

# RETOS ACTUALES DE LA MEDICINA GENOMICA

## PRESENT CHALLENGES IN GENOMIC MEDICINE

Carmen Ayuso<sup>1,2</sup>

- Servicio de Genética Clínica. Hospital Universitario -Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid (IIS-FJD, UAM), 28040 Madrid, España.
- Centro Investigación Biomedica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

### Palabras clave:

Medicina genómica;  
Medicina personalizada  
de precisión;  
Retos.

### Keywords:

Genomic medicine;  
Personalized and  
precision medicine;  
Challenges.

### Resumen

La Medicina Genómica es la aplicación a la práctica clínica y a la investigación del conocimiento sobre las bases genéticas de la salud y enfermedad humanas. Comenzó en la década de 1950 y se desarrolló a lo largo de todo el s XXI, a partir de la publicación de la secuenciación del Genoma Humano. Su objetivo es obtener diagnósticos más precisos y precoces, prevenir las enfermedades, adaptar los tratamientos según la información genética individual y mejorar los programas de salud pública.

Los avances en la secuenciación y análisis del ADN han permitido identificar variantes genéticas asociadas con enfermedades y respuestas a tratamientos. Esto ha llevado a aplicaciones prácticas como la predicción de riesgos y la personalización de tratamientos.

En 2024, la Medicina Genómica se ha integrado en la atención médica de rutina y se exploran nuevas fronteras como la terapia génica y la edición genética.

A pesar de los avances, la Medicina Genómica enfrenta desafíos técnicos, científicos, ético-legales, organizativos y de sostenibilidad.

Sin embargo, con colaboración interdisciplinaria, estos desafíos pueden superarse para mejorar la salud y el bienestar humano.

### Abstract

Genomic Medicine is the application to clinical practice and research of knowledge about the genetic bases of human health and disease. It began in the 1950s and developed throughout the 21<sup>st</sup> century, starting with the publication of the sequencing of the Human Genome. Its objective is to obtain more precise and earlier diagnoses, prevent diseases, adapt treatments according to individual genetic information and improve public health programs.

Advances in DNA sequencing and analysis have made it possible, identifying genetic variants associated with diseases and responses to treatments. These have led to practical applications such as risk prediction and treatment personalization. In 2024, Genomic Medicine has been integrated into routine healthcare and new frontiers such as gene therapy and gene editing are being explored.

Despite the advances, Genomic Medicine faces technical, scientific, ethical-legal, organizational and sustainability challenges.

However, with interdisciplinary collaboration, these challenges can be overcome to improve human health and well-being.

### INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El conocimiento sobre el ADN humano tuvo un primer hito histórico en la década de 1950, cuando se describe la estructura de la doble hélice del ADN por Watson y Crick (1) y se define el número de cromosomas de la especie humana como 23 pares (46 cromosomas) por Tjío y Levan (2). Pero es en el siglo XXI cuando este conocimiento experimenta un avance mayor con la publicación de la secuenciación del genoma humano como resultado del proyecto del genoma humano (PGH) (3-5). En 2001 se

publica el primer borrador del genoma humano (3) y en abril de 2003 la secuencia definitiva (4), que fue completada en 2022 para el 8% restante, por parte del consorcio T2T (telomere-to-telomere) (5), para centrómeros, telómeros y otras secuencias repetidas y seguido en 2023, por parte del mismo consorcio, para la secuencia completa del cromosoma Y (6).

Además de los hitos descritos más arriba, han sido numerosos los esfuerzos colaborativos orientados a ampliar la información sobre el genoma humano y sus aspectos funcionales (transcriptoma, proteoma, metaboloma, epigenoma) (7), poblacionales (8), su

### Autor para la correspondencia

Carmen Ayuso  
Hospital Fundación Jiménez Díaz, (IIS-FJD, UAM) Madrid, España.  
(CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España  
Tlf.: +34 609 61 27 28 | E-Mail: cayuso@fjd.es

implicación en distintos procesos, como por ejemplo el cáncer, o sus aplicaciones a como biomarcadores o para el desarrollo de terapias, a lo largo de todo el s XXI.

### Concepto de Medicina Genómica

La Medicina Genómica (MG) es el resultado de aplicar el conocimiento del genoma humano y el estudio de la información genética y su variación en la salud y la enfermedad de las personas

El concepto de MG se ha ido ampliando y transformando con el paso del tiempo en un concepto más amplio de Medicina personalizada y de precisión (MPP)

Las distintas instituciones, tanto en Europa (9) como en EEUU (10), han definido esta medicina personalizada y de precisión, antes llamada medicina genómica, como *“un modelo de medicina que utiliza la caracterización de los fenotipos y genotipos de los individuos (por ejemplo, perfiles moleculares, imágenes médicas, datos de estilo de vida), para adaptar una estrategia terapéutica adecuada para la persona adecuada, en el momento adecuado y/o para determinar la predisposición a la enfermedad, y/u ofrecer una prevención oportuna y específica”*

### Objetivos de la Medicina Genómica

De acuerdo con la estrategia del NHS (británico) sobre MPP en 2015 (11), los grandes objetivos de la Medicina Personalizada Genómica son:

1. El diagnóstico precoz y preciso de las enfermedades para mejorar su prevención y terapias: Utilizar información genómica para identificar predisposiciones genéticas a enfermedades y tomar medidas preventivas o diagnosticar enfermedades en etapas tempranas, y realizar diagnósticos más precisos y específicos, que conduzcan a un tratamiento más efectivo y personalizado.
2. Seleccionar terapias más eficaces y seguras: usar la información genómica del individuo para identificar dianas terapéuticas y los tratamientos que serán más efectivos para cada individuo, así como ajustar las dosis de medicamentos según las características genéticas de cada paciente.
3. Reducir costes a largo plazo: Al prevenir enfermedades, diagnosticarlas tempranamente y seleccionar tratamientos más efectivos, se pueden reducir los costes asociados con tratamientos ineficaces o con complicaciones de enfermedades no detectadas a tiempo.

Todos los objetivos anteriores además facilitan la participación del paciente en la promoción de su salud, e impulsan la investigación sobre las causas ambientales y las bases moleculares de las enfermedades, así como el desarrollo de terapias más específicas y efectivas.

### Fases de implementación de la Medicina Genómica

La implementación de esta nueva medicina se lleva a cabo en primer lugar identificando el nuevo conocimiento y desplegando el acceso a las nuevas tecnologías de secuenciación y ómicas. Asimismo, es necesaria la obtención de numerosos datos de salud (biomarcadores, de imagen, antecedentes, etc.) y demográficos de los individuos y de la población, siendo la historia clínica electrónica (HCE) un elemento clave en su configuración como repositorio de datos de salud.

En un siguiente paso, se precisa la estructuración de grandes bases de datos, y su análisis e interpretación integrales, aplicando herramientas de IA y algoritmos que permitan obtener una información precisa y fiable que, en una 3ª fase, pueda ser aplicada en el SNS para trazar itinerarios asistenciales, implementar medidas diagnósticas y terapéuticas individuales y desarrollar programas de salud pública, estratificando la población por sus distintos riesgos y necesidades.

### Estudio de la variación genética humana y su impacto en la salud

El genoma humano consta de 23 pares de cromosomas, unos 22 000 genes codificantes para proteínas y más de 3000 millones de pares de bases (2-4). Se estructura en regiones codificantes de los genes (exones) que en su conjunto conforman el exoma humano y que supone alrededor de un 1-2% de todo el genoma, y el resto del genoma no codificante de proteínas constituido por: regiones no codificantes de los genes (intrones, región 3' y 5' UTR etc.), regiones reguladoras e intergénicas, regiones altamente repetidas (como los centrómeros, telómeros), otras regiones repetidas (como las duplicaciones segmentarias, o los 14.000 pseudogenes) y otros 22000 genes que no codifican para proteínas, sino para ARNs de importancia para la regulación (5-7). La variación genética entre seres humanos es de alrededor de un 0,1% de su genoma. Esta variación puede ser de distintos tipos: variación de un solo nucleótido o SNV, inserciones/deleciones (indel) y variación estructural (SV).

En este contexto, la MG a través del conocimiento de esta variación genética humana y del análisis e interpretación de su impacto en la salud, puede mejorar la prevención, el diagnóstico, el pronóstico y la terapia de las enfermedades

### **NUEVOS AVANCES: CÓMO, CUALES Y PARA QUÉ**

En el momento actual la MG ha alcanzado un nivel de desarrollo que permite su integración en la atención médica de rutina.

Los análisis genéticos son más accesibles y asequibles, y se utilizan de manera rutinaria para guiar decisiones clínicas, en todas las etapas de la vida. Algunos ejemplos de ello son los cribados de portadores de enfermedades recesivas o ligadas al X, entre parejas con deseo de procrear, el cribado preimplantacional (PGT-A) de aneuploidías (anomalías cromosómicas) en gestaciones obtenidas por técnicas de reproducción humana asistida, el cribado prenatal no invasivo (DPNI) de aneuploidías en sangre materna a través del ADN circulante o el cribado neonatal.

Además, las pruebas genéticas diagnósticas (no cribados) dirigidas a personas de alto riesgo de presentar o transmitir enfermedades genéticas (monogénicas o cromosómicas), tanto preimplantacional, como prenatal o postnatalmente es accesible en nuestro SNS, o el diagnóstico genético del cáncer hereditario o somático (en el tumor) o el abordaje farmacogenético antes de prescribir ciertos fármacos para elegir el tipo y la dosis, personalizando los tratamientos

Algunos ejemplos actuales de la implementación de la MG en la práctica clínica son las enfermedades raras (EERR), algunas enfermedades comunes y particularmente las terapias, tanto las dirigidas contra dianas moleculares, como el diseño de fármacos a través del estudio de variabilidad genética, como la personalización y ajuste de los tratamientos mediante herramientas farmacogenéticas. Además, se están explorando nuevas fronteras, como la terapia génica y la edición genética, con el potencial de corregir defectos genéticos y tratar enfermedades de manera más precisa y eficaz que nunca antes.

Estudios recientes muestran como la tasa diagnóstica (validez clínica) ha mejorado, incrementándose muy significativamente, con la aplicación de la MG en EERR y más aún en enfermedades no diagnosticadas, siendo además coste-eficiente, por el ahorro significativo en tiempo, visitas médicas innecesarias y pruebas inútiles y costosas (305 428 US\$ vs 8 903 US\$)(12).

La utilidad clínica de la MG en el manejo de las EERR afecta a la posibilidad de implementar medidas preventivas, a la posibilidad de confirmar, modificar o excluir los diagnósticos, evitando pruebas diagnósticas (inútiles, costosas, peligrosas), al seguimiento personalizado de la evolución prevista y las posibles manifestaciones adicionales, al valor pronóstico y a la posibilidad de realizar cambios terapéuticos, aplicando terapias nuevas u otras existentes. Además, tiene implicaciones familiares, permitiendo extender la prevención a terceros, mediante la Planificación reproductiva, la identificación de portadores etc.

En cuanto a las enfermedades comunes, la MG ha revelado que ciertas patologías, como la enfermedad coronaria, la fibrilación auricular, la diabetes tipo 2, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer de mama, están influenciadas por una combinación de factores genéticos

y ambientales que permiten identificar grupos de personas en la población general con riesgos para esas enfermedades que triplican, cuadruplican o quintuplican los riesgos generales, aproximándose a los de las enfermedades monogénicas (13). Estos hallazgos resaltan la importancia de la medicina genómica en la identificación temprana de personas con riesgo elevado y la implementación de intervenciones preventivas personalizadas (14). Por ello la incorporación de algoritmos y de sistemas de PRS (puntaje de riesgo poligénico) mejorará la práctica clínica junto con el análisis de factores demográficos, ambientales y clínicos a dos niveles, para los clínicos: ayudando en la toma de decisiones clínicas en zona gris e identificando pacientes de alto riesgo previamente no reconocidos, y para los propios pacientes: apoyando los cambios en estilos de vida y su seguimiento. Además, a nivel de salud pública: refinando la estratificación población, y los programas epidemiológicos (15)

### Medicina Genómica en 2024 y Más Allá

Según algunos autores (16), en el futuro próximo se prevé una expansión cuantitativa de la medicina genómica y algunos cambios cualitativos significativos entre los que cabe mencionar los siguientes:

**Accesibilidad Global:** Los esfuerzos destinados a hacer que el diagnóstico genético sea accesible en todo el mundo tienen el potencial de llevar a la detección temprana de enfermedades y a una mejora significativa en los resultados de la atención médica.

**Mayor Aproximación a Enfermedades Comunes:** La validación de los PRS para ciertas patologías y el establecimiento de perfiles de riesgo/protección en salud pública e individual representan un paso crucial hacia una mejor comprensión y abordaje de las enfermedades más comunes.

**Integración de Datos Multiómicos:** La integración de datos de genómica, proteómica y metabolómica ofrece una visión integral de la salud del paciente, lo que impulsará avances significativos en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

**Expansión de las Terapias:** Se prevé una expansión de las terapias dirigidas hacia diversas enfermedades, incluyendo cáncer, enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, así como terapias avanzadas como las terapias génicas. Estos avances demandarán diagnósticos genéticos más precisos y rápidos para maximizar su efectividad.

Por otra parte, la disponibilidad de múltiples técnicas ómicas (17), el gran desarrollo de la computación (18) y las herramientas de inteligencia artificial (19) brindarán un conjunto completo, robusto y refinado de información sobre datos de salud de poblaciones e individuos facilitando y acelerando la MG y su impacto clínico

**RETOS Y SOLUCIONES**

A pesar de los avances, la Medicina Genómica aún se enfrenta una serie de retos importantes. Entre ellos se incluyen cuestiones éticas relacionadas con la privacidad y el uso de la información genética, así como desafíos técnicos y científicos en la interpretación de los datos genómicos y la integración de estos conocimientos en la práctica clínica (20)

Algunas de las claves para solventar estos desafíos son el desarrollo de estructuras que proporcionen soporte y recursos a la MG (reconocimiento de la especialidad de Genética, estructuración de los servicios, recursos tecnológicos, y desarrollo de la cartera de servicios en genética en el Sistema Nacional de Salud). El enfoque científico mediante estudios clínicos y evaluación de tecnología sanitaria, junto con el desarrollo de la investigación es igualmente necesario para conseguir un sistema sostenible en el tiempo. Situar al paciente como protagonista de estos procesos en los que confluyen profesionales de distintas disciplinas es la clave final para responder a estos retos

Por último, la colaboración interdisciplinaria entre científicos, médicos, bioeticistas y legisladores, estos retos pueden superarse para aprovechar plenamente el potencial de la Medicina Genómica en la mejora de la salud y el bienestar humano

**BIBLIOGRAFÍA**

- Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953; 171(4356): 737-738. doi: 10.1038/171737a0.
- Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas*. 1956; 42: 1-6.
- The International Human Genome Mapping Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409(6822): 860-921.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004; 431(7011): 931-945.
- Nurk S, Koren S, Rhie A et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022; 376(6588): 44-53. doi: 10.1126/science.abj6987.
- Rhie A, Nurk S, Cechova M et al. The complete sequence of a human Y chromosome. *Nature*. 2023; 621: 344-354.
- Singh V, Pandey S, Bhardwaj A. From the reference human genome to human pangenome: Promise, promise and challenge. *Front Genet*. 2022; 13: 1042550. doi: 10.3389/fgene.2022.1042550.
- Attwaters M. Ancient migration and the modern genome. *Nat Rev Genet*. 2024; 25(3): 162.
- European Council Conclusion on personalised medicine for patients (2015/C 421/03). *Official Journal of the European Union*, 17.12.2015.
- National Human Genome Research Institute. Talking glossary of genomic and genetic terms. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Personalized-Medicine>
- NHS England Personalised Medicine Strategy, 2015; Board Paper. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/09/item5-board-29-09-15.pdf>
- Bick D, Jones M, Taylor SL et al. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *J Med Genet*. 2019; 0: 1-9.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018. 50: 1219-1224.
- Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018; 19: 581-590.
- Lewis ACF, Perez EF, Prince AER et al. Patient and provider perspectives on polygenic risk scores: Implications for clinical reporting and utilization. *Genome Med*. 2022; 14: 114.
- <https://www.linkedin.com/pulse/molecular-diagnostics-market-2023-pioneering-medicine-bonny-johnathan>
- Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. *Nat Rev Genet*. 2022; 23: 715-727.
- Haug CJ, Drazen JM. Artificial intelligence and machine learning in clinical medicine, 2023. *N Engl J Med*. 2023; 388(13): 1201-1208. doi: 10.1056/NEJMra2302038. PMID: 36988595.
- Ng MY, Kapur S, Blizinsky KD et al. The AI life cycle: a holistic approach to creating ethical AI for health decisions. *Nat Med*. 2022; 28: 2247-2249. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01993-y>
- <https://www.phgfoundation.org/blog/new-national-genomics-healthcare-strategy/>

**Si desea citar nuestro artículo:**

Ayuso C. Retos Medicina Genómica. *An RANM*. 2024;141(02): 142-145. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev05