



BIOMARCADORES GENÉTICOS: IDENTIFICACIÓN Y APLICACIONES CLÍNICAS

En la actualidad la práctica clínica está experimentando un cambio hacia lo que denominamos medicina personalizada o de precisión. Esta nueva estrategia tiene como objetivo personalizar la atención médica con decisiones y tratamientos adaptados a cada individuo. Esto supone una transformación completa de cómo abordar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las enfermedades, ya que tiene en consideración la variabilidad genética de cada individuo, el entorno y el estilo de vida del paciente. Una de las herramientas que nos permite individualizar la medicina a cada caso concreto es el uso de biomarcadores.



Ginevra Bonelli y Leyre Larzabal, Departamento de Genética Clínica de Dreamgenics

LOS BIOMARCADORES SE DEFINEN como “una característica que se puede medir de manera objetiva y es evaluada como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patogénico o como la respuesta farmacológica a una intervención” según el Biomarkers Definitions Working Group. Dentro de los diferentes tipos de biomarcadores existentes, son los **biomarcadores genéticos** los que están adquiriendo cada vez mayor importancia en la medicina personalizada. Los biomarcadores genéticos son aquellas variantes presentes en el material genético -tanto ADN como ARN- que nos indican una característica diferencial entre dos individuos, pudiendo así estratificar a los pacientes en diferentes grupos y establecer para cada uno de ellos el abordaje terapéutico más idóneo.

IDENTIFICACIÓN

El número de biomarcadores de utilidad clínica ha ido aumentando de forma considerable en las últimas dos décadas, pero su incorporación a la práctica clínica requiere de una serie de pasos.

Una vez definida la necesidad médica, es decir, una vez determinado en qué patología hay una necesidad de encontrar nuevos biomarcadores, y si estos se requieren para mejorar el diagnóstico o si por el contrario se necesitan para predecir la evolución de los pacientes, se inicia el primer paso, que es la **identificación de esos biomarcadores** de interés. Esto implica la necesidad de tener acceso a información clínica, hábitos de vida, factores ambientales y resultados provenientes de técnicas

ómicas (genómica, proteómica, metabolómica etc.) de miles o cientos de miles de pacientes. Las técnicas genómicas como la secuenciación masiva permiten producir grandes cantidades de información sobre variantes en el ADN de cada individuo de forma económica y compararla entre grandes grupos de estudio, lo cual facilita encontrar nuevas variantes que puedan ser utilizadas como biomarcadores. Sin embargo, el manejo de la enorme cantidad de información que se obtiene en este tipo de estudios supone un reto para muchos de los investigadores. Por ello se requiere de la experiencia de un equipo bioinformático capaz de desarrollar herramientas bioinformáticas y pipelines necesarias para pre-procesar, analizar, verificar e interpretar la gran cantidad de datos obtenidos. Una vez identificados los posibles biomarcadores, resulta vital poder **validarlos** en grupos de pacientes independientes, tanto a nivel científico como cualitativo. Es necesario demostrar que esos nuevos biomarcadores identificados son accionables, y que tienen un valor y utilidad clínica. El último paso consiste en conseguir que todo lo alcanzado en los pasos anteriores sea **traslacional**, es decir, es necesario poder trasladar a la población general y a la práctica clínica real todos los biomarcadores identificados y validados de manera que los pacientes puedan beneficiarse de ellos.

APLICACIONES CLÍNICAS

Los biomarcadores genéticos son utilizados en la práctica clínica con diferentes objetivos siendo los principales el diagnóstico molecular de patologías, el pronóstico de



la evolución de la patología en cada paciente y la ayuda para la selección de terapias de forma individualizada.

Un **biomarcador de diagnóstico** detecta o confirma la presencia de una enfermedad. Conocer la base genética o molecular de la enfermedad es esencial para determinar el correcto manejo del paciente. Los biomarcadores diagnósticos permiten también establecer una condición de interés en el paciente como es la predisposición o el riesgo a desarrollar una enfermedad. La presencia de la variante implica un mayor riesgo de sufrir una enfermedad en particular, pero sin que se pueda asegurar que van a presentarla. Un ejemplo es el estudio de los genes BRCA1 y BRCA2 en familias con cáncer de mama y ovario hereditario como biomarcador de predisposición: la presencia de mutaciones en alguno de estos dos genes confiere a las pacientes un riesgo mayor que a la población general de presentar este tipo de cáncer. Ante estos casos se pueden establecer protocolos médicos necesarios para la detección precoz de la patología y la prevención en familiares.

Los **biomarcadores de pronóstico** ayudan a predecir el progreso de una enfermedad. Conocer la presencia o ausencia de ciertas variantes genéticas en un paciente va a permitir estratificar a ese paciente en un grupo de bajo o alto riesgo, lo que permite al médico tomar decisiones en relación al tratamiento. En estos casos, el análisis no sólo de un biomarcador, sino el estudio de un conjunto de ellos permite una mejor estratificación de los pacientes, lo que supone un abordaje clínico

mucho más efectivo. Como ejemplo tenemos el estudio del perfil genético de 70 genes en pacientes de cáncer de mama que permite estratificarlos en grupos de alto o bajo riesgo de recidiva. En función de esta clasificación el facultativo establecerá el mejor abordaje médico para cada paciente. Este tipo de estrategias se están llevando a cabo para otro tipo de tumores y patologías, como el Alzheimer.

Los **biomarcadores predictivos**, por su parte, predicen la respuesta de un paciente al tratamiento en términos de eficacia y/o seguridad, de tal manera que también ayudan a los médicos a tomar decisiones. Conocer la presencia o ausencia de ciertas variantes genéticas en un paciente va a permitir clasificarlo en un grupo u otro para que pueda ser tratado de manera individualizada. Un ejemplo del uso de biomarcadores predictivos lo encontramos también en el campo de la oncología. Hoy en día se realiza una caracterización genética de los tumores y/o lesiones metastásicas de cada paciente para utilizar fármacos que actúen contra dianas moleculares específicas, los cuales presentan mayor especificidad y menores efectos adversos comparados con utilizar solamente o directamente radioterapia o quimioterapia. Por ejemplo, el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal anti HER2, se utiliza únicamente en aquellas pacientes con cáncer de mama cuyo tumor presenta una sobreexpresión del gen HER2. La respuesta a los tratamientos también está influenciada por las características genéticas de cada individuo, hecho que ha dado



lugar al desarrollo de la **farmacogenética**. En ésta se utilizan las características genéticas de cada individuo (polimorfismos genéticos) como biomarcadores siendo una herramienta extremadamente útil a la hora de predecir la toxicidad y eficacia de los fármacos con el objetivo de minimizar los efectos secundarios y aumentar su eficacia. Uno de los ejemplos más claros de biomarcador genético en farmacogenética son las enzimas hepáticas de la familia CYP (citocromo P 450), concretamente CYP2D6. Esta enzima actúa sobre una cuarta parte de los fármacos actuales y se conocen más de 160 variantes genéticas presentes en la población que determinan el tipo de respuesta que pueden presentar diferentes individuos a un mismo fármaco. En función de la variante presente, los individuos metabolizarán el fármaco de una manera más lenta o más rápida y esto influye directamente en el efecto que el fármaco va a tener en el paciente, así como en la aparición y gravedad de los efectos secundarios. Por lo tanto, conocer las variantes en el ADN que presenta cada uno de ellos permite predecir la toxicidad y eficacia de los tratamientos y permite al facultativo ajustar la dosis del fármaco de una manera individualizada.

CONCLUSIÓN

El conocimiento que la comunidad científica tiene sobre los biomarcadores genéticos está aumentando exponencialmente cada año. Su uso cada vez más extendido en la práctica clínica permitirá una mejora en el

diagnóstico y pronóstico de las enfermedades, así como en un uso más preciso de los tratamientos y sus dosis, para reducir los costes y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. European Medicines Agency. EMA/CHMP EMEA/CHMP/ICH/437986/2006. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. 2007.
2. Prieto-Pérez, Rocio. Cabaleiro, Teresa. Abad-Santos, Francisco. Cómo se establece la relevancia clínico farmacológica de polimorfismos. *Actualidad farmacología y Terapéutica*. 2012; 10(2): 184- 192.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69, 89-95 (2001).
4. La importancia de la medicina de precisión en el cáncer de mama. *Oncogenomics* <https://www.oncogenomics.es/genomica/medicina-de-precision-mama/> (2019).
5. Lukas, A., Heinzl, A. & Mayer, B. Biomarkers for capturing disease pathology as molecular process hyperstructure. doi:10.1101/573402.
6. Retos éticos y necesidades normativas en la actividad asistencial en Medicina Personalizada de Precisión. https://www.instituto-roche.es/recursos/publicaciones/180/retos_eticos_y_necesidades_normativas_en_la_actividad_asistencial_en_medicina_personalizada_de_precision
7. La importancia de los biomarcadores en el desarrollo de fármacos. <https://www.rarecommons.org/es/actualidad/importancia-biomarcadores-desarrollo-farmacos#:~:text=Un%20marcador%20biol%C3%B3gico%20o%20biomarcador,tratamiento%20o%20un%20trastorno%20ps%C3%ADquico>
8. Healthcare Gets Personal. *Oxford Economics* <https://www.oxford-economics.com/recent-releases/health-care-gets-personal>.
9. Hablando sobre medicina personalizada de precisión. Instituto Roche. https://www.instituto-roche.es/static/pdfs/material_divulgativoMPP_3_2019WEB.pdf