en leucemias y linfomas, la citogenética y biología molecular han identificado distintas alteraciones cromosómicas y moleculares con valor diagnóstico, pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento (Li *et al.*, 2020). Por ejemplo, la traslocación *BCR-ABL* en leucemia mieloide crónica (LMC) predice respuesta a inhibidores tirosina-quinasa como *Imatinib*.

La identificación de una condición con base genética no solo confirma el diagnóstico y permite la evaluación del riesgo, sino que también justifica la investigación de la presencia o ausencia de dicha variante en familiares de cualquier grado. Aquellos familiares que no presenten esta variante genética patogénica conservan el riesgo típico de la población general y tienen la certeza de no transmitirla a sus descendientes.

Es crucial tener en cuenta que el diagnóstico genético más desafiante es el del primer caso analizado, comúnmente conocido como el "caso índice". Este diagnóstico depende de varios factores, como la selección adecuada del caso y la eficacia metodológica del análisis. Una vez identificada la variante genética patogénica en la familia, se puede realizar análisis en otros miembros. La certeza del resultado es del 100%, ya sea que se detecte la variante (considerado como un verdadero positivo) o no (llamado verdadero negativo). Este último resultado es concluyente y libre de incertidumbres. Además, los costos asociados son significativamente menores, representando aproximadamente el 15 % o menos del valor del estudio inicial (Solano *et al.*, 2020).

Los desafíos actuales incluyen manejo e interpretación de grandes volúmenes de datos, inequidades en acceso a Medicina de Precisión, falta de ensayos clínicos basados en perfiles moleculares y aspectos éticos (Rodon *et al.*, 2019). Pero se espera la consolidación de la oncología de precisión como estándar para avanzar en la cura personalizada del cáncer.

## CARDIOLOGÍA GENÉTICA

La cardiología genética es una subespecialidad médica emergente que implica el uso de pruebas y terapias genéticas para mejorar la prevención, diagnóstico y manejo de enfermedades cardiovasculares hereditarias (Kwok *et al.*, 2016). Se centra en identificar los componentes genéticos subyacentes que median el desarrollo de ciertas patologías cardíacas como la miocardiopatía hipertrófica, arritmias o aneurismas aórticos familiares. En el siglo XXI, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, lo que resalta la importancia de desarrollar herramientas efectivas para su prevención y tratamiento. En este contexto, la cardiología genética emerge como un campo de estudio crucial que se centra en investigar, diagnosticar y tratar las enfermedades cardíacas de origen genético. Estas enfermedades cardiovasculares, a diferencia de aquellas causadas por factores de riesgo tradicionales como la hipertensión o la diabetes, se atribuyen a cambios en la secuencia del DNA. Se dividen en tres grupos principales: miocardiopatías, síndromes de arritmia hereditaria y enfermedades de la aorta torácica y los grandes vasos. La identificación y el tratamiento tempranos son cruciales para evitar complicaciones graves.

Las herramientas diagnósticas clave dentro de la cardiología genética son los paneles de genes específicos, la secuenciación del exoma clínico y el uso de Biomarcadores genéticos circulantes. Estas permiten detectar variantes patogénicas puntuales y variantes asociadas con distintos fenotipos, grados de severidad y respuestas al tratamiento. Otras pruebas complementarias son el mapeo genético de *loci* de interés, análisis de segregación familiar y asesoramiento genético pre y post-test (Millat *et al.*, 2020)

Las aplicaciones prácticas incluyen diagnóstico etiológico en casos no explicados, pronóstico de riesgo individual y estratificación familiar, Farmacogenómica para terapias cardiovasculares y selección de opciones de manejo según el perfil genético. Los desafíos actuales residen en la incertidumbre sobre variantes nuevas de significado incierto, limitado conocimiento de interacciones gen-ambiente y barreras éticas relacionadas con consentimiento informado y confidencialidad.

El diagnóstico genético desempeña un papel fundamental en la detección y el tratamiento de estas enfermedades. Los pacientes diagnosticados se benefician de un seguimiento cardiovascular especializado y multidisciplinario, así como de un tratamiento altamente individualizado. Es esencial que estas decisiones sean tomadas por equipos especializados. Además del tratamiento del paciente diagnosticado, la cardiología genética permite analizar a los familiares consanguíneos en busca de la misma variante genética. Esto no solo ayuda a prevenir la enfermedad en aquellos que son portadores de la variante, sino que también puede salvar vidas al detectar y tratar condiciones potencialmente mortales de manera preventiva (Olson, 2020).

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes conforman un grupo de más de 80 condiciones caracterizadas por una respuesta anormal del sistema inmune contra tejidos y células propias, que produce inflamación crónica y daño tisular progresivo (Rosenblum *et al.*, 2015). Algunos ejemplos son artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, entre otras. Se estima que en conjunto afectan a más de 5% de la población mundial.

Los avances en tecnologías “ómicas” están permitiendo elucidar la compleja etiopatogenia de estas enfermedades, resultante de interacciones entre factores genéticos de susceptibilidad, epigenéticos, ambientales e inmunológicos (Mak *et al.*, 2016). Perfiles de expresión génica, técnicas de secuenciación masiva y estudios de microbioma están identificando vías disfuncionales, autoantígenos y poblaciones celulares involucradas para cada condición.

Es de destacar cómo la Genómica de Precisión está transformando la forma en que se entienden y tratan las enfermedades autoinmunes, ofreciendo nuevas oportunidades para la personalización del tratamiento (Cotsapas *et al.*, 2018). La Genómica de Precisión ha permitido identificar una serie de variantes genéticas asociadas con un mayor riesgo de desarrollar estas enfermedades. Comprender estos factores de riesgo puede ayudar en la predicción individual y en la identificación de nuevas dianas terapéuticas (Cotsapas *et al.*, 2018). El análisis genético preciso permite adoptar enfoques más personalizados para el tratamiento (Javierre *et al.*, 2018), como la selección de medicamentos específicos según el perfil genético del paciente, lo que puede mejorar la eficacia y reducir efectos secundarios. La identificación de variantes también ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas para algunas enfermedades autoinmunes (Javierre *et al.*, 2018).

La Genómica de Precisión puede desempeñar un papel en la prevención y diagnóstico temprano al identificar personas con mayor riesgo genético (Aggarwal *et al.*, 2018). También está impulsando la investigación en enfermedades autoinmunes y el descubrimiento de nuevas vías y objetivos terapéuticos para desarrollar mejores tratamientos (Mak *et al.*, 2016).

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las enfermedades infecciosas representan un desafío constante para la salud pública, y la bioquímica desempeña un papel esencial en su diagnóstico, comprensión y tratamiento. Estas enfermedades pueden ser causadas por una variedad de agentes patógenos, como hongos, virus, bacterias o parásitos, y se transmiten de diversas formas, incluyendo el contacto directo entre personas, la ingestión de alimentos o agua contaminados, y el contacto con animales infectados. Las zoonosis, enfermedades transmitidas de animales a humanos, son un riesgo particular para la salud pública. Ejemplos incluyen enfermedades endémicas como la enfermedad de Chagas, así como brotes importantes como la peste y la malaria, y enfermedades emergentes como el Ébola y el SARS-CoV-2. El riesgo se agrava cuando estas enfermedades ocurren en animales que reciben tratamientos similares a los humanos, lo que puede contribuir a la resistencia antimicrobiana.

La detección y el tratamiento eficaz de las enfermedades infecciosas dependen en gran medida de la capacidad para identificar los microorganismos responsables y determinar su sensibilidad a los antibióticos. La tecnología de secuenciación del genoma ha revolucionado este campo, permitiendo una rápida detección de características relevantes, como genes de resistencia a los medicamentos y determinantes de virulencia. Esto no solo ayuda en el diagnóstico y tratamiento, sino que también permite comprender mejor la transmisión de enfermedades y la evolución de la resistencia antimicrobiana.

La identificación de genes de resistencia a antibióticos es crucial, ya que más de 1.000 tipos de estos genes han sido identificados, contribuyendo a la resistencia a cientos de antibióticos. La comprensión de cómo funcionan estos genes y cómo las bacterias se defienden puede guiar el desarrollo de nuevos tratamientos y estrategias de control. En los últimos años, se han desarrollado pruebas basadas en la detección de ácidos nucleicos para virus, bacterias y hongos, que ofrecen resultados rápidos y precisos. Se espera que estas herramientas de diagnóstico molecular reemplacen gradualmente a los métodos fenotípicos tradicionales, proporcionando una forma más eficiente de identificar microorganismos y determinar su perfil de sensibilidad a los antimicrobianos (Wright, 2007).

La Bioquímica y la Genómica están desempeñando un papel fundamental en la lucha contra las enfermedades infecciosas, proporcionando herramientas poderosas para el diagnóstico, tratamiento y control de estas enfermedades. Sin embargo, se necesitan esfuerzos continuos para abordar los desafíos en la prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas, especialmente en el contexto de la resistencia antimicrobiana y las enfermedades emergentes (Jones *et al.*, 2008; Morens & Fauci, 2013).

## ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

La Genómica de Precisión está teniendo un gran impacto en el estudio y tratamiento de enfermedades neurológicas (Lappalainen *et al.*, 2019). Uno de los puntos clave sobre este tema ha sido la secuenciación del genoma completo que ha permitido identificar variaciones genéticas asociadas a enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), etc. Esto permite un diagnóstico más preciso (Nalls *et al.*, 2015) y en algunos casos se han descubierto variantes genéticas que predicen cómo responderá un paciente a ciertos tratamientos. Esto permite terapias personalizadas más efectivas (Jain, 2020).

La identificación de biomarcadores genéticos está ayudando a entender mejor los mecanismos subyacentes de estas enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas (Hoyt *et al.*, 2021). La edición genética como la técnica de CRISPR también tiene un gran potencial para el tratamiento de enfermedades neurológicas con base genética. Se está investigando su uso en trastornos como el Huntington o la atrofia muscular espinal (Burghes & Beattie, 2009). Sin embargo, la complejidad del sistema nervioso y el componente ambiental de muchas patologías también juegan un papel importante. Se necesita integrar los avances genómicos con otras áreas de investigación neurocientífica (Manzoni & Mamais, 2021).

## ENFERMEDADES METABÓLICAS

La Genómica de Precisión está transformando el abordaje de las enfermedades metabólicas hereditarias (Sboner *et al.*, 2011). Algunos avances clave en este campo son por ejemplo la secuenciación masiva de genes asociados al metabolismo como los del ciclo de la urea, está permitiendo diagnosticar con más precisión errores innatos del metabolismo y realizar un mejor pronóstico (Watson *et al.*, 2020). Por otra parte, las variantes genéticas

identificadas mediante secuenciación de genoma completo predicen el riesgo de desarrollar complicaciones en enfermedades como la fenilcetonuria o la tirosinemia (Anjema *et al.*, 2013).

Las técnicas de edición genética como CRISPR-Cas9 tienen un enorme potencial para el tratamiento de numerosos trastornos metabólicos mediante terapia génica (Schwank & Andersson-Rolf, 2021). La Farmacogenómica ahora permite diseñar tratamientos personalizados y mejor dirigidos en base al perfil genético único de cada paciente (Bank *et al.*, 2021).

La Genómica de Precisión está empezando a cambiar los paradigmas en el abordaje sindrómico tradicional de las enfermedades metabólicas. Es de esperar que su adopción masiva en los próximos años mejore significativamente el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos pacientes.

## ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

La Genómica está contribuyendo a comprender mejor la patogénesis de numerosos trastornos crónicos gastrointestinales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o el síndrome del intestino irritable (Halfvarson *et al.*, 2017). Mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS) se han identificado más de 240 *loci* genéticos asociados a trastornos inflamatorios intestinales, explicando un 14 % de su heredabilidad (Wheeler *et al.*, 2021). También gracias a un GWAS se identificó la primera variante genética asociada al síndrome de intestino irritable, la variante patogénica *WFS1* (Ek *et al.*, 2021).

Por otro lado, la expresión génica y los patrones epigenéticos del microbioma intestinal están permitiendo clasificar distintos subtipos moleculares de enfermedad (Halfvarson *et al.*, 2019). - El análisis del genoma completo del microbioma gastrointestinal también ha permitido identificar sus contribuciones a varias patologías (Duvallet *et al.*, 2021). Sin embargo, todavía no hay aplicaciones clínicas directas de estos hallazgos en el diagnóstico o pronóstico de estas enfermedades.

## ENFERMEDADES PULMONARES

La genómica está ayudando a comprender mejor los mecanismos moleculares de enfermedades pulmonares comunes como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el cáncer de pulmón (Maurer *et al.*, 2019). En la EPOC, variaciones genéticas en genes inflamatorios como *MMP12*, *Southampton* y *TGFB* están implicadas en la progresión de esta enfermedad (Kim *et al.*, 2018). El análisis mutacional en tumores de pulmón ha permitido identificar alteraciones diana contra las que desarrollar terapias dirigidas, como variantes patogénicas en *EGFR*, *KRAS* o *ALK* (Kerr *et al.*, 2020).

Mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS) se han identificado múltiples *loci* de susceptibilidad genética asociados al asma, como los genes *ORMDL3* o *HLA-DQ* (Torgerson *et al.*, 2011).

Los polimorfismos encontrados hasta ahora sólo explican una pequeña parte de la variabilidad fenotípica. Aunque la contribución de la genómica al estudio de patologías respiratorias es todavía limitada, se espera que mejore la caracterización de distintos fenotipos para desarrollar mejores terapias Personalizadas.

## TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

La Genómica está contribuyendo a esclarecer la compleja arquitectura genética que subyace a trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o la depresión mayor (Schork *et al.*, 2020).

Algunos hitos son:

Mediante análisis de GWAS (estudios de asociación de genoma completo) se han identificado más de 100 *loci* de susceptibilidad a la esquizofrenia, incluyendo genes inmunológicos y de neurodesarrollo (Pardiñas *et al.*, 2018). También en el trastorno bipolar, análisis de GWAS han revelado *loci* compartidos con la esquizofrenia, apoyando orígenes biológicos comunes para ambos trastornos (Stahl *et al.*, 2019). En la depresión mayor, el análisis de patrones de metilación del DNA está permitiendo identificar subtipos biológicos de la enfermedad con posibles dianas terapéuticas (Milanese *et al.*, 2021).

No obstante, la mayoría de las variantes genéticas asociadas a enfermedades psiquiátricas tienen efectos pequeños y explican una parte mínima de su heredabilidad. Al igual que en otras afecciones complejas, se necesitan más estudios integrativos para traducir estos hallazgos en aplicaciones clínicas beneficiosas para los pacientes.

## ENFERMEDADES RARAS

La Genómica de Precisión está transformando el diagnóstico y entendimiento de las enfermedades raras o poco frecuentes (Chong *et al.*, 2015). - La secuenciación de exomas ha permitido descubrir variantes patogénicas causales en más de 6.000 genes asociados a enfermedades mendelianas raras no diagnosticadas previamente (Katsanis & Katsanis, 2021). Sin embargo, alrededor del 50 % de los casos de enfermedades raras siguen sin un diagnóstico molecular claro, requiriendo más investigación (Dodson *et al.*, 2021).

## SALUD AMBIENTAL

La salud ambiental es un área crítica de estudio que investiga cómo el medio ambiente afecta la salud de humanos y animales. En tiempos recientes, cambios significativos en el clima, el uso del suelo, y la movilidad de personas y productos han tenido un impacto profundo en la salud y el bienestar global. La Organización Mundial de la Salud (WHO) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (UNEP) han destacado la importancia de abordar estos factores ambientales para proteger la salud pública.

Dentro de este contexto, la Genómica Ambiental emerge como una herramienta esencial, proporcionando métodos avanzados para vigilar enfermedades, entender la interacción entre el medio ambiente y la salud humana, y desarrollar estrategias para mitigar riesgos ambientales. Este enfoque puede mejorar sustancialmente nuestra capacidad para prevenir y controlar enfermedades en un mundo en evolución.

Los cambios ambientales, tales como la deforestación y las prácticas agrícolas intensivas, pueden alterar los hábitats naturales, facilitando la transmisión de enfermedades entre animales y humanos. Estudios como los de Ostfeld y Keesing (2000) sobre la biodiversidad y el riesgo de enfermedades, y el trabajo de Morse y colaboradores sobre la predicción y prevención de zoonosis pandémicas, subrayan la conexión entre los cambios ambientales y la salud pública.

La Genómica Ambiental permite secuenciar el genoma de microorganismos directamente de muestras ambientales, ofreciendo un panorama detallado de la diversidad microbiana y la función genética sin necesidad de cultivos en laboratorio. Este método ha sido aplicado con éxito en la vigilancia de enfermedades infecciosas, como demuestra el análisis de aguas residuales para detectar variantes del virus SARS-CoV-2. El descarte de medicamentos puede tener implicaciones importantes para la salud ambiental si no se realiza adecuadamente. Los medicamentos que no se desechan de manera segura pueden contaminar el agua, el suelo y el aire, lo que potencialmente puede tener efectos negativos en los ecosistemas y en la salud humana.

Algunos medicamentos pueden contener sustancias químicas que son persistentes en el medio ambiente y que pueden bioacumularse en organismos vivos, lo que puede tener efectos dañinos a largo plazo en la vida silvestre y en los seres humanos que consumen alimentos o agua contaminados. Además, los medicamentos pueden alterar los ecosistemas acuáticos y terrestres, afectando a las poblaciones de peces, insectos y otros organismos.

El descarte inapropiado de medicamentos también puede contribuir a la resistencia antimicrobiana, ya que los residuos de antibióticos en el medio ambiente pueden promover el desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Para abordar estos problemas, es importante educar al público sobre la forma adecuada de desechar los medicamentos, como llevarlos a puntos de recolección de medicamentos no utilizados o expirados en farmacias o instalaciones de eliminación de desechos designadas y minimizar su generación que se estima aumentará significativamente en las próximas décadas. Además, las regulaciones ambientales y los programas de gestión de residuos médicos pueden ayudar a mitigar los riesgos ambientales asociados con el descarte de medicamentos (Visvikis-Siest S, *et al.*, 2020). El uso de medicamentos personalizados es una de las propuestas preventivas para disminuir los descartes de medicamentos por falta de eficacia o reacciones adversas (Paut Kusturica *et al.*, 2020).

El Proyecto Genoma Ambiental es un esfuerzo destacado en este campo, buscando identificar variantes genéticas que influyen en la susceptibilidad a efectos adversos de agentes ambientales. Este proyecto promete tener implicaciones significativas para la evaluación futura del riesgo de enfermedades, proporcionando perspectivas valiosas sobre cómo los factores ambientales afectan la salud y predisposición genética de las poblaciones.

## LA FARMAGENÓMICA

La Farmacogenómica se ha establecido como una disciplina invaluable en la Medicina moderna, ofreciendo la posibilidad de personalizar los tratamientos farmacológicos para mejorar los resultados terapéuticos y minimizar los

riesgos de efectos adversos. La integración de la Farmacogenómica en la práctica clínica, junto con la adopción de enfoques multidisciplinarios como Una Salud, resulta crucial para superar los desafíos de la salud pública y avanzar hacia una Medicina más personalizada. Esta disciplina se centra en entender cómo las diferencias genéticas entre individuos afectan su respuesta a los medicamentos, tanto en eficacia como en seguridad (Kitzmiller *et al.*, 2014).

Uno de los aportes más significativos de la Farmacogenómica es su capacidad para adaptar los tratamientos farmacológicos a las características genéticas únicas de cada paciente. Esto facilita la selección de medicamentos más efectivos y seguros para cada persona, reduciendo el riesgo de reacciones adversas y maximizando los beneficios terapéuticos. La colaboración entre la Farmacogenómica y el enfoque Una Salud es fundamental para abordar los desafíos de salud tanto en humanos como en animales. Por ejemplo, la Farmacogenómica puede jugar un rol importante en el desarrollo de vacunas más eficientes contra enfermedades zoonóticas, considerando la variabilidad genética de huéspedes y patógenos.

Desde una perspectiva preclínica, la Farmacogenómica permite la selección de compuestos farmacológicos con menor variabilidad de respuesta entre diferentes grupos genéticos, optimizando el desarrollo de nuevos medicamentos. Además, puede identificar perfiles genéticos que sirvan como criterios de exclusión en ensayos clínicos para prevenir efectos adversos. En la práctica clínica, la Farmacogenómica habilita prescripciones de medicamentos más precisas, evitando la necesidad de ajustes basados en prueba y error y reduciendo los costos de hospitalización.

Los Biomarcadores moleculares juegan un papel crucial en la Medicina de Precisión, sirviendo como indicadores de riesgo de enfermedad o de su progresión. Estos Biomarcadores, que pueden ser genéticos, epigenéticos, transcriptómicos o proteómicos, permiten una detección no invasiva y accesible, facilitando su aplicación en la práctica clínica (Relling & Klein, 2011; Simonsson, 2019).

## RELEVANCIA EN LAS PROFESIONES DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

La Farmacogenómica y la Medicina de Precisión están redefiniendo el campo de la Farmacia y la Bioquímica, impulsando la integración de tecnologías avanzadas como la inteligencia artificial en la formación académica (Johnson, 2013). Para preparar a los futuros profesionales para este nuevo paradigma, es crucial que los programas educativos se adapten a estos avances, asegurando que los estudiantes adquieran las competencias necesarias para enfrentar los desafíos y maximizar las oportunidades que estas áreas emergentes presentan.

El rol del farmacéutico y el bioquímico se está transformando gracias a la Farmacogenómica y el diseño de fármacos de Precisión, con la expectativa de que, para 2030, el descubrimiento de drogas se realice principalmente a través de herramientas computacionales e inteligencia artificial (Evans & Relling, 2004). Esta evolución promete acelerar y abaratar el desarrollo de nuevos tratamientos, profundizando nuestro entendimiento de las enfermedades y sus posibles intervenciones, especialmente en áreas donde las necesidades médicas aún no están satisfechas (Tantisira & Weiss, 2006).

En América Latina, aunque la Farmacogenómica está en sus fases iniciales, se perfila como un elemento crucial para el futuro de la atención médica. Es imperativo que las instituciones educativas en la región actualicen sus currículos para incluir formación específica en Farmacogenómica y Medicina de Precisión desde el pregrado, con la posibilidad de profundizar en estos temas a través de residencias o especializaciones (Pirmohamed, 2013).

La colaboración multidisciplinaria, incluyendo la participación en ateneos clínicos y la comunicación efectiva entre bioquímicos, médicos, pacientes y sus familias, es fundamental para el éxito de la Medicina de Precisión. La formación debe, por lo tanto, enfatizar no solo el conocimiento técnico sino también las habilidades de comunicación (Manolio, 2013).

Para implementar adecuadamente la Medicina de Precisión, se requiere de acceso a tecnología avanzada, comunicación global y una interacción efectiva entre los laboratorios y los médicos especialistas. La seguridad del paciente debe ser una prioridad en todas las etapas del tratamiento. La formación profesional debe incluir especializaciones en diseño de fármacos y desarrollo de reactivos de diagnóstico específicos para la Genómica de Precisión, preparando a los profesionales para contribuir al avance de tratamientos innovadores y garantizar el acceso de la población a estos.

## LOS BIOMARCADORES

La importancia de los biomarcadores en la Medicina de Precisión ha sido claramente reconocida por la FDA de Estados Unidos, destacando su papel esencial en el desarrollo de tratamientos personalizados (FDA, 2019). Este enfoque se ha visto enormemente beneficiado por los avances tecnológicos surgidos tras el Proyecto Genoma

Humano, tales como la secuenciación de próxima generación y la detección de exosomas circulantes, que han impulsado la investigación en biomarcadores. Estos no solo permiten un diagnóstico y seguimiento más precisos de enfermedades, sino que también facilitan el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados, promoviéndolo una atención médica más afinada a las necesidades individuales.

En el ámbito clínico, los biomarcadores son indispensables para optimizar la toma de decisiones, permitiendo un diagnóstico preciso y la evaluación de la gravedad de las enfermedades. Son especialmente cruciales en oncología, donde identifican pacientes que podrían beneficiarse de terapias dirigidas específicas. La secuenciación del genoma completo se perfila como una técnica futura dominante para evaluar el riesgo poligénico de enfermedades y obtener información Farmacogenómica, aunque su coste actual limita su uso inmediato.

Para enfermedades con manifestaciones tardías como la enfermedad de Chagas, la identificación de biomarcadores alternativos podría mejorar significativamente el seguimiento y la evaluación temprana de las intervenciones terapéuticas (Vaish, 2023). En las últimas dos décadas, las autoridades sanitarias de los países desarrollados han creado marcos regulatorios para la Farmacogenómica y la Medicina de Precisión, asegurando la eficacia y seguridad de los tratamientos personalizados y abordando los desafíos éticos relacionados.

## GENÓMICA DE PRECISIÓN Y LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La Medicina de Precisión, impulsada por los avances en Farmacogenómica y la disponibilidad de tecnologías como la inteligencia artificial, está transformando la industria farmacéutica global. Para que este enfoque tenga éxito en el futuro, será crucial contar con el respaldo de las autoridades reguladoras. Los avances en Farmacogenómica están cambiando el proceso de aprobación, evaluación y seguimiento de fármacos y recursos diagnósticos, lo que hace indispensable contar con una normativa estricta en este ámbito.

La Medicina de Precisión representa un cambio significativo en la forma en que se desarrollan y utilizan los tratamientos médicos, y su implementación exitosa requerirá de la colaboración entre la industria farmacéutica, las autoridades reguladoras y la comunidad científica. Es fundamental seguir promoviendo la investigación y la formación profesional en este campo para garantizar el acceso de las comunidades a la mejor atención médica posible.

La armonización internacional de este proceso, liderada por organizaciones como el ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), la EMA (Esclerosis Múltiple Argentina) y la FDA (*Food and Drug Administration*), está acelerando las vías de aprobación y estableciendo nuevos estándares para el desarrollo conjunto de fármacos y biomarcadores. Se espera que esta colaboración impulse el desarrollo de terapias dirigidas a mecanismos específicos de enfermedades, beneficiando a poblaciones más reducidas, pero con necesidades médicas insatisfechas (FDA, 2019; EMA, 2020; *Grand View Research*, 2021).

Según consultoras especializadas en el área de salud, la revolución de la Medicina de Precisión comenzó con el mapeo del genoma humano y ha dado lugar a un mercado dominado por terapias dirigidas a poblaciones específicas. En los últimos años, se ha observado un aumento en el número de nuevos productos aprobados, incluyendo terapias génicas y celulares, así como fármacos para enfermedades raras y oncológicas. Se prevé que hacia el año 2025, el mercado estadounidense disponga de varias terapias no convencionales gracias a la investigación genómica (*Grand View Research*, 2021).

En el contexto argentino, se ha observado un interés creciente en la Medicina de Precisión, con diversas iniciativas y recursos disponibles en institutos de investigación, laboratorios de diagnóstico genómico, estudios clínicos y asociaciones profesionales. Además, se ha destacado la importancia de la formación profesional en este campo, con la adaptación de programas educativos en universidades y la participación en sociedades científicas internacionales.

La Medicina de Precisión representa un cambio significativo en la forma en que se desarrollan y utilizan los tratamientos médicos, y su implementación exitosa requerirá de la colaboración entre la industria farmacéutica, las autoridades reguladoras y la comunidad científica. Es fundamental seguir promoviendo la investigación y la formación profesional en este campo para garantizar el acceso de las comunidades a la mejor atención médica posible.

## OPORTUNIDADES Y DESAFÍOS

La economía de la Medicina de Precisión plantea desafíos en cuanto a la sostenibilidad del sistema de salud y la financiación de tecnologías costosas, pero también ofrece oportunidades para mejorar la eficiencia y la calidad de la atención médica.

La adopción de la Medicina Personalizada, basada en pruebas genómicas y otras tecnologías de Precisión, plantea tanto retos como oportunidades económicas en el sistema de salud. Por un lado, la capacidad de estas pruebas para identificar tratamientos más efectivos y evitar procedimientos ineficaces podría resultar en una disminución en el volumen de procedimientos realizados, lo que impactaría en los incentivos económicos de los proveedores de salud. En Argentina, el derecho a la salud está consagrado en la Constitución, y el Estado tiene la obligación de protegerlo (Constitución Nacional Argentina, 1994). Desde 1996, el país cuenta con un programa de salud obligatorio que busca privilegiar la prevención y promoción de la salud, así como garantizar el acceso igualitario a las prestaciones de salud (Programa Médico Obligatorio). Sin embargo, la implementación de este programa ha enfrentado restricciones, especialmente en cuanto a la financiación y cobertura de prestaciones costosas.

Para abordar los desafíos emergentes en el sistema de salud, muchos países han establecido agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS). En Argentina, desde 2018 existe el Consejo Nacional para la Evaluación de Tecnologías en Salud y Excelencia Clínica (CONETEC, 2018), que tiene como objetivo seleccionar las tecnologías de financiación pública y privada más apropiadas, a precios razonables y en el marco del derecho a la innovación.

Las grandes compañías farmacéuticas también están adoptando iniciativas para mejorar su imagen y promover la confianza pública, especialmente frente a innovaciones disruptivas con precios elevados. Estos programas de acceso y asequibilidad incluyen la reducción de precios, el fortalecimiento de los sistemas de salud y la implementación de diagnósticos precisos (Pharma Industry Argentina, 2021).

## LAS FUNCIONES DE LA UNIVERSIDAD

Ante el vertiginoso avance tecnológico impulsado por la irrupción de la inteligencia artificial, la Medicina y Genómica de Precisión, así como la omnipresencia de Internet, es imperativo repensar el rol de la Universidad en la sociedad moderna. La Universidad debe adaptarse a las necesidades sociales y laborales del presente y anticiparse a los cambios que el futuro pueda demandar. Para ello, es crucial aprovechar las herramientas tecnológicas disponibles para rediseñar la enseñanza, facilitar el acceso al conocimiento y acelerar su aplicación en la sociedad productiva. En este contexto, la Universidad debería desempeñar tres roles fundamentales:

1. Impartir una enseñanza más flexible y adaptable a las necesidades cambiantes del mercado laboral. Esto implicaría programas de estudio más abiertos y mecanismos rápidos de adaptación a las demandas emergentes.
2. Servir como un centro de excelencia en investigación, donde los científicos compartan activamente su conocimiento con los estudiantes y fomenten la generación de nuevo conocimiento.
3. Facilitar la transferencia de los avances científicos al ámbito tecnológico y empresarial, acelerando así su impacto en el mercado y en la sociedad en general.

La investigación es una función esencial de la Universidad, ya que concentra gran parte de la actividad científica y es vital para el progreso de la sociedad. Por lo tanto, es fundamental garantizar la autonomía de las instituciones académicas, tanto en términos intelectuales como económicos, para que puedan dedicarse plenamente a la investigación y la formación de futuras generaciones de profesionales. Además, es necesario establecer mecanismos eficaces de transferencia de conocimiento hacia la industria y la sociedad en general. Esto implica una labor de extensión y transferencia que promueva una colaboración sinérgica entre la Universidad y el sector productivo, contribuyendo así al desarrollo social y económico del país.

Para llevar a cabo estos cambios, se proponen las siguientes etapas:

1. Etapa de información: Recopilación de datos y opiniones de profesionales, colegios, Universidades y organismos estatales.
2. Análisis de los datos: Evaluación de las fortalezas y debilidades actuales de las carreras universitarias y su adaptación a las demandas futuras.
3. Diagnóstico: Identificación de los cambios necesarios para modernizar la formación profesional.
4. Divulgación: Difusión de los resultados obtenidos y obtención de retroalimentación de los distintos actores involucrados.
5. Perspectivas: Promoción de cambios a través de las Academias Nacionales en base a las respuestas recibidas y el análisis realizado.

Este enfoque integral y colaborativo permitirá que la Universidad se convierta en un motor de innovación y desarrollo, preparando a los profesionales del futuro para enfrentar los desafíos de una sociedad en constante evolución.

En el siguiente documento, se presenta un esquema de plan formativo destinado a los estudiantes de las carreras de Farmacia y Bioquímica, centrado en la Medicina de Precisión y su interrelación con otras disciplinas afines. El plan abarca una serie de temas esenciales para la formación de profesionales en este ámbito, desde los conceptos fundamentales en Genética y Genómica hasta los aspectos normativos y éticos, así como las habilidades de comunicación efectiva en el ámbito de la salud. Esta propuesta educativa tiene como objetivo capacitar a los futuros farmacéuticos y bioquímicos para afrontar los desafíos y aprovechar las oportunidades que ofrece la Medicina de Precisión en el cuidado de la salud.

## GENÓMICA Y 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

#### 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
- Consorcios-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**

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Aggarwal A, *et al.* (2018) A Framework for Personalized Health Care in Rheumatology: The Example of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **70**(5): 591-600.
- American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). (2021). Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/acmg-introduces-the-first-ever-advanced-specialty-medical-training-to-equip-physicians-to-deliver-genomic-medicine-and-precision-health-301368254.html>
- Anjema K. *et al.* (2013). Biallelic Mutations in DMGDH Cause a Neonatal Encephalopathy with Hypermethioninemia. *Am J Hum Genet* **92**(4): 657- 662.
- Auton A. *et al.* (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature* **526**(7571): 68-74.

- Bank P. D. *et al.* (2021). Precision Medicine for Inborn Errors of Metabolism. *J Pers Med* **11**(1): 3.
- Burghes A.H. & Beattie C.E. (2009). Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nature Reviews Neuroscience* **10**(8): 597-609.
- Chen H. & Liu K. (2021). Genomic and Transcriptomic Profiling Advances Precision Oncology. *Cell* **184**(15): 3709-3724.
- Chong J.X. *et al* (2015). The genetic basis of Mendelian phenotypes: discoveries, challenges, and opportunities. *The American Journal of Human Genetics* **97**(2): 199-215.
- Collins F.S. & Varmus H. (2015). A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* **372**(9): 793-795.
- CONETEC (2018). Disponible en: <https://www.omint.com.ar/website2/default.aspx?tabid=5207>
- Constitución Nacional de la República Argentina (1994). Art. 42.
- Cotsapas C., Mitrovic M., Wiley J.S. (2019). Form and function: Genetics of immune-mediated diseases. *Immunol Cell Biol* **97**(1): 5-17.
- Dai Y. *et al.* (2016). Non-invasive prenatal testing for fetal chromosomal abnormalities by low-coverage whole-genome sequencing of maternal plasma DNA: review of 1982 consecutive cases in a single center. *Ultrasound Obstet Gynecol* **47**(2): 254-264.
- Dodson A.E. *et al* (2021). Challenges in diagnosis of rare disease: A report from the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. *PLoS one* **16**(9): e0256479.
- Duffy M.J. (2019). "Biomarkers for Predicting Response to Immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients". *Clinical Chemistry* **65**(5): 624-637.
- Duvallet C. *et al.* (2021). Moving beyond defining an individual's microbiome. *Nat Rev Genet* **22**(7): 432-443.
- Ek W.E. *et al.* (2021). Genome-wide association analysis of irritable bowel syndrome identifies shared genetic loci with metabolic, psychiatric, and gastrointestinal diseases. *Nat Genet* **53**(2): 299-308. Disponible en: <https://www.elsevier.com/solutions/embase> (consultado marzo de 2024).
- ENCODE Project Consortium (2012). An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* **489** (7414): 57-74.
- European Medicines Agency (EMA) (2020). New medicines: highlights of 2020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicines-highlights-2020>
- Evans W.E., & Relling M.V. (2004). Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* **429**(6990): 464-468.
- FDA Authorizes, With Special Controls, Direct-to-Consumer Test that Reports Three Mutations in the BRCA Breast Cancer Genes. (2018). Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-special-controls-direct-consumer-test-reports-three-mutations-brca-breast-cancer>
- Fleischer T *et al.* (2022). Genomics and other omic data in multidisciplinary breast cancer care. *Breast* **64**: S24-S30.
- Genome Reference Consortium (2004). Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* **431**(7011): 931-945.
- Goodwin S. *et al.* (2016). Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nat Rev Genet* **17**: 333-351.
- Gostimskaya I. (2022). CRISPR-Cas9: A history of its discovery and ethical considerations of its use in genome. *Biochemistry (Mosc)* **87**: 777-788.
- Grand View Research. (2021). Global Precision Medicine Market Size, Share & Trends *Analysis Report*. Disponible en: (<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/precision-medicine-market> ).
- Halfvarson J. *et al.* (2017). Genetics in twins with Crohn's disease: less pronounced than previously believed? *Inflammatory bowel diseases* **23**(1): 16-23.
- Halfvarson J. *et al.* (2019). Different gene expression and epigenetic profiles in subtypes of Crohn's disease. *Clin Trans Gastroenterol* **10**(2): e00022.
- Haslem DS *et al.* (2022). Precision Oncology in 2022: The Past, Present, and Future of Biomarker-Driven Therapies and Data Sharing. *Clin Cancer Res* **28**: 4270-4289.
- Hoyt B.D. *et al.* (2021). Advances in Alzheimer's disease fluid biomarker research promise improved diagnosis and drug development. *Alzheimer's & Dementia* **17**(10): 1667-1683.
- Jain K.K. (2020). An overview of advances in the genetics of neurodegenerative diseases focusing on Alzheimer's, Parkinson's, and Amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular diagnostics & therapy* **24**(3): 241-258.
- Janssens A.C.J.W. & van Duijn C.M. (2008). Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects. *Hum Mol Genet* **17**: R166-R173.
- Javierre B.M. *et al.* (2016). Lineage-Specific Genome Architecture Links Enhancers and Non-coding Disease Variants to Target Gene Promoters. *Cell* **167**(5): 1369-1384.e19.
- Johnson, J.A. (2013). Pharmacogenomics: potential for individualized prescribing. *Trends in Genetics* **29**(11): 623-630.
- Jones K.E. *et al.* (2008). Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* **451**(7181): 990-993.
- Kalia M. (2013). Personalized oncology: recent advances and future challenges. *Metabolism* **62** (Supplement 1): S11-S14.

- Katsanis N. & Katsanis N. (2021). Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nature Reviews Genetics* **22**(1): 3-18.
- Kerr K.M. *et al.* (2020). Precision medicine in NSCLC: clinical impact of genomic tests and blood-based biomarkers. *Precis Clin Med* **3**(2): 48-58.
- Kim W.J. *et al.* (2018). Genetic polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis* **81**(3): 187-195.
- Kitzmiller J.P., Mikulik E.B., Dauki A.M., Murkherjee C., Luzum J.A. (2016). Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmacogenomics and personalized medicine* **9**: 97-106.
- Kwapisz D. (2019). The first decade of next-generation sequencing in cancer research and clinical practice. *Cancer Genetics* **237**: 97-107.
- Kwok P.Y., Carlson C., Nelson T J. (2016). Cardiac Genetics: Principles and Clinical Practice. *Clinical Medicine & Research* **14**(3-4): 126-137.
- Lander E.S. *et al.* (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**(6822): 860-921.
- Lappalainen T. *et al.* (2019). Genomic analysis in the age of human genome sequencing. *Cell* **177**(1): 70-84.
- Li Y *et al.* (2021). Applications of Genomics and Bioinformatics in Precision Diagnosis and Treatment of Leukemia. *Genomics Proteomics Bioinformatics* **19**:1-19
- Ma H. *et al.* (2017). Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature* **548**(7668): 413-419.
- Mak A, Kow NY. (2014). The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2014/419029/>
- Mak C.M. *et al.* (2019). Diagnosis and management of inherited metabolic diseases-challenges and opportunities. *Nat Rev Endocrinol* **15**(11): 675-689.
- Manolio T.A. *et al.* (2013). Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genetics in Medicine* **15**(4): 258-267. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.167>
- Manzoni C., Mamais A. (2021). Applying genetics and genomics to enable precision medicine for neurological disorders. *Nature Reviews Neurology* **17**(3): 123-138.
- Mardis E.R. (2017). DNA sequencing technologies : 2006-2016. *Nat Protoc* **12**: 213-218.
- Maurer L.F. *et al.* (2019). Genomics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pers Med*: **12**(6): 595-605.
- Milanesi C. *et al.* (2021). Epigenomic and transcriptomic signatures of depression vulnerability in treatment resistant patients - a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* **131**: 96-107.
- Millat, G., *et al.* (2020). Evaluation of a targeted resequencing approach on a clinical diagnostic platform for the molecular diagnosis of inherited cardiac diseases. *Clinica Chimica Acta* **501**: 108-114.
- Mirnezami R., Nicholson J., Darzi, A. (2012). Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* **366**: 489-491.
- Morens D.M., Fauci A.S. (2013). Emerging Infectious Diseases: Threats to Human Health and Global Stability. *PLoS Pathog* **9**(7): e1003467. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003467>
- Morse S.S. *et al.* (2012). Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *The Lancet* **380**(9857): 1956-1965.
- Nalls M. A., *et al.* (2015). Diagnosis of Parkinson's disease on the basis of clinical and genetic classification: a population-based modelling study. *The Lancet Neurology* **14**(10): 1002-1009.
- Ng S. B. *et al.* (2010). Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet* **42**(1): 30-35.
- National Cancer Institute. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pathogenic-variant> (consultado marzo de 2024).
- Olson T.M. (2020). Clinical genetic testing for inherited heart disease. *Circulation* **141**(1): 61-74.
- Ostfeld R.S., Keesing F. (2000). Biodiversity and disease risk: the case of Lyme disease. *Conservation Biology* **14**(3): 722-728.
- Paut Kusturica, M., Jevtic, M., & Ristovski, J. T. (2022). Minimizing the environmental impact of unused pharmaceuticals: Review focused on prevention. *Frontiers in Environmental Science*, **10**, 1077974. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.1077974>
- Pardiñas, A.F. *et al.* (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet* **50**(3): 381-389.
- Pharma Industry Argentina (2021). "Acceso y asequibilidad a medicamentos en Argentina". Informe Anual 2020. *Pharma.org.ar*
- Pirmohamed, M. (2013). *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. En: Essential Medical Genetics (pp. 70-84). Wiley-Blackwell.
- Pirmohamed, M. *et al.* (2013). A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* **369**(24): 2294-2303. PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (consultado marzo de 2024).
- Relling M.V., Klein T.E. (2011). CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **89**(3): 464-467. <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/clpt.2010.279>
- Resolución 1063/2014 - Creación del Consejo Nacional para la Evaluación de Tecnologías en Salud y Excelencia Clínica (CONETEC). Ministerio de Salud de la Nación Argentina.

- Resolución 201/2002 - Programa Médico Obligatorio. Ministerio de Salud de la Nación Argentina.
- Rodon J. *et al.* (2019). Development of targeted therapies directed at genomic alterations driving cancer. *Ann Oncol* **30**(12): 1930-1941.
- Rosenblum M.D., Remedios K.A., Abbas A.K. (2015). Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest* **125**(6): 2228–2233. <https://www.jci.org/articles/view/78088>
- Sboner A. *et al.* (2011). The real cost of sequencing: higher than you think! *Genome Biol* **12**(8): 125.
- Schork A.J. *et al.* (2020). The Genetics of Mental Illness: Overview to a Series of Reviews Published in BJPsych Open. *BJPsych Open* **6**(5): E116.
- Schwank G., Andersson-Rolf A. (2021). Potential of Different Genome Editing Strategies toward Inborn Errors of Metabolism. *Hum Gene Ther* **32**(1-2): 26-37.
- Shendure J. *et al.* (2017). DNA sequencing at 40: past, present, and future. *Nature* **550**(7676): 345-353.
- Simonsson U.S.H. *et al.* (2019) Pharmacogenetics in Pediatrics. *Pediatrics*
- Solano A.R. *et al.* (2012). *BRCA1* and *BRCA2* analysis of Argentinean breast/ovarian cancer patients selected for age and family history highlights a role for novel mutations of putative south American origin. *Springerplus* **25**(1): 20.
- Solano AR, *et al.* (2018). *BRCA1* and *BRCA2* Mutations Other Than the Founder Alleles Among Ashkenazi Jewish in the Population of Argentina. *Front Oncol* **21**(8): 323.
- Solano AR, *et al.* (2020). Sequencing technology status of *BRCA1/2* testing in Latin American Countries. *NPJ Genom Med.* **2**(5): 22.
- Solano A.R. *et al.* (2021). Study of the Genetic Variants in *BRCA1/2* and Non- *BRCA* Genes in a Population-Based Cohort of 2155 Breast/Ovary Cancer Patients, Including 443 Triple-Negative Breast Cancer Patients, in Argentina. *Cancers (Basel)* **13**(11): 2711. <https://doi.org/10.3390/cancers13112711>
- Stahl, E.A. *et al.* (2019). Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* **51**(5): 793-803.
- Tantisira K.G., Weiss S.T. (2006). Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Pharmacogenomics* **7**(1): 1-10.
- Torgerson D.G. *et al.* (2011). Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet* **43**(9): 887-892.
- Turnbull C. *et al.* (2018). The 100 000 Genomes Project: bringing whole genome sequencing to the NHS. *BMJ* **361**, k1687. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1687>
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2019). *Novel Drug Approvals for 2019*. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019> (consultado en marzo de 2024)
- United Nations Environment Programme (UNEP). *Global Environment Outlook*. <https://www.unep.org/resources/global-environment-outlook> (consultado en marzo de 2024).
- US Food and Drug Administration. *Premarket Approval (PMA)*. [www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/premarket-approval-pma](http://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/premarket-approval-pma) (consultado en marzo de 2024).
- Venter J.C. *et al.* (2001). The sequence of the human genome. *Science* **291**(5507): 1304-1351.
- Vaish Utpreksha (2023). *Pathogenesis and Immune Response in T. cruzi Infection: Quest for Natural Compound-Based Drugs*. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-19-9605-4\\_19?fromPaywallRec=false#auth-Utpreksha-Vaish](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-19-9605-4_19?fromPaywallRec=false#auth-Utpreksha-Vaish)
- Visvikis-Siest S. *et al.* (2020). Milestones in Personalized Medicine: From the Ancient Time to Nowadays-the Provocation of COVID-19. *Front Genet* **11**:569175. <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2020.569175/full>
- Wang L., McLeod H.L., Weinshilboum R.M. (2011). Genomics and drug response. *N Engl J Med* **364**: 1144-1153.
- Watson M. *et al.* (2020). Genomics and newborn screening dawns the age of genomic medicine. *J Med Genet* **57**(12): 793-798.
- Wheeler, L.W. *et al.* (2021). Meta-analysis of genome-wide association studies of inflammatory bowel disease in African Americans implicates new risk loci. *Genes Immun* **22**(2): 171-179.
- World Health Organization (WHO). *Public health, environmental and social determinants of health (PHE)*. <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/environmental-and-social-determinants-of-health> (consultado en marzo de 2024).
- Wright G.D. (2007). The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol* **5**(3): 175-186.