



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

LA MEDICINA PERSONALIZADA FRENTE AL CÁNCER

TRABAJO FIN DE GRADO

Ana Belén Rosa Ancio

Grado en Farmacia



..... TRABAJO FIN DE GRADO

LA MEDICINA PERSONALIZADA FRETE AL CÁNCER

GRADO EN FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Lugar de exposición: Aula 1.1

Alumna: Ana Belén Rosa Ancio

Fecha de exposición: 4 de Julio 2022

Tutor: Sandro Argüelles Castilla

Trabajo Fin de Grado bibliográfico

Departamento de Fisiología

RESUMEN

El cáncer es una de las enfermedades que más muertes provoca actualmente y se prevé que en los próximos años, si no se desarrollan tratamientos más efectivos, su mortalidad siga aumentando. Los principales tratamientos contra el cáncer incluyen la quimioterapia, cirugía, radioterapia e inmunoterapia los cuales no son completamente eficaces. Es por ello, que se buscan otras alternativas, siendo una de ellas la medicina personalizada que se basa en la predicción y la prevención de la enfermedad haciendo posible un diagnóstico precoz y por tanto un mejor tratamiento al ser individualizado. En este trabajo de fin de Grado se muestran los principales beneficios que aporta la medicina personalizada tales como mejores tratamientos a los pacientes o reducir los efectos adversos que puedan ocasionar otras terapias como la quimioterapia. Además, se muestra la contribución de la medicina personalizada frente al cáncer mediante el uso de las ciencias ómicas como son la genómica, la transcriptómica y la proteómica que recolectan la información individual de cada paciente a nivel de ADN, ARN y proteínas, lo que hace posible la identificación de biomarcadores que nos indican de la presencia y clasificación de los tumores para un mejor diagnóstico y tratamiento del cáncer reduciendo la mortalidad a nivel mundial. Todo esto dará beneficios a los sistemas de salud y a la sociedad reduciendo los gastos sanitarios, haciendo un diagnóstico más rápido y medicamentos más eficientes. Esto último es posible reduciendo el número de personas del ensayo clínico que es la etapa más cara y eligiendo mediante pruebas genéticas los pacientes que mejor se adapten a la terapia propuesta.

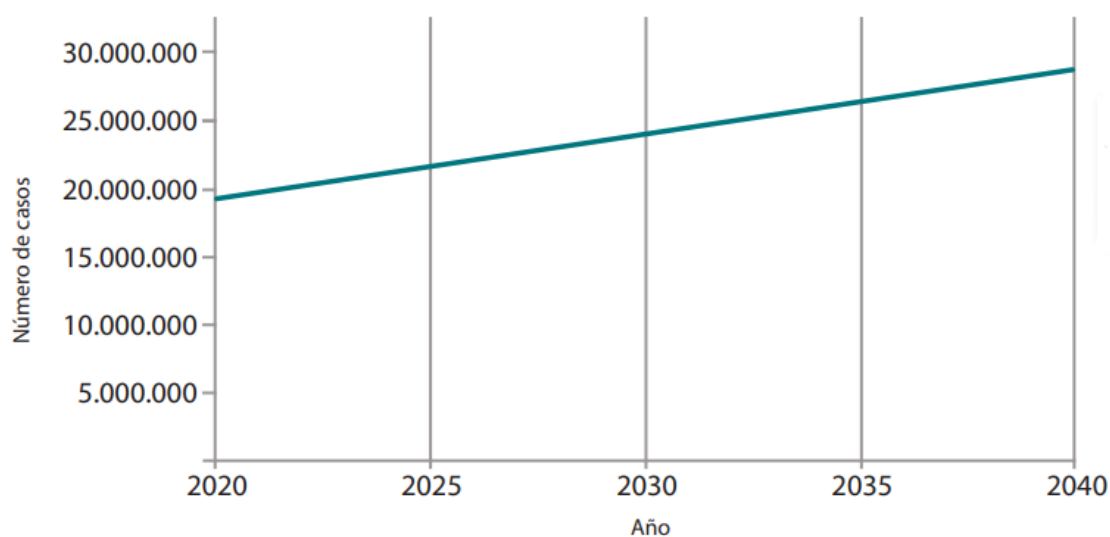
PALABRAS CLAVE: Medicina personalizada, cáncer, biomarcadores, ciencias ómicas.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	5.
2. OBJETIVOS.....	11.
3. METODOLOGÍA.....	11.
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12.
4.1. Principales beneficios de medicina personalizada frente al cáncer.....	12.
4.2. Contribución de la medicina personalizada al tratamiento contra el cáncer.....	18.
5. CONCLUSIONES.....	25.
6. BIBLIOGRAFÍA.....	26.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, a nivel mundial una de las enfermedades que mayor número de muertes causa es el cáncer. Según la Agencia Internacional para la Investigación en cáncer (International Agency for Research on Cancer), en 2020 se diagnosticaron 19,3 millones de nuevos casos. Este dato puede verse alterado debido a la pandemia de la COVID-19, la cual nos ha impedido diagnosticar algunos casos. Por tanto, podemos decir que el número de diagnósticos habría sido mayor. En el año 2040, según indican las estimaciones aumentará el número de casos en aproximadamente 30,2 millones (Figura 1) (Fundación SEOM, 2021).



Mundial, ambos sexos

	Mundial
2020	19.292.789
2040	30.226.151 (+56,7%)

Figura 1. Número de casos de cáncer a nivel mundial de 2020 a 2040 en ambos sexos (Fundación SEOM, 2021).

En el año 2020 los tumores que más se dieron en el mundo fueron el de mama, pulmón, colon, recto, próstata y estómago (Fundación SEOM, 2021) Figura 2.

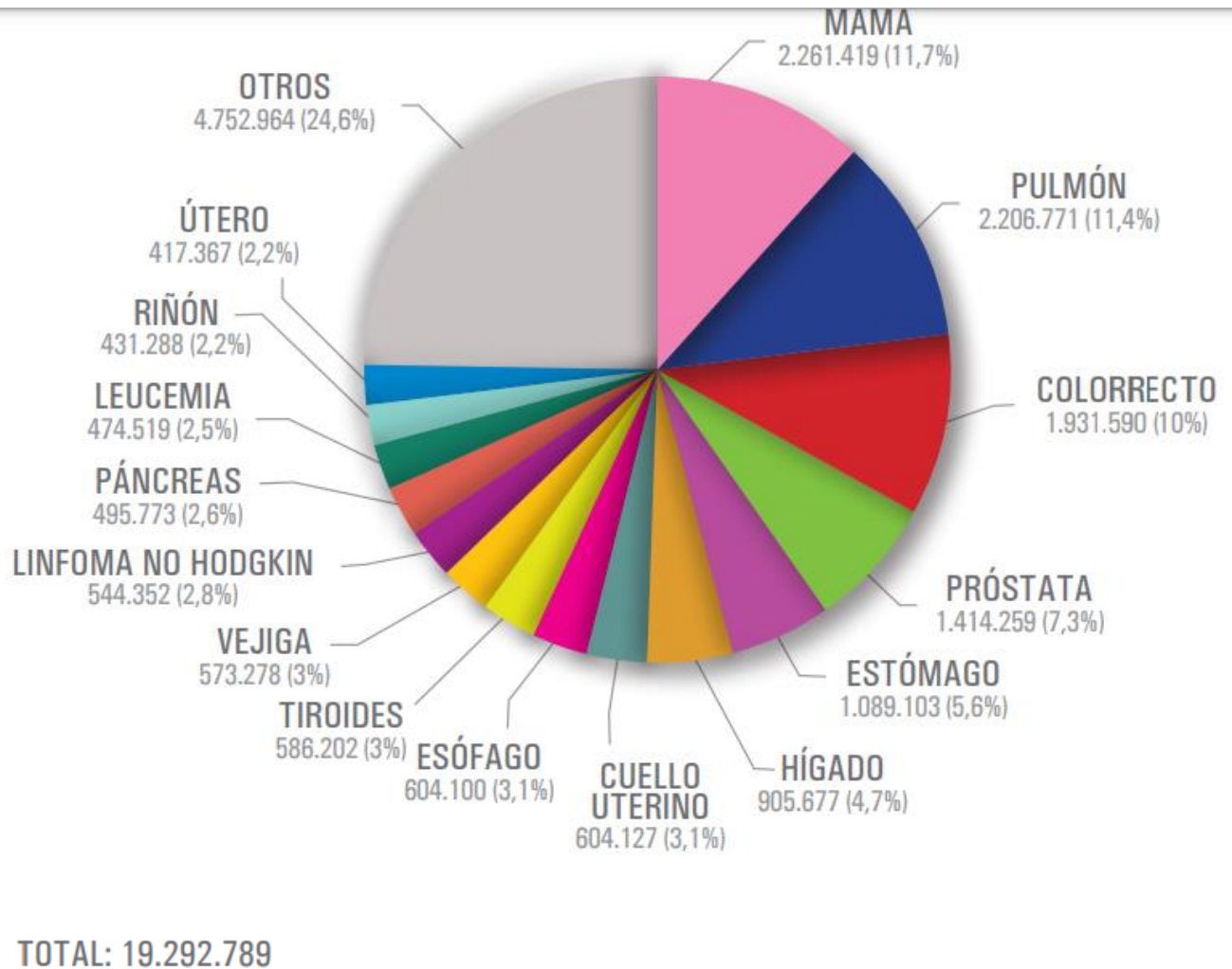


Figura 2. Tumores más frecuentes en el mundo en 2020 (Fundación SEOM, 2021).

Las figuras 3 y 4 muestran los cánceres más comunes en España tanto en mujeres como en hombres.

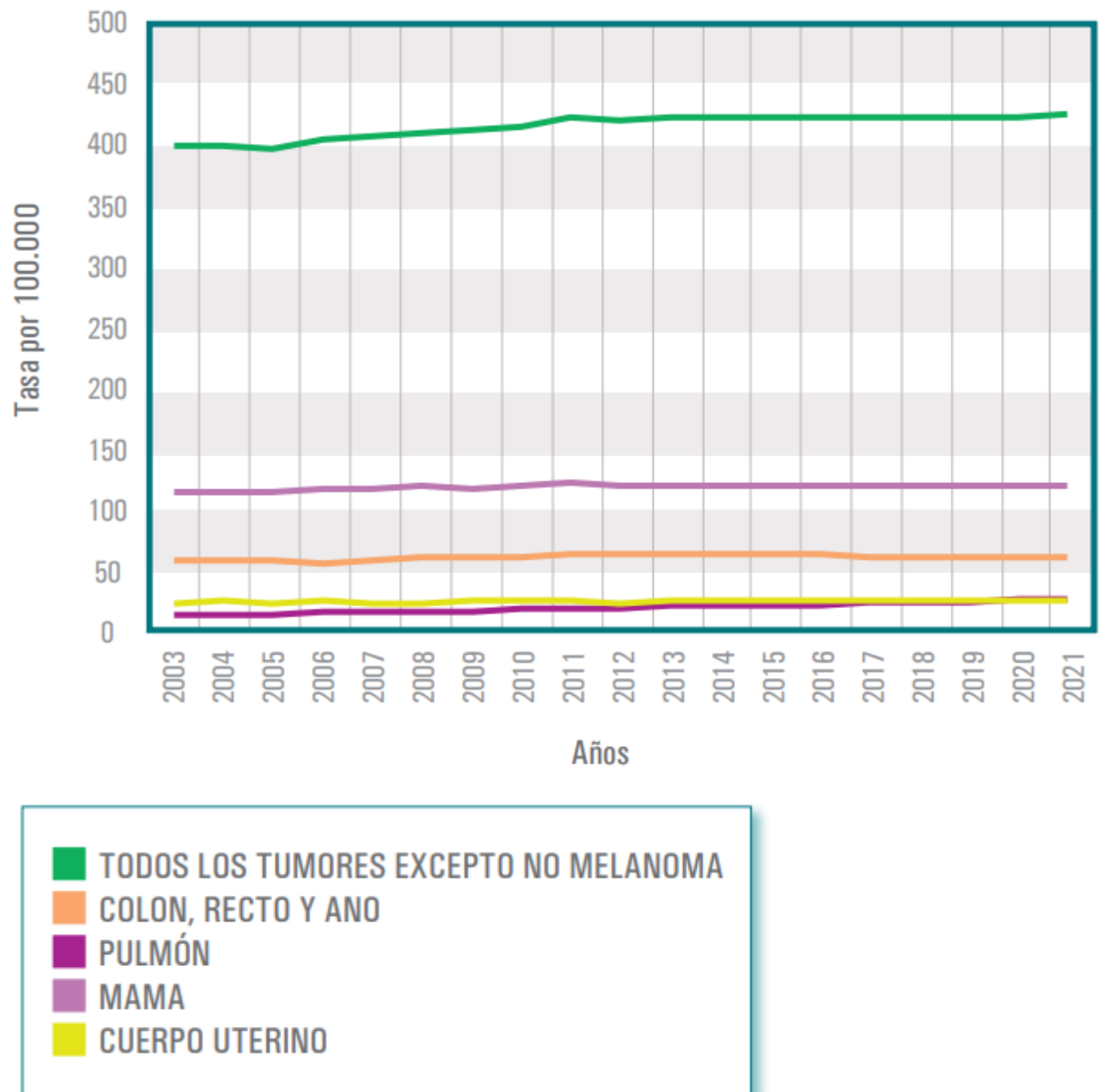


Figura 3. Cánceres más frecuentes en mujeres en España entre 2003 y 2021 (Fundación SEOM, 2021).

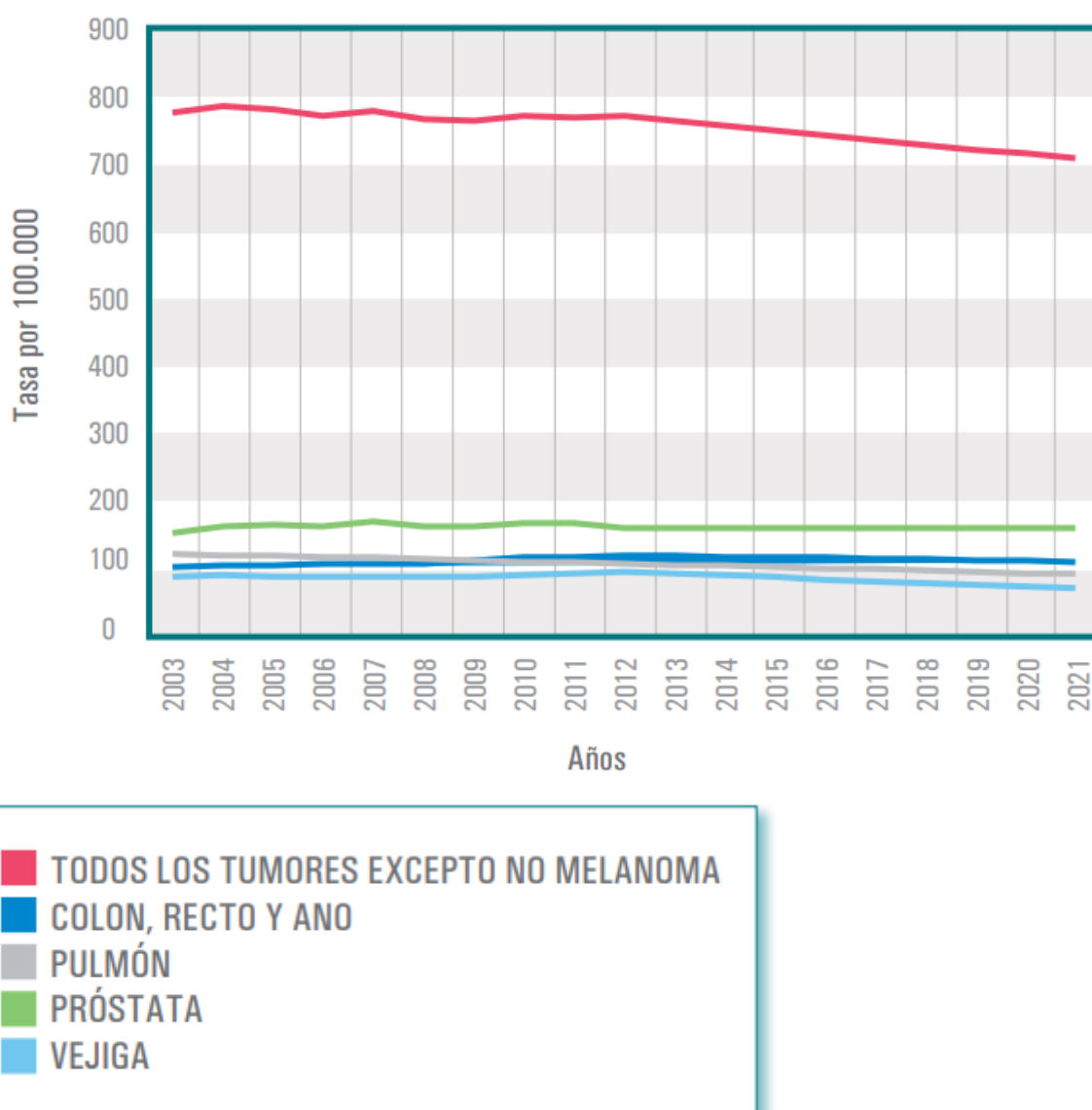


Figura 4. *Cánceres más frecuentes en hombres en España entre 2003 y 2021 (Fundación SEOM, 2021).*

Para combatir el cáncer, se recurren a distintos tratamientos. Se hace uso de cirugías, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. La cirugía oncológica se trata de eliminar el tejido tumoral y sus bordes mediante una operación llevada a cabo normalmente por un cirujano oncólogo. Esta es la técnica más antigua para tratar el cáncer y aún se sigue usando y sigue siendo práctico (American society of clinical oncology [ASCO],

2021). La radioterapia antitumoral consiste en suministrar en un volumen corporal radiación ionizante para destruir o acabar con las células tumorales sin perjudicar demasiado las que están bien (Rizo y col., 2016). La quimioterapia es el tratamiento del cáncer mediante la administración de sustancias químicas con el objetivo de frenar el cáncer bien por el destrozado de células cancerosas o bien por impedir su multiplicación (Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM], 2019). La más reciente terapia contra el cáncer es la inmunoterapia, la cual es un tipo de terapia en la que actúa el sistema inmune contra enfermedades e infecciones cuyo objetivo es que el sistema inmunitario del paciente pueda actuar sobre las células cancerígenas, las destruya y frene el crecimiento del cáncer (Instituto Nacional de Cáncer [NIH], 2019). La tabla 1 muestra los tipos de inmunoterapia más comunes usadas en la actualidad.

Tabla 1. Principales tipos de inmunoterapia usadas en la actualidad (Instituto Nacional de Cáncer [NIH], 2019; American cancer society, 2019).

TIPO DE INMUNOTERAPIA	EJEMPLO	MECANISMO	EFFECTOS SECUNDARIOS
Inhibidores de punto de control inmunitario	Avelumab Durvalumab	Bloquean proteínas del punto de control y células T listas para destruir cáncer	Sarpullido Diarrea Cansancio
Terapia de transferencia de células T	Terapia de Linfocitos infiltrantes tumorales (LIT) Terapia de células T con receptor de	Modificación de células T en el laboratorio e infusión al paciente	Síndrome de fuga capilar Síndrome de liberación de citocinas: Fiebre Nauseas Dolor de cabeza

	antígeno quimérico (CAR)		
Anticuerpos monoclonales	Rituximab Blinatumomab	Fabricación de proteínas del sistema inmune, unión a células cancerosas para facilitar su detección frente al sistema inmune	Dolor, Hinchazón, irritación...en la zona de entrada de la aguja
Vacunas de tratamiento	Sipuleucel-T T-VEC	células dendríticas, antígenos del tumor, péptidos antigénicos y ADN o ARN aislado del tumor	Síntomas pseudogripales, reacción alérgica, accidente cardiovascular
Inmunomoduladores	Talidomida Lenalidomida	Intensifica la respuesta al cáncer, específica o general	Somnolencia, cansancio, estreñimiento

La inmunoterapia tiene varias vías de administración. Vía intravenosa, oral mediante cápsula o tableta, vía tópica, una crema que se aplica al inicio del cáncer de piel e intravesical, directamente en la vejiga (Instituto Nacional de Cáncer [NIH], 2019).

A pesar de que hay varios tratamientos contra el cáncer, todavía hay muchas personas que mueren por lo cual se buscan otras alternativas más efectivas y específicas para cada paciente. Una nueva herramienta es la medicina personalizada, la cual es un tipo de medicina que usa la información de los genes o las proteínas de una persona con el fin de prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad. En la medicina personalizada para el cáncer, se utiliza información específica del tumor de una persona a fin de facilitar el diagnóstico, planificar el tratamiento, determinar si el tratamiento es eficaz o dar un pronóstico (Instituto Nacional de cáncer [NIH], 2019).

En este trabajo de fin de grado se darán a conocer los principales aspectos de la medicina personalizada frente al cáncer incluyendo sus beneficios y su contribución al desarrollo de terapias más efectivas.

2. OBJETIVOS

El objetivo general: Dar a conocer los principales aspectos de la medicina personalizada frente al cáncer.

Los objetivos específicos:

- Mostrar los principales beneficios de la medicina personalizada.
- Presentar la contribución de la medicina personalizada al tratamiento contra el cáncer.

3. METODOLOGÍA

En la elaboración de este trabajo de Fin de Grado se han realizado búsquedas en 2 bases de datos (Pubmed y Google académico) diferentes; leyendo, comparando y seleccionando la información bajo criterio personal, eligiendo información de los últimos diez años (2012-2022) y usando como idioma el inglés, el español y algún artículo en francés.

Algunos descriptores usados para las búsquedas en PubMed por ejemplo incluyen: 'personalized medicine', 'biomarkers', 'biomarkers personalized medicine', 'benefits personalized medicine', 'omics sciences', 'genomic, transcriptomic, proteomic', 'genomic biomarkers', 'proteomic biomarker', 'immunology in cancer', 'BRCA mutation', 'BRCA 1 mutation', 'medicine personalized benefits', 'advantages and disadvantages personalized medicine', 'cancer biomarker detection', 'genomic personalized medicine', 'Proteomic personalized medicine', 'genome, transcriptome, proteome'.

También se hizo uso de Google académico escribiendo en el buscador las palabras 'breast cancer personalized medicine', 'breast cancer (BRCA1 y2), 'personalized medicine', 'mutation brca1 y brca2', 'genomic, transcriptomic, proteomic', 'genomic personalized medicine', 'genómica, transcriptómica, proteómica'.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Principales beneficios de la medicina personalizada frente al cáncer

Actualmente, los tratamientos que se usan para combatir el cáncer son la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia. Sin embargo, no son eficientes ya que a pesar de su aplicación todavía sigue muriendo gente. Además, este modelo de terapia no está libre de efectos adversos tales como anemia, caída del pelo, diarrea, estreñimiento, pérdida de apetito, edema, cambios en la piel y en las uñas, etc. Por otro lado, se hacen necesarios ensayos clínicos que son estudios de un grupo de personas con la finalidad de mejorar el tratamiento frente al cáncer. Este ensayo, no será representativo de toda la población lo que resultaría un inconveniente (Instituto Nacional Del Cáncer [NIH], 2020). También, el cáncer puede desarrollar resistencia a los distintos fármacos, las cuales se clasifican en dos tipos; puede tener resistencia intrínseca a múltiples fármacos que consiste en que el cáncer muestra resistencia la primera vez que se aplica el primer tratamiento o resistencia adquirida en la que al principio el tratamiento es eficaz, pero tras un primer tratamiento el cáncer vuelve a crecer (Patsalias y kozovska, 2021) (Figura 5). Por estas razones, se investiga sobre medicina personalizada, la cual es un proceso en el que se recopila información genética del paciente para dar un modelo de diagnóstico y pronóstico y predecir la respuesta al tratamiento (König y col., 2017).

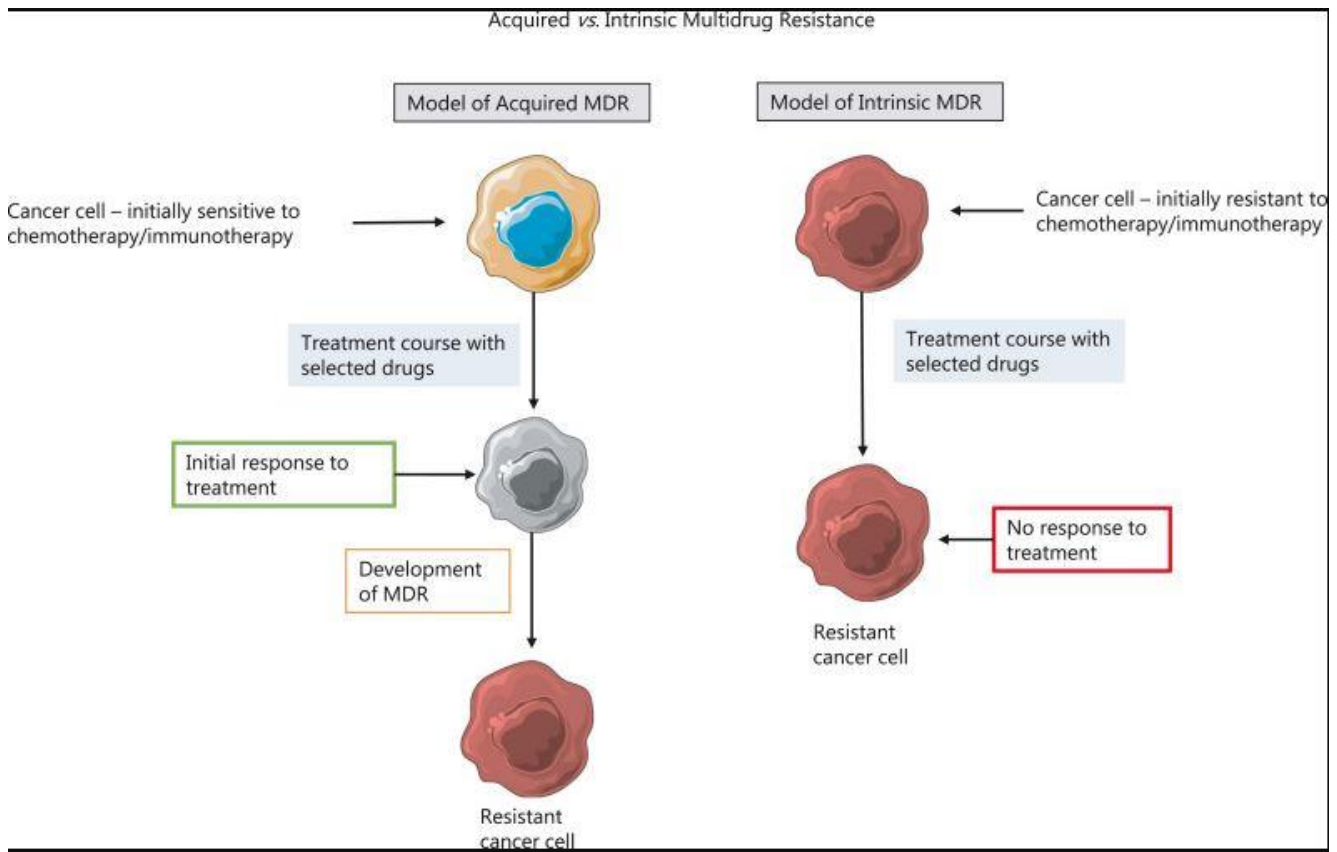


Figura 5. Resistencia intrínseca frente a múltiples fármacos vs resistencia adquirida (Patsalias y kozovska, 2021).

No todos los pacientes pueden beneficiarse del tratamiento mediante medicina personalizada ya que, aunque la elección de usarla se basa en test genómicos en el tumor o en sangre periférica, hay tumores que expresan alteraciones que no son tratables, bien porque para esas alteraciones no hay tratamiento dirigido o porque para esas alteraciones los medicamentos están aún en estudio (Sociedad Española de Oncología Médica [SEOM], 2019). Al optar por tratamiento con medicina personalizada esta puede incluir, terapia dirigida y farmacogenómica. En la terapia dirigida el objetivo son los genes y proteínas específicas responsables del desarrollo y crecimiento del cáncer. La farmacogenómica consiste en cómo responden los genes a los fármacos. Es decir, informa de cómo actúa el fármaco en el organismo, si funciona o no y lo seguro que es (American Society of Clinical Oncology [ASCO], 2020).

Los principales beneficios de la medicina personalizada son:

a. Mejores tratamientos a los pacientes y beneficios a los sistemas de salud y a la sociedad.

Al llevar a cabo distintas pruebas genéticas y ser una terapia dirigida al paciente en cuestión la eficacia del tratamiento instaurado será mayor. Además, sería útil a la hora de establecer una dosificación correcta o en caso de necesidad de combinar medicamentos. Las pruebas genéticas cada vez se usan más para identificar los medicamentos que son beneficiosos para cada tipo de cáncer (Wilsdon y col, 2018). Esto reduce la prescripción por ensayo y error permitiendo al médico la elección de la terapia más indicada al inicio del tratamiento. Un ejemplo de prueba genética sería la que busca la proteína de receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2). De todos los pacientes con cáncer de mamá, el 30% presenta sobreexpresión de la proteína HER 2. Gracias a esta prueba, se le administra un tratamiento con trastuzumab, medicamento de anticuerpos dirigido a la proteína HER2. Así sabemos que los pacientes que se beneficiaran de trastuzumab, son aquellos con cáncer de mamá que presentan la sobreexpresión de la proteína HER2 (Ahmed y col., 2015).

La medicina personalizada puede reducir la mortalidad a nivel mundial; por ejemplo, en Europa se hizo un estudio utilizando 32.149 personas que comparaba la tasa de respuesta y la supervivencia general en un grupo de pacientes que recibían tratamiento personalizado frente a otro que no lo hizo, teniendo mejores resultados el primer grupo. Los cánceres en estudio fueron 4: El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de mama, cáncer de ovario y melanoma (Wilsdon y col., 2018).

La medicina personalizada, reduce los efectos adversos que se hubieran sufrido con la administración de la quimioterapia tales como, mielosupresión, alopecia, náuseas, vómitos, esterilidad o mucositis (Amjad y col., 2022). Esto es posible gracias al uso de marcadores genéticos que ayudan a establecer dosificaciones que no sean perjudiciales (Wilsdon y col, 2018). Además, hace que se usen menos otras terapias alternativas no eficaces como la cirugía, quimioterapia y/o radioterapia ya que son poco específicas, llegando una dosis muy baja de medicamento al tejido cancerígeno y aumentando su toxicidad frente a las células sanas (Nuñez del Prado, 2021).

La medicina personalizada va a cambiar la metodología de los profesionales sanitarios y los sistemas de salud en cuanto a su manera de diagnosticar y tratar el cáncer (Nassar y col., 2020). Para ello, hace posible el inicio del tratamiento de forma rápida ya que el diagnóstico es temprano y con esto se reducen los gastos sanitarios (Wilsdon y col, 2018).

La medicina personalizada se centra en la prevención y la predicción de la enfermedad, de esta forma se gasta menos dinero y se necesita menos personal en atención médica ya que mediante el análisis molecular se puede identificar el subfenotipo de la enfermedad que tiene el paciente y qué medicamentos le servirían en su terapia frente al cáncer o por el contrario, los que darían una reacción perjudicial. Por tanto, con la prevención y predicción, se adelanta a lo que pueda pasar reduciendo los daños que se puedan causar y ahorrando tiempo y dinero al no tener que probar medicamentos uno a uno. De esta forma, se aplica directamente el medicamento que le resultará beneficioso y dirigido a la diana en la que debe actuar (Wilsdon y col, 2018). Por ejemplo, existe una prueba, conocida como la prueba de cáncer de mama, (BRCA, del inglés Breast Cancer), que detecta la mutación en los genes BRCA1 Y 2, lo cual significa mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama y ovario. Antes no se realizaba dicha prueba por su elevado costo, pero después de un estudio de coste-efectividad del Reino Unido, se ha observado que es rentable (Wilsdon y col, 2018). En un estudio de cohortes realizado en Reino Unido, Países bajos y Francia, se reclutaron a 9856 mujeres de las cuales 6036 eran portadoras de mutación del gen BRCA1 y 3820 con mutación en BRCA2. En la tabla 2 se muestra el riesgo de sufrir cáncer de mama, ovario o mama contralateral atendiendo a la presencia de mutación en dichos genes (Mandel, 2019).

Tabla 2. La probabilidad de sufrir cáncer de mamá, ovario o mama contralateral aumenta cuando el paciente es portador tanto de BRCA1 como BRCA2 (Mandel, 2019).

Localización del cáncer	Portadoras BRCA1 (n=6036) % (IC 95%)	Portadoras BRCA2 (n=3820) % (IC 95%)
Cáncer de mama *	72 (65% a 79%)	69 (61% a 77%)
Cáncer de ovario *	44 (36% a 53%)	17 (11% a 25%)
Cáncer de mama contralateral **	40 (35% a 45%)	26 (20% a 33%)

**Riesgos acumulados a los 80 años; ** Riesgo acumulado 20 años posteriores al primer diagnóstico.*

El riesgo de cáncer de mama para pacientes con mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 aumenta cuando estos tienen familiares de primer y segundo grado de consanguinidad que han sufrido dicha enfermedad (Mandel, 2019). La prueba BRCA está recomendada por el médico a cualquier persona que tenga antecedentes familiares, de esta forma la cubriría la Seguridad Social. Sin embargo, si se hace por voluntad propia sin que un profesional se lo recomiende, dicha persona debe costearse los gastos. La prueba es simple, consiste en un análisis de sangre por lo que los riesgos son escasos; mareos, sangrado o formación de hematomas (Mayo Foundation for Medical Education and Research [MFMER], 2022).

La medicina personalizada también ayuda a que el paciente tenga menos reacciones adversas, menos sintomatología que le perjudiquen a la hora de realizar sus actividades normales ya que no se le administra terapia citotóxica que le pueda deteriorar física y mentalmente (Wilsdon y col, 2018).

b. Desarrollar medicamentos nuevos de manera más eficiente.

Los medicamentos actuales que hay contra el cáncer son poco eficientes o muy tóxicos. Mediante la medicina personalizada se pueden hacer medicamentos menos perjudiciales y de manera más económica.

La etapa más costosa a la hora de la elaboración de un medicamento es el ensayo clínico. Para reducir el costo, hacemos uso de la medicina personalizada. Esto se basa en separar a los pacientes en grupos pequeños y elegir mediante pruebas genéticas la población que mejor se vaya a adaptar a la terapia propuesta. Así, al reducir el número de personas en el ensayo resulta más barato y al elegir a la población con más probabilidad de responder bien al tratamiento se ahorra tiempo que tendría que invertirse en volver a repetirlo y se reducen posibles efectos tóxicos (Krzyszczyl y col, 2018). El empleo de pruebas genéticas hace posible saber cuál es el paciente que va a responder al tratamiento y a quienes no les va a favorecer en nada. Además, nos ayuda a buscar el tratamiento que mejor se ajuste al paciente en el menor tiempo posible. Esto resulta beneficioso tanto para los pacientes respondedores como para los que no, ya que se les busca lo antes posible una alternativa (Wilsdon y col, 2018). La población se preocupa de si un fármaco es seguro o por el contrario presenta una gran lista de efectos adversos. Esto es el resultado de que cada vez buscan más por su cuenta información por internet, lo cual puede resultar alarmante si no se sabe seleccionar bien la información (Scheen, 2015). Los medicamentos para poder ser comercializados o bien incluir una nueva indicación, requieren de un perfil beneficio-riesgo positivo respaldado por los resultados en el estudio clínico (Jarow, 2018). Las pruebas de diagnóstico complementario, las cuales miden biomarcadores, serán las que den información de si un medicamento es seguro y eficaz y los pacientes que pueden beneficiarse de dicho medicamento (Morand du Puch, 2021).

Ahora, gracias a los avances y por tanto al nuevo tratamiento, el paciente ha ganado en calidad de vida. Antes, con las antiguas terapias, los pacientes estaban en el hospital alrededor de una semana. Ahora con las nuevas terapias de 3-4 días, con lo que se reduce el número de camas ocupadas y la necesidad de cuidados sanitarios

(Wilsdon y col, 2018). En la tabla 3 se muestran las principales ventajas y desventajas que conlleva la aplicación de la medicina personalizada.

Tabla 3. Principales ventajas y desventajas del uso de la medicina personalizada (Pierna y col, 2018; HealthViewX, 2022; Niruja HealthTech, 2018-2021).

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Reducción de reacciones adversas a medicamentos	Reducido número de laboratorios que realicen el estudio de forma rápida
Disminución del tiempo para validar el medicamento	Los estudios farmacogenómicos requieren de mucho tiempo, son lentos
Hace más rápido y más fácil el trabajo sanitario	Falta de profesionales que interpreten los resultados
Menor número de camas ocupadas y por menos tiempo	Obligación de distinguir nuevos biomarcadores de toxicidad de medicamentos y su respuesta
Mejor diagnóstico y tratamiento	Algoritmos que contengan variabilidad biológica y factores no genéticos
Mejora física y mental	Caro
Calidad de vida	Problemas legales
Atención sanitaria eficiente	La pertinencia de la información
Preventiva	Necesarios gran cantidad de datos del paciente
Uso de información genética y molecular del paciente por parte del médico	Conocer antecedentes familiares

4.2. Contribución de la medicina personalizada al tratamiento contra el cáncer.

La medicina personalizada se basa en la genética, estilo de vida y el entorno de cada paciente y es por ello por lo que necesitamos la información individual de cada uno para su desarrollo; por ejemplo, cambios en ADN, ARN y proteínas que se obtendrá de la aplicación de las ciencias ómicas y que finalmente y tras encontrar los

biomarcadores facilitarán el diagnóstico y tratamiento del cáncer (Proxzar, 2019). En la figura 6 se muestra el rol de los biomarcadores en la medicina personalizada.

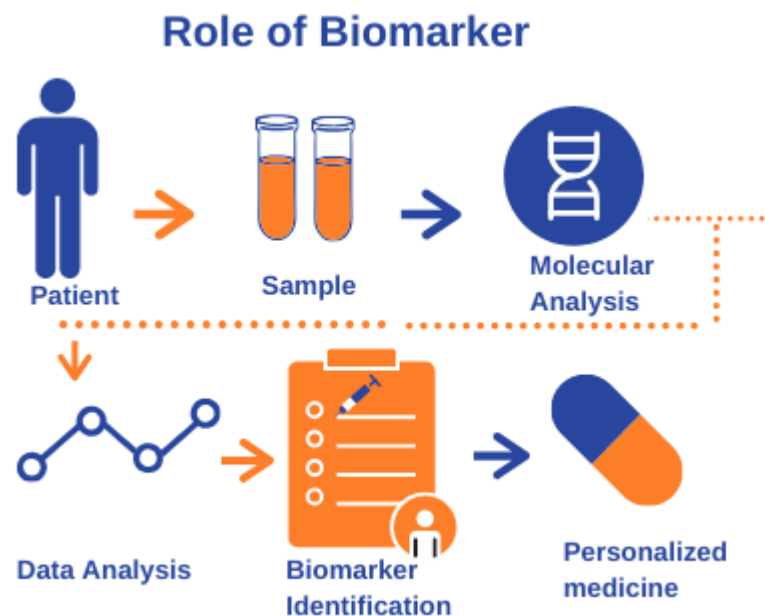


Figura 6. La importancia de la identificación de biomarcadores en fluidos biológicos a través de análisis moleculares y por consiguiente la posibilidad de aplicación de la medicina personalizada (Proxzar, 2019).

Los biomarcadores son moléculas biológicas presentes en sangre y otros fluidos (orina, saliva...) o también en tejidos, indicativos de la presencia de cáncer (Rangel, 2018). Estos cambian su expresión en función de la evolución del cáncer, pero gracias a los avances en las ciencias ómicas se localizan biomarcadores que permiten detectar el tipo de cáncer específico y hacer posible la personalización de la terapia. Sin embargo, es difícil relacionar un único biomarcador con un único tipo de cáncer. El objetivo de los biomarcadores es detectar la enfermedad en sus inicios para así aumentar la probabilidad de supervivencia. Sin embargo, algunos de estos se expresan cuando el cáncer está avanzado. En la figura 7 se puede apreciar la evolución de biomarcadores desde su forma más general, en sangre, hasta su forma más específica, basados en proteómica (Rangel, 2018).

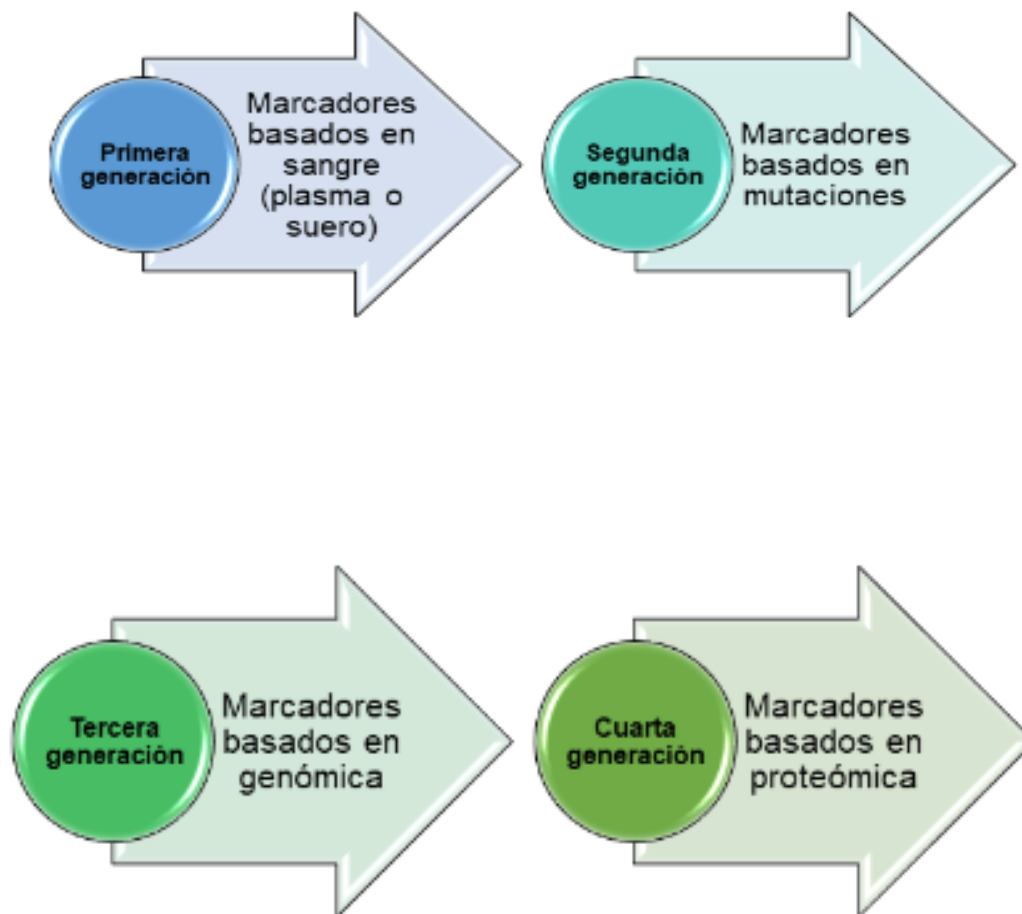


Figura 7. Evolución del estudio de Biomarcadores para la mejora de exactitud en la relación cáncer-biomarcador (Rangel, 2018).

Cuando dos personas tienen el mismo tipo de cáncer, se les proporciona el mismo tratamiento. Esto es lo que se ha hecho siempre y lo que todavía se hace. Con la medicina personalizada, lo que se pretende es dar una terapia dirigida al paciente, pues gracias a esta, con la aplicación de las ciencias ómicas conocemos los distintos genes/proteínas/metabolitos que tienen diferentes personas. Esto explica que un mismo tratamiento contra el mismo tipo de cáncer, no funcione igual en una persona que en otra (American Society of Clinical Oncology [ASCO], 2020). Cada tumor tiene características moleculares diferentes, es decir, presenta un gen mutado o

biomarcador para el cual hay un medicamento dirigido que actúa específicamente. Por ejemplo, el gen BCR-ABL, es una mutación que aparece en las personas susceptibles a Leucemia Mieloide crónica frente al que actúa Imatinib, fármaco dirigido a dicho gen (Gambardella y col., 2020).

Las ciencias ómicas son un tipo de herramienta que va a permitir el estudio de un gran número de moléculas que forman parte de un organismo vivo, tales como ADN, ARN y proteínas. El avance en las nuevas tecnologías ha permitido que a través de ellas se haga posible un diagnóstico precoz y por consiguiente prevenir el desarrollo de enfermedades como el cáncer. Además, estas ciencias ayudan a entender la causa del cáncer (Frigolet y Gutiérrez, 2017). De todas ellas se van a mencionar la genómica, transcriptómica y proteómica, las cuales van a aportar la información necesaria para llevar a cabo la medicina personalizada como se puede apreciar en la Figura 8.

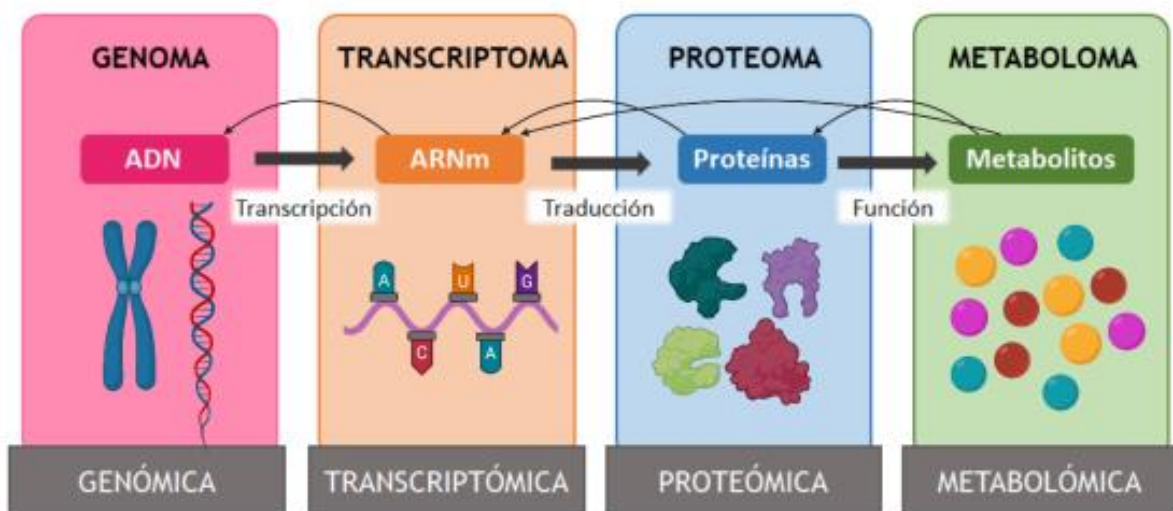


Figura 8. Ciencias ómicas que juegan un papel importante en la medicina personalizada (Rodríguez y col.,2021).

Genómica. Se trata del estudio del ADN o genoma (Bernal, 2015). El genoma se divide en genes no codificantes y codificantes que son los que se traducirán a proteínas. Para ver las variantes genéticas, mutaciones o eliminaciones en el ADN se hace uso de la técnica de secuenciación de próxima generación (SNP), la cual va a ser muy importante cuando existe una enfermedad genética y en farmacogenómica, cuando se busca la respuesta de un paciente a un fármaco (Ciocan-Cartita y col., 2019). La técnica de

secuenciación se hace sobre todo mediante una muestra de tejido o biopsia, pero actualmente cada vez cobra más importancia el análisis de ADN libre de células derivadas de sangre y el análisis de células tumorales circulantes derivadas de sangre (CTC). El primero, muestra la heterogeneidad del tumor, no es invasiva y cada vez se usa más para elegir la terapia dirigida al paciente. El segundo, se relaciona con un mayor grado de mortalidad de los pacientes en algunos tipos de cáncer. Por ejemplo, un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego mostró que las personas que sufrían un cáncer de mama metastásico no tratado con gran cantidad de CTC tenían una supervivencia menor frente a personas con menos cantidad de estas células (Tsimberidou y col., 2021). Algunos biomarcadores genéticos y epigenéticos de uso clínico se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Biomarcadores genéticos y epigenéticos de uso clínico (Pernía y col, 2014).

NOMBRE	TIPO TUMORAL
<i>BluePrint</i> [®] , BRCA1/2, MammaPrint	Cáncer Mama
<i>EGFR</i>	Cáncer Pulmón (CPNM)
<i>K-RAS</i>	Cáncer colorrectal
<i>Therascreen MGMT PyroKit</i> [®]	Glioblastoma
<i>OncoTypDX</i>	Cáncer Mama, ER+, HER2- y colon
<i>VeriStrat</i> [®]	Cáncer Pulmón

BRCA: Breast Cancer, **EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor, **CPNM:** Non-small cell lung carcinoma, **K-RAS:** Kirsten rat sarcoma viral oncogene, **MGMT:** Methylguanine-ADN methyltransferase, **ER:** Estrogen receptor, **HER2:** Human epidermal growth factor receptor 2.

Transcriptómica. La secuenciación de ARN de una sola célula (scRNA-seq), se trata del estudio del ARN completo o transcriptoma en una sola célula (Figura 9), el cual ayuda al personal médico a entender el desarrollo del cáncer mediante diferentes técnicas, siendo la más importante la microrray de ADN (Bernal, 2015). Esta técnica lo que hace es utilizar el ARN mensajero para transcribir genes (Ciocan-Cartita y col., 2019). Gracias a esta, se puede, por ejemplo, tener información acerca de las células madre cancerosas, la resistencia al tratamiento y la metástasis del cáncer. Se hicieron experimentos funcionales en cáncer de mama y sus metástasis cerebrales, cáncer renal y su metástasis al pulmón y cáncer de cabeza y cuello y su metástasis a los ganglios linfáticos, que determinaron que células con fenotipos híbridos y mesenquimales eran capaces de pasar a la circulación y dar lugar a tejido metastásico (Li, 2021). Además, se demostró que la transición epitelial-mesenquimal se relaciona con el progreso del cáncer, haciendo que se vuelvan malignos y más invasivos (Ribatti, 2020). Los datos que se recopilan del RNA-seq, se someten a análisis computacional de datos de secuenciación de ARN (Hong, 2020). Algunos biomarcadores identificados mediante transcriptómica se muestran en la tabla 5.

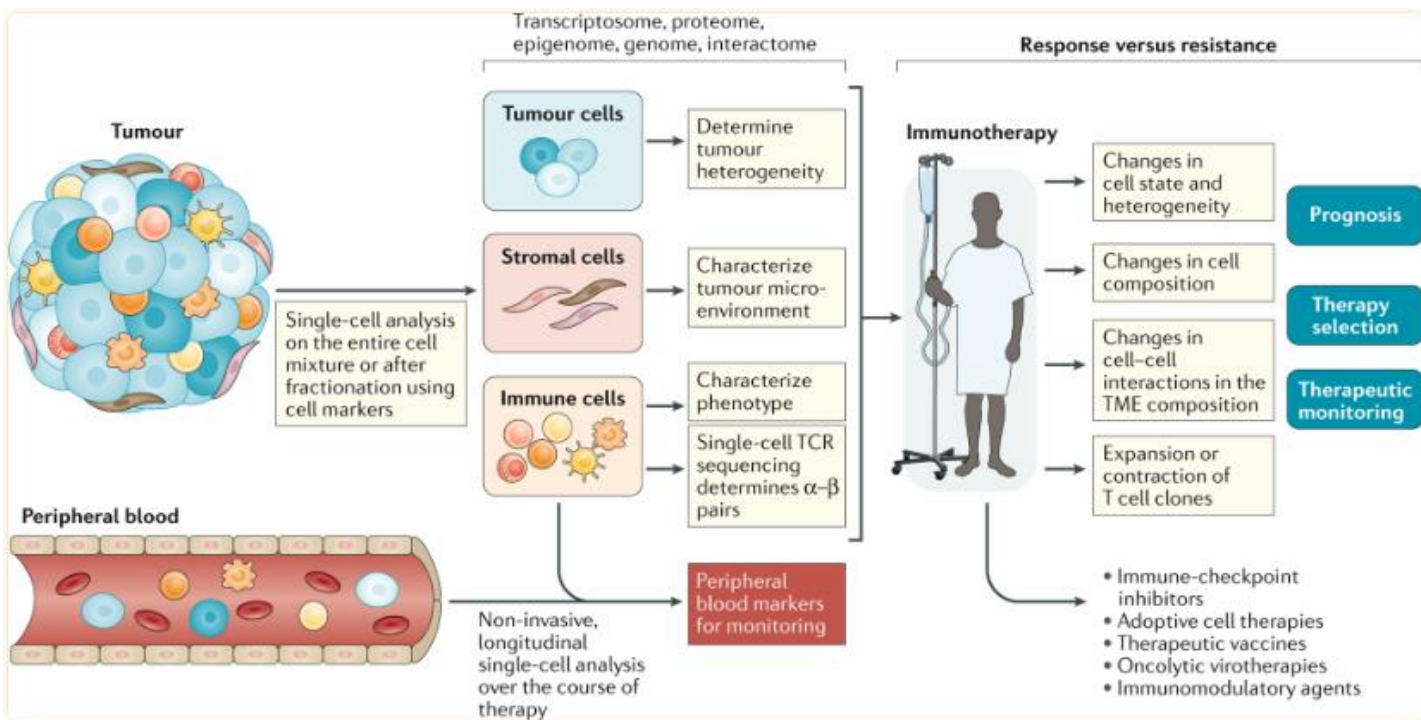


Figura 9. El microambiente tumoral está formado por diversos tipos de células que pueden separarse. Para el análisis de una única célula es preferible usar la transcriptómica determinando la heterogeneidad del tumor, su microambiente y su fenotipo para así poder implantar la inmunoterapia que mejor se ajuste al paciente (Gohil y col., 2021).

Tabla 5. Biomarcadores identificados mediante transcriptómica para diagnóstico o tratamiento del cáncer (Larson y col., 2021; Gohil y col., 2021; Hong, 2020)

NOMBRE	TIPO TUMORAL
FABP7, CSN1S1	Mama
BPIFA1, SFTA3	Pulmón
CASP14, OPN1SW	Mama, pulmón
CDK4	Melanoma
PSLNR	Próstata
CRCAL-1/2/3/4	Colorrectal
MEF2C-AS, FENDRR	Gástrico

FABP7: Fatty acid-binding protein 7, **CSN1S1:** Alpha-s1-casein, **BPIFA1:** BPI fold-containing group A member 1, **SFTA3:** Surfactant Associated 3, **CASP14:** Caspase 14, **OPN1SW:** opsin 1, short wave sensitive, **CDK4:** Cyclin-Dependent Kinase 4, **PSLNR:** Prostate Enriched LncRNA, **CRCAL 1/2/3/4:** Colorectal cancer, **MEF2C-AS:** Myocyte-specific enhancer factor 2C, **FENDRR:** FOXF1 Adjacent Non-Coding Developmental Regulatory RNA.

Proteómica. Es el estudio de la estructura y función de las proteínas (Bernal, 2015). La proteómica es compleja pues abarca la síntesis de proteínas, su degradación y sus posteriores modificaciones postraduccionales. Juega un papel muy importante en el cáncer puesto que ayuda a encontrar nuevos biomarcadores que facilitaran el diagnóstico y tratamiento de los distintos tipos de cáncer (Ciocan-Cartita y col., 2019). En general, los métodos que se usan en proteómica son más precisos que los que se

usan en transcriptómica ya que la vida media de la proteína es mayor que la del ARN y por ello la probabilidad de fluctuaciones es menor (Gohil y col., 2021). Algunos biomarcadores identificados mediante proteómica se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Biomarcadores proteicos (Mayoclinic, 2021; Pan y col., 2015; Georgila, 2019; Biblioteca Nacional de medicina, [NIH] 2021; Sociedad radiológica de América del Norte, 2020).

NOMBRE DE LA PROTEÍNA	TIPO TUMORAL
CA125	Cáncer de ovarios
prealbúmina	Cáncer esofágico
Apolipoproteína A1	Ovario, hepatocelular, colon
β 2-microglobulina	Mieloma múltiple, linfoma o leucemia
Transferrina	Hepático
PRDX1	Cáncer de pulmones de células no pequeñas (NSCLC)

CA 125: cancer antigen 125, **PRDX1:** Peroxiredoxin 1, **NSCLD:** Non smal cell lung cancer.

5. CONCLUSIONES

Según las estadísticas de la Fundación SEOM los casos de cáncer van a aumentar de 2020 a 2040 exponencialmente lo que nos lleva a pensar que hay algo que no estamos haciendo bien. Después de tantas investigaciones y avances que hay en el mundo del cáncer, lo normal sería que los casos se fueran reduciendo con los años. Por tanto, tenemos que cambiar la metodología y optar por otro tipo de tratamientos como puede ser la medicina personalizada.

La medicina personalizada es un progreso en la vida de las personas enfermas, sus familiares y el equipo de atención médica que le asesora, cuida y hace en la medida de lo posible todo por su comodidad, por que perdure lo máximo posible y por su supervivencia. Como es una medicina que se centra en la prevención y predicción de la enfermedad se ahorra en tiempo y dinero pues se adelanta a lo que pueda suceder.

Los biomarcadores en el diagnóstico del cáncer son muy importantes puesto que su presencia nos hace saber la existencia o no de enfermedad. Esto es posible, gracias al uso de las tecnologías ómicas que hacen posible el estudio del ADN, ARN y proteínas del cuerpo humano de forma individualizada para así dar un pronto y mejor diagnóstico con lo que se puede dar al paciente un tratamiento dirigido a su persona en base a su composición genética y reducir así los mareos, fatiga, caída del pelo que otras terapias como la quimioterapia le pueden ocasionar.

Es por todo esto por lo que la medicina personalizada debería incluirse en el sistema sanitario con la existencia de profesionales con una buena formación en esta materia para así poder aprovecharla. Bajo mi punto de vista, se debería informar a la población sobre la existencia de la medicina personalizada y exponerle las ventajas y desventajas que esta supone mostrándole datos disponibles, dándoles, por tanto, el derecho y la oportunidad al acceso a una medicina innovadora.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed Nabil , Brawley Vita , Hegde Meenakshi , Robertson Catherine , Ghazi Alexia , Gerken Claudia y col. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2). J Clin Oncol. 2015; 33(15): 1688-1696.
- American Society of Clinical Oncology. Qué es la medicina personalizada contra el cáncer [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/terapias-personalizadas-y-dirigidas/qu%C3%A9-es-la-medicina-personalizada-contra-el-c%C3%A1ncer>
- Baran Kamila, Brzezińska-Lasota Ewa. Proteomic biomarkers of non-small cell lung cancer patients. Adv Respir Med. 2021; 89(4): 419-426.
- Bounaix Morand du Puch Christophe , Vanderstraete Mathieu, Giraud Stéphanie , Lautrette Christophe , Christou Niki, Mathonnet Muriel. Benefits of functional assays

in personalized cancer medicine: more than just a proof-of-concept. *Theranostics*. 2021; 11(19): 9538-9556.

- Clara Marín, El mundo. Una decisión absolutamente justificada [en línea]. Madrid: 24 de marzo de 2015. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/salud/2015/03/24/55112b8ae2704e7d5e8b4572.html>

- Ciocan-Cartita Cristina Alexandra, Jur Ancuta, Buse Mihail, Gulei Diana, Braicu Cornelia, Raduly Lajos, Cojocneanu Roxana y col. The Relevance of Mass Spectrometry Analysis for Personalized Medicine through Its Successful Application in Cancer “Omics”. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): 2556.

-Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. La era de las ciencias ómicas. Zaragoza: cometa;2015.

- E. Frigolet Maria y Gutiérrez-Aguilar Ruth. Ciencias “ómicas”, ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud? *Revista Digital Universitaria*. 2017; 18(7).

-F.Nassar Samuel, Raddassi Khadir, Ubhi Baljit, Doktorski Jose, Abulaban Ahmad. Precision Medicine: Steps along the Road to Combat Human Cancer. *Cells*. 2020; 9(9): 2056.

- Georgila Konstantina, Vyrla Dimitra, Drakos Elias. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer. *Cancers*. 2019; 11(8): 1-25.

- Gambardella Valentina, Tarazona Noelia, Miguel Cejalvo Juan, Lombardi Pasquale, Huerta Marisol, Roselló Susana y col. Personalized Medicine: Recent Progress in Cancer Therapy. *Cancers*. 2020; 12(4): 1-14.

- Gohil Satyen, Iorgulescu Bryan, Braun David, Keskin Derin, Livak Kenneth. Applying high-dimensional single-cell technologies to the analysis of cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021; 18(4): 244-256.

- HealthViexX payoda technology. Advantages and Disadvantages of precision medicine [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.healthviewx.com/advantages-disadvantages-precision-medicine/>

- Hong Mingye, Tao Shuang, Zhang Ling, Diao Li-Ting, Huang Xuanmei, Huang Shaohui y col. RNA sequencing: new technologies and applications in cancer research. J Hematol Oncol. 2020; 13: 166.
- Infosalus. El cáncer de hígado diez veces es más probable en hombres con hemocromatosis. 2020 [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-cancer-higado-diez-veces-mas-probable-hombres-hemocromatosis-20201125073234.html>
- Innovación y ciencia. Biomarcadores: una alternativa para detectar a tiempo el cáncer [en línea]. [consultado en mayo de 2022]. Disponible en: https://innovacionyciencia.com/articulos_cientificos/biomarcadores-una-alternativa-para-detectar-a-tiempo-el-cancer
- Instituto Nacional de cáncer. Efectos secundarios del tratamiento del cáncer [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios>
- Instituto Nacional del cáncer. Inmunoterapia para tratar el cáncer [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
- Instituto Nacional de cáncer. ¿Qué son los estudios clínicos? [en línea]. [consultado en mayo 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/estudios-clinicos/que-son-estudios>
- Jarow J. Personalized reproductive medicine: regulatory considerations. Fertility and Sterility. 2018; 109(6): 964-967.
- König Inke, Fuchs Oliver, Hansen Gesine, von Mutius Erika, Kopp Matthias What is precision medicine? Eur Respir J. 2017; 50(4): 1-12.

- Krzyszczyk Paulina , Acevedo Alison, Davidoff Erika, Timmins Lauren, Marrero-Berrios Ileana, Patel Misaal y col. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology*. 2019; 6(3-4): 79-100.

- Larson Matthew, Pan Wenying, Kim Hyunsung., Mauntz Ruth, Stuart Sarah, Pimentel Monica y col. A comprehensive characterization of the cell-free transcriptome reveals tissue- and subtype-specific biomarkers for cancer detection. *Comunicaciones de la naturaleza*. 2021; 12 (1): 2357.

- Li Yanmeng, Jin Jianshi, Bai Fan. Cancer biology deciphered by single-cell transcriptomic sequencing. *Protein Cell*. 2022; 13 (3): 167-179.

- Mandel Mariel Natalia. Riesgo aumentado de cáncer de mama, ovárico y contralateral para portadoras de mutación BRCA1 Y BRCA2. *Pract ambul*. 2019; 22(3).

- Mayo Clinic. Análisis de CA 125: ¿un análisis para la detección del cáncer de ovario? [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/ovarian-cancer/expert-answers/ca-125/faq-20058528>

- Mayo Foundation for Medical Education and Research. Prueba para detectar genes BRCA a fin de determinar el riesgo de padecer cáncer de mama y de ovario. [consultado en mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/brca-gene-test/about/pac-20384815>

- MedlinePlus. Prueba de marcador tumoral de microglobulina Beta-2 (B2M) [en línea]. [consultado en mayo 2022] Disponible en:

<https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-marcador-tumoral-de-microglobulina-beta-2-b2m/>

M.Tsimberidou Apostolia, Fountzilas Elena, Nikanjam Mina, Kurzrock Razelle. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. *Cancer Treat Rev*. 2020; 86.

- Niruja Healthtech. Advantages and Disadvantages of precision medicine [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.nirujahealthtech.com/advantages-and-disadvantages-of-precision-medicine/>

- Nuñez del Prado, Priyanka. Nanopartículas en la terapia contra el cáncer. Madrid: Universidad Europea de Madrid ;2020-2021.

- Pan Peng, Tao Guangzhou, Sun XinChen. Valoración global subjetiva y niveles de prealbúmina de pacientes con cáncer esofágico sometidos a quimiorradioterapia concurrente. Nutr Hosp. 2015; 31(5): 2167-2173.

-Patsalias Ahtanasios, Kozovska Zuzna. Personalized medicine: Stem cells in colorectal cancer treatment. Biomed Pharmacother. 2021; 141.

- Pierna Álvarez María, Marcos-Vadillo Elena, García-Berrocal Belén, Isidoro-García María. Farmacogenómica: la medicina personalizada. Revista del Laboratorio Clínico. 2019; 12(3): 147-154.

- Proxzar. Using AI To Identify Biomarkers That Facilitate Personalized [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.proxzar.ai/blog/using-ai-to-identify-biomarkers-that-facilitate-personalized-medicine/>

- Rodríguez Hernández Zulema. Estudio metabólico en ratas con hiperamonemia crónica. Implicaciones en encefalopatía hepática mínima. Valencia: Universidad Politécnica de Valencia; 2021.

-Ribatti Domenico, Tamma Roberto, Annese Tiziana. Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: A Historical Overview. Transl Oncol. 2020; 13(6).

- Rizo Potau Daniel, Nájera López Alberto, Arenas Prat Meritxell. Conocimientos básicos de oncología radioterápica para la enseñanza pregrado. 9º ed. Cuenca: Universidad de Castilla y la Mancha; 2016.

- Scheen AJ, Giet D. Personalized medicine: All benefits for the patient but new challenge in physician-patient relationship. *Revue medicale de Liege*. 2015; 70 (5-6): 247-250.

- Sociedad Española de Oncología médica. Las cifras del cáncer en España 2021. [Consultado en marzo de 2022]. Disponible en:

https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf

- Sociedad Española de Oncología médica. ¿Qué es, cómo funciona y tipos de quimioterapia? 2019.[Consultado en abril de 2022]. Disponible en:

<https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?start=3>

- Sociedad Española de Oncología médica. ¿Qué es la medicina de precisión? 2019. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en:

<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/ique-es-la-medicina-de-precision>

- StatPearls. Cancer Chemotherapy [en línea]. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>

- Wilsdon Tim, Barron Anthony, Edwards Guy, Lawlor Ryan. The benefits of personalised medicine to patients, society, and healthcare systems. London: Charles River Associates; 2018. D24332.

