



Artículo de revisión

# La medicina genómica, desafío de la cardiología

## Genomic medicine, challenge of cardiology

Ana Margarita Jerez Castro<sup>1</sup> , Flor de la Caridad Heres Álvarez<sup>1</sup> , Loipa Galán Martínez<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Departamento Docencia e Investigaciones, La Habana, Cuba.

### Resumen:

**Introducción:** La medicina genómica, personalizada o de precisión, permite cambiar el paradigma asistencial y ofrecer un nuevo enfoque en el abordaje de muchas enfermedades, incluidas las cardiovasculares.

**Objetivos:** Revisar y actualizar los conocimientos sobre la medicina genómica, personalizada o de precisión, relacionada con las enfermedades cardiovasculares.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la bibliografía internacional actualizada. Se hizo la búsqueda en Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos PubMed y SciELO. Para la búsqueda se emplearon los términos cardiología, enfermedades cardiovasculares, farmacología cardiovascular, farmacogenética, medicina genómica, medicina de precisión, medicina personalizada, y terapia génica, según el descriptor de Ciencias de la Salud.

**Resultados:** Se realizó una reseña histórica del proyecto genoma humano y el desarrollo de la medicina genómica, personalizada o de precisión, relacionada con la salud cardiovascular; y se revisaron aspectos relacionados con la farmacogenética cardiovascular y la terapia génica.

**Conclusiones:** La medicina cardiovascular tiene los elementos necesarios para hacerse más personalizada a través de la transferencia a la práctica clínica de los descubrimientos relacionados con el genoma humano.

**Palabras clave:** cardiología; enfermedades cardiovasculares; farmacología cardiovascular; farmacogenética; medicina genómica; medicina de precisión; medicina personalizada; terapia génica.

### Abstract:

**Introduction:** Genomic, personalized or precision medicine, allows us to change the healthcare paradigm and offer a new focusing in the approach to many diseases, including cardiovascular diseases.

**Objectives:** Review and update knowledge about genomic, personalized or precision medicine, related to cardiovascular diseases.

**Methods:** A review of the updated international bibliography was carried out. The search was carried out in Google Scholar and free access articles were consulted in the PubMed and SciELO databases. For the search, the terms were used: Cardiology, cardiovascular diseases, cardiovascular pharmacology, pharmacogenetics, genomic medicine, precision medicine, personalized medicine, genic therapy; according to the Health Sciences descriptor.

**Results:** A historical review of the human genome project and the development of genomic, personalized or precision medicine related to cardiovascular health is made, and aspects related to cardiovascular pharmacogenetics and genic therapy are reviewed.

**Conclusions:** Cardiovascular medicine has the necessary elements to become more personalized through the transfer of discoveries related to the human genome to clinical practice.

**Keywords:** cardiology; cardiovascular diseases; cardiovascular pharmacology; pharmacogenetics; genomic medicine; precision medicine; personalized medicine; genic therapy.

## Introducción:

La medicina genómica, personalizada o de precisión permite cambiar el paradigma asistencial y ofrecer un nuevo enfoque en el abordaje de muchas enfermedades, incluidas las cardiovasculares tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento y su prevención.

Los marcadores genéticos permiten identificar a las personas que tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades y encontrar dianas terapéuticas o establecer cambios en los hábitos de vida, para recomendar o indicar tratamientos más precisos y precoces, y así facilitar la prevención de enfermedades.

La familia de las tecnologías "-ómicas" (genómicas, transcriptómicas, epigenómicas, metabolómicas, proteómicas y microbiómicas) se ha extendido más allá de la caracterización de los factores relacionados directamente con las secuencias del ADN, nuclear o mitocondrial, para diversificarse en el estudio de la expresión de las proteínas y las peculiaridades de las vías

metabólicas (fig. ).<sup>(1,2)</sup> La proteómica, la metabolómica, y un creciente grupo que producen un cuadro altamente complejo de la fisiología del organismo, constituyen un verdadero sistema integrador. A ello se añade que toda la información obtenida de las secuencias, estructuras, su expresión y las interacciones se guarda en bases de datos, accesibles por internet, junto con herramientas desarrolladas con el objetivo de examinarlos y extraer nuevos conocimientos.

Esta área, denominada bioinformática en combinación con las tecnologías mencionadas, debe reducir los ciclos para el descubrimiento, el desarrollo y la evaluación de marcadores diagnósticos y fármacos, en algunos casos con resultados ya apreciables en la investigación biomédica.<sup>(1,2)</sup> La revista *Nucleic Acids Research* dedica un número anual, *Database*, a actualizar las novedades de las bases de datos existentes y los nuevos recursos disponibles en bioinformática.<sup>(3)</sup>

La genómica se encarga del estudio de la estructura, función e interacciones de todos los genes en el genoma humano. Por su parte, la transcriptómica estudia el set completo de moléculas de ácido ribonucleico (ARN), expresadas en muestras biológicas. La medición de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) transcrito en la orina, como marcador de la activación del receptor de mineralocorticoides, puede ayudar a predecir la respuesta a antagonistas del receptor de mineralocorticoides en hipertensos.<sup>(2)</sup> Mediante la integración de datos epigenéticos y genéticos se pueden construir mapas personalizados de riesgo cardiovascular y diagnóstico individualizado y se pueden dirigir tratamientos específicos.

La epigenómica es la ciencia que estudia aquellas modificaciones químicas que se producen en el entorno de la molécula de ADN y que regulan la expresión génica. El epigenoma se refiere a una red de compuestos químicos que rodean el ADN, modifican el genoma sin alterar las secuencias del ADN y participan en la determinación de qué genes están activos. Los avances en la tecnología de secuenciación permiten analizar estados epigenómicos de todo el genoma, mediante múltiples metodologías moleculares. La epigenómica ha ayudado a definir grupos de hipertensos que responden superiormente a terapias basadas en aldosterona dirigidas a la subunidad epitelial alfa 1 de un canal de sodio, modificado epigenéticamente (SCNN1A) en un grupo específico de personas hipertensas.<sup>(2)</sup>

El término proteómica hace referencia al estudio a gran escala de las proteínas. A menudo se considera que el proteoma comprende un complemento cabal de las proteínas y de sus derivados (por ejemplo, las variantes de empalme o modificación posterior a la traducción génica). En el contexto de la salud y la enfermedad la proteómica intenta definir el conjunto completo de proteínas que se asocian con un estado fisiológico en particular. Por ejemplo, se ha demostrado que la beta-endorfina y el péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés [*brain natriuretic peptide*]) son proteínas con alta especificidad y sensibilidad para detectar en pacientes insuficiencia cardíaca izquierda aguda temprana y fibrilación auricular.<sup>(1,2,4)</sup>

La metabolómica se encarga de la medición de aproximadamente 5000 metabolitos de moléculas pequeñas y facilita la identificación de huellas metabólicas de enfermedades específicas. Se trata de una tecnología que puede tener aplicación práctica en el desarrollo de tratamientos, ya que los cambios metabólicos indican, inmediatamente, cuáles pueden ser las dianas farmacológicas enzimáticas. Al igual que la genómica o la proteómica, la metabolómica puede resultar útil en el diagnóstico y pronóstico de enfermedades, y en el desarrollo de fármacos. De hecho, ya se han aplicado técnicas dirigidas a la determinación del perfil metabólico, basadas en la espectroscopía de masas, en el contexto de las enfermedades cardiovasculares, para clasificar la enfermedad arterial coronaria (EAC) y predecir posibles episodios isquémicos.

Los perfiles metabólicos de pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica se utilizan en el diagnóstico y pronóstico clínicos de los pacientes; por ejemplo, el 3-hidroxiisovalerato, la acetona y el succinato son metabolitos que se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, lo cual puede predecir los resultados en estos pacientes.<sup>(2,4)</sup>

En consecuencia, la metabolómica y la proteómica no solo identifican nuevos biomarcadores, sino que también aportan información sobre la biología y señalan potenciales objetivos terapéuticos. La microbiómica se encarga del estudio del material genético de los microorganismos en un nicho específico como, por ejemplo, del tracto gastrointestinal. En cardiología la microbiómica

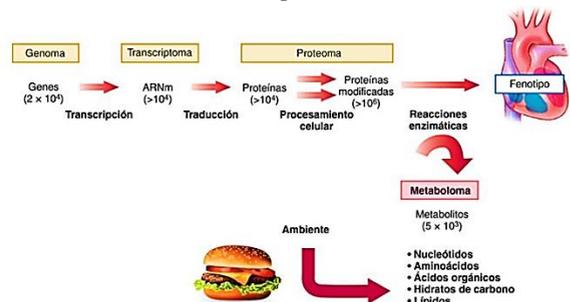
se ilustra con qué niveles altos de N-óxido de trimetilamina (TMAO del inglés *trimethylamine N-oxide*) (metabolito generado por microbios intestinales) se observaron en pacientes con insuficiencia cardíaca, y los niveles elevados de TMAO advierten mayores riesgo de mortalidad a largo plazo.<sup>(2)</sup> El proyecto Genoma Humano tiene una extensión que es el proyecto Microbioma Humano. Este último intenta caracterizar las comunidades microbianas encontradas en diversas localizaciones del cuerpo humano, para determinar las posibles correlaciones entre los cambios del microbioma y el estado de salud.

Una de las principales causas de muerte a nivel mundial son las enfermedades cardiovasculares (ECV). Las ECV se refieren a un grupo de fenotipos clínicos producidos por una combinación de diferencias genéticas, elecciones de estilo de vida y exposiciones ambientales, provocadas por diversas interacciones entre los genes y su entorno. Recientemente, la tecnología de secuenciación de próxima generación ha logrado avances que permiten realizar un estudio objetivo: el examen del genoma completo de los pacientes para encontrar cambios genéticos relacionados con la enfermedad, desde la identificación de cambios hereditarios en el ácido desoxirribonucleico (ADN) que son independientes de la secuencia (epigenética) (fig.).<sup>(1)</sup>

Las cardiopatías congénitas, las enfermedades del miocardio, las enfermedades de la vasculatura y otras afecciones se incluyen en la amplia categoría de afecciones denominadas ECV. Las variaciones hereditarias en la secuencia del ADN contribuyen a los factores de riesgo en casi todas estas entidades. Por ejemplo, en la población general, el historial de ECV aterosclerótica temprana de uno de los padres aumenta el riesgo de ECV en el hijo, aproximadamente tres veces.<sup>(1)</sup>

Durante el siglo pasado un objetivo principal de la investigación biomédica ha sido establecer conexiones entre la composición genética de un individuo y sus características observables (fenotipo) o identificar los genes específicos y las variaciones en las secuencias de ADN, responsables de las variaciones en los rasgos humanos.<sup>(1,2,5)</sup>

**Fig. –** Relación conceptual entre genoma, transcriptoma, proteoma y metaboloma. La complejidad de la información aumenta del genoma al transcriptoma y al proteoma. El número estimado de entidades de cada tipo de molécula en humanos está indicado entre paréntesis.



Fuente: tomado de Libby P, Gerszten RE, Ridker PM.(1)

En las últimas décadas, desde la llegada de la medicina molecular, han surgido varios términos diferentes para la visión prevaeciente de la intervención terapéutica adaptada a la biología del paciente individual. Entre estos términos se encuentran la medicina predictiva, personalizada, individualizada y estratificada, y algunos otros. También han ganado terreno una serie de conceptos relacionados, en los que se enfatiza el componente analítico como

medicina de las cuatro “P” (predictiva, preventiva, personalizada y participativa), medicina de sistemas y medicina de red.

Todos estos términos reflejan, en esencia, el mismo conjunto fundamental de objetivos: la medicina orientada por el estado biológico del paciente individual más que por la información agregada o promedio de una población o cohorte representativa. La suposición básica es que cuanto más precisión tenga la definición del mecanismo de cualquier diagnóstico o intervención, con más precisión será capaz el clínico de predecir y modificar los resultados relevantes.<sup>(4,5)</sup>

El artículo tuvo como objetivo revisar y actualizar los conocimientos sobre la medicina genómica, personalizada o de precisión, relacionada con las enfermedades cardiovasculares.

### Métodos

Se realizó la búsqueda en Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos de PubMed y SciELO. Se utilizaron los términos de búsqueda “cardiología”, “enfermedades cardiovasculares”, “farmacología cardiovascular”, “farmacogenética”, “medicina genómica”, “medicina de precisión”, “medicina personalizada”, “terapia génica”; según el descriptor de Ciencias de la Salud. Se manejaron, cuando fue necesario, los operadores lógicos AND y OR. A partir de la lectura, interpretación, análisis e integración de la información de cada fuente se reflejaron los resultados en el texto. Se seleccionaron finalmente los artículos que daban una información no reiterada y más completa y son los que se refieren en la revisión.

## Desarrollo:

### Algo de historia

El término proteoma se acuñó en los años noventa, ante la constatación de que, aunque todas las células de un determinado organismo presentaban un contenido genómico equivalente, su contenido proteínico no representa el de todas las proteínas posibles que el genoma puede expresar. La expresión génica selectiva durante el desarrollo y la diferenciación, y en respuesta a estímulos externos, hace que en cada célula se exprese solamente un subgrupo de las proteínas codificadas en cada momento. Así, no solo puede hablarse del proteoma humano general, sino también, y más específicamente, del proteoma de tejidos como los cardíacos, del de células específicas como los miocitos cardíacos, e incluso de subproteomas, correspondientes a orgánulos o compartimentos biológicos concretos, como las mitocondrias. El proteoma proporciona una información que va más allá del perfil de expresión del ARN mensajero (ARNm) de un genoma en particular.<sup>(2,4,5)</sup>

Catalogado entre los grandes avances del siglo xx, el Proyecto Genoma Humano (PGH) ha revolucionado ya la manera de ver y hacer la medicina. El 14 de abril de 2003 concluyó el PGH, fundado en 1990; un borrador inicial del genoma se terminó en el año 2000 y a partir de entonces el ámbito de la genómica, es decir, el estudio científico de los genomas, de la secuenciación del ADN completo y de la interacción funcional de los genes que los integran, ha prosperado como consecuencia del desarrollo de tecnologías de alto rendimiento destinadas a generar, analizar e interpretar los datos derivados de los genomas.<sup>(2,4,5,6)</sup> El genoma humano está compuesto por, aproximadamente, 30 000 genes, cifra bastante próxima a la mencionada en el borrador del proyecto, publicado en el año 2000, ocasión en la que los genes oscilaban entre 26 000 a 38 000.<sup>(6)</sup>

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) surgieron en 2005 como estrategia no sesgada, destinada a proporcionar información sobre las variantes de ADN comunes, asociadas a fenotipos complejos. Los GWAS se basan en la hipótesis de enfermedad común-variante común, en virtud de la cual las enfermedades habituales son consecuencia de numerosos alelos que influyen en la patología y que se detectan con una frecuencia relativamente alta en la población, aunque, de manera individual, tienen escaso valor predictivo.<sup>(2,4,5)</sup>

Los resultados derivados de la secuenciación del genoma humano han introducido cambios que permiten la mejoría del diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades.

### Medicina personalizada o de precisión aplicada a la cardiología

La medicina personalizada se plantea como objetivo asociar los índices clínico-patológicos establecidos a un perfil molecular determinado mediante tecnologías avanzadas, con el objetivo de crear estrategias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas individualizadas y adaptadas a las necesidades de cada paciente, objetivo que dio lugar a la denominación del término “medicina de precisión”.<sup>(1,2,5)</sup>

El diagnóstico genómico ha permitido discernir mejor las variaciones individuales, las cuales no siempre son causa de enfermedad y otras pueden condicionar algún riesgo para la salud. La comparación de todo el genoma o parte de él entre grandes series de sujetos enfermos y otros aparentemente sanos ha revelado la existencia de sutiles diferencias, de apenas unas pocas bases, cuyo efecto en la fisiología del organismo puede ser más o menos significativo. El patrón de la herencia poligénica ha sido ahora complicado por un conjunto de interacciones, a veces entre elementos genéticos aparentemente no relacionados y cuya influencia aislada es mínima, pero que a nivel genómico o bajo efectos epigenéticos determinan una singularidad funcional, patológica o no.<sup>(7)</sup>

Dentro de la farmacología el PGH no solamente impacta en el diseño y el desarrollo de los medicamentos sino que, a partir de revelar la influencia de las variaciones individuales, la mayoría de ellas conocidas como polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*), ha conducido a establecer, en algunos casos, la obligatoriedad de considerar las diferencias genéticas en apenas una molécula entre enfermos que requieren de un fármaco para determinar, si se puede administrar o cuál es la dosis permisible; tal es el campo de estudio de la farmacogenética.<sup>(4,6,8)</sup>

La lista de productos farmacéuticos para los cuales hoy se ha establecido la asociación entre polimorfismos y respuesta terapéutica, a veces con riesgo de reacción adversa mortal, es creciente. La Agencia Norteamericana de Medicamentos y Alimentos (en inglés, *Food and Drug Administration*) mantiene una lista de los medicamentos en los que se ha reportado o comprobado una asociación entre algún polimorfismo y su perfil farmacológico de seguridad. En algunos casos ya se ha incluido la información a los consumidores de la asociación entre polimorfismos y la respuesta terapéutica entre los requisitos de las agencias que regulan la comercialización de fármacos.<sup>(8)</sup>

Uno de los casos de éxito más singulares en la moderna genética cardiovascular ha sido la utilización de los análisis de ligamiento en familias extensas para identificar variantes raras causantes de enfermedad (mutaciones), en síndromes familiares con fenotipos

altamente inusuales, como la hipercolesterolemia familiar, la miocardiopatía hipertrófica o las canalopatías iónicas.<sup>(4,9)</sup>

En el catálogo de GWAS del *National Human Genome Research Institute* (<http://www.genome.gov/26525384>) aparecen 19 ensayos sobre este tipo de estudios referidos a la enfermedad arterial coronaria (EAC). El más extenso de ellos es un metaanálisis de 63 746 casos de EAC y 130 681 casos control. El número total de loci relacionados con la EAC actualmente supera los 46. Dichos loci incluyen genes relacionados con el metabolismo lipídico y con otros factores de riesgo de EAC, si bien algunos loci de identificación reciente, como los localizados en la región del cromosoma 9, próxima a los genes *CDKN2A/CDKN2B*, representan realmente variantes de riesgo ciertamente innovadoras, que constituyen un importante avance en nuestro conocimiento de los mecanismos que subyacen a la EAC. En conjunto, tales variantes son responsables de menos del 10 % de la heredabilidad de las EAC, lo que indica la posible implicación de factores genéticos más allá de las variantes más habituales.<sup>(4,8,9)</sup>

A partir de los estudios GWAS, se han podido identificar variantes genéticas asociadas con la presión arterial (PA) con alta capacidad de replicación. Los polimorfismos de nucleótido único (PNU) descubiertos presentan, fundamentalmente, variantes comunes (frecuencia alélica menor ( $FAM \geq 5\%$ ), con efectos de escasa magnitud (habitualmente  $\leq 1$  mmHg para la PA sistólica (PAS) y  $\leq 0,5$  mmHg para la diastólica (PAD)) y, en conjunto, apenas sirven para explicar una pequeña parte (del 3 al 4 %) de la heredabilidad de la PA.

Un reciente GWAS investigó las asociaciones existentes entre PAS, PAD, presión arterial media (PAM) y presión diferencial (PD), por medio de la genotipificación de 50 000 PNU, al registrarse variación en aproximadamente 2100 genes candidatos, en fenotipos cardiovasculares de 61 619 personas de origen europeo, adscritas a estudios de cohortes en Estados Unidos de América y Europa.

Se identificaron nuevas asociaciones para la PAS (*locus* 3p25.3 en un intrón de *HRH1*, y *locus* 11p15 en un intrón de *SOX6*, previamente asociado a la PAM) y para la PAD (*locus* 1q32.1 en un intrón de *MDM4*). Se confirmaron 10 loci previamente conocidos asociados a PAS, PAD, PAM y PD (*ADRB1*, *ATP2B1*, *SH2B3/ATXN2*, *CSK*, *CYP17A1*, *FURIN*, *HFE*, *LSP1*, *MTHFR*, *SOX6*;  $p < 2,4 \times 10^{-6}$ ). Estos resultados representan un significativo avance, si se considera el hecho de que hace solo unos años apenas se conocían datos sobre la arquitectura genética de la hipertensión, más allá de los relacionados con los trastornos mendelianos.

Los resultados de los estudios en curso de mapeo fino sobre los loci de la PA, así como la identificación basada en la secuenciación de variantes infrecuentes en casos de hipertensión extrema, comparados con controles normotensos, ofrecerán nuevas perspectivas de las causas genéticas subyacentes de la PA, con el consiguiente potencial de mejora en los medios de predicción y estratificación de la hipertensión.<sup>(2,4)</sup>

Recientes estudios han identificado un creciente número de PNU relacionados con la EAC y el infarto del miocardio (IM), y sus resultados han servido como base para la realización de nuevas investigaciones destinadas a precisar la utilidad de estos PNU en la predicción de riesgos. *Paynter* y otros<sup>(10)</sup> valoraron la relación de 101 PNU con la EAC en una cohorte de 19 000 mujeres, sometidas a seguimiento durante 12 años en el marco del *Women's Genome Health Study*. Una puntuación de riesgo genómico (GRS del inglés *genomic risk score*) basada en estos 101 PNU puso de manifiesto una

relación significativa entre la magnitud de la propia GRS y la EAC, si bien no pudo añadir un mayor valor a los modelos clínicos ya existentes. Otra GRS, obtenida contando el número de alelos «adversos» que influían en los lípidos, demostró que mejoraba la predicción de riesgo en comparación con la medición de los lípidos solamente.<sup>(11)</sup>

*Rosenberg* y otros<sup>(12)</sup> constataron que la firma de expresión génica de 23 genes, obtenidos de sangre periférica de pacientes no diabéticos, sometidos a angiografía coronaria por dolor torácico agudo, permitió reclasificar en riesgo de padecer EAC, aproximadamente, un 20 % de los casos, en comparación con los resultados derivados de los modelos clínicos tradicionales. Un valor predictivo negativo del 83 %, determinado en un ensayo de expresión génica, supuso un resultado comparativamente favorable con respecto a los obtenidos en las pruebas clínicas utilizadas habitualmente como la imagen de perfusión miocárdica. Por otra parte, *Voora* y otros<sup>(13)</sup> han referido el desarrollo de una firma de ARN asociada con la respuesta plaquetaria al ácido acetilsalicílico y la capacidad de dicha firma de predecir síndromes coronarios agudos en dos cohortes.

La creciente tipificación detallada de la expresión génica, a partir de tejidos enfermos y células circulantes de animales y personas, ofrece nuevas perspectivas de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca (IC), lo que permite identificar nuevos objetivos diagnósticos y terapéuticos. La determinación diferencial de perfiles de expresión génica en corazones con y sin insuficiencia ha identificado ya varios tipos de IC de distintas causas.<sup>(2,14,15)</sup> Los perfiles de expresión génica suelen comparar pares de muestras emparejados, por ejemplo, de corazones con y sin insuficiencia, isquémicos o no isquémicos, de corazones con insuficiencia de hombres y mujeres, y de aurículas y ventrículos de corazones con insuficiencia. Con este planteamiento se identificó el gen de la cinasa de cadena ligera de miosina cardíaca (MLCK, del inglés *myosin light chain kinase*) como gen asociado a IC, correlacionando los niveles de expresión con la gravedad de la IC.

Posteriores investigaciones confirmaron la importancia del MLCK cardíaco en la IC. Una sólida firma de expresión génica, compuesta por 27 genes, se identificó en el análisis de cuatro conjuntos de datos de micromatrices independientes, procedentes de la evaluación de un miocardio con insuficiencia por miocardiopatía dilatada.<sup>(14,16)</sup> Entre dichos genes había varios asociados con una disfunción mitocondrial y fosforilación oxidativa, así como a tres moléculas extracelulares, las de periostina, pleiotrofina y *SERPINA3*; algunos de ellos pueden convertirse en nuevos objetivos diagnósticos y terapéuticos en la IC. Aunque la complejidad de la determinación de perfiles genómicos y transcripcionales dificulta, en ocasiones, su aplicación clínica, los avances en las tecnologías de la información de ámbito clínico pueden favorecer una mayor individualización de las estrategias de prevención y tratamiento, con objeto de personalizar el abordaje terapéutico de la IC.<sup>(14,17)</sup>

Los síndromes arrítmicos hereditarios y las diversas formas de cardiopatía estructural producen arritmias y muerte súbita cardíaca. Las pruebas genéticas para la detección de estos trastornos constituyen una de las áreas clínicamente más avanzadas de la medicina cardiovascular personalizada y de precisión. En la actualidad, varios laboratorios cualificados disponen de pruebas para la detección de síndromes arrítmicos graves. Entre ellos se cuentan *Correlagen*, *Familion/Transgenomic*, *GeneDx* y *Partners Healthcare*.

Un diagnóstico definitivo de la causa de un trastorno del ritmo puede ayudar a orientar las recomendaciones clínicas, entre las que cabe citar el seguimiento periódico, y evitar medicamentos que puedan

agravar el trastorno y la de actividades que supongan un esfuerzo intenso, tales como los deportes de competición. Además, es posible que los diagnósticos genéticos específicos sirvan para orientar tratamientos como el uso de beta-bloqueantes en el síndrome del QT largo y la recomendación de uso de un cardioversor desfibrilador implantable.<sup>(4,9,18)</sup>

Las actuales directrices sobre práctica clínica recomiendan el examen de todos los familiares de primer grado asintomáticos y de todos los parientes potencialmente sintomáticos de pacientes con arritmia hereditaria conocida. La identificación de un gen causal en una persona que se está estudiando debe dar lugar al examen genético de los familiares y parientes asintomáticos. El uso actual más frecuente de las pruebas genéticas ahora permite que, en las familias con casos de trastorno hereditario de etiología genética conocida, se determine cuáles son las personas no afectadas que no requieren ulterior seguimiento y no transmiten la alteración a sus hijos.<sup>(4,18,19)</sup>

Los biomarcadores constituyen una de las claves del tratamiento personalizado, ya que orientan el tratamiento adecuado al paciente apropiado y en el momento preciso. El uso riguroso de biomarcadores puede contribuir al desarrollo de nuevos tratamientos destinados a abordar la carga residual del riesgo cardiovascular. La identificación de nuevos biomarcadores de enfermedad cardiovascular depende del potencial complementario de la genética, determinación del perfil transcripcional, la proteómica y la metabolómica.

La utilidad clínica de los nuevos biomarcadores hace necesario una evaluación rigurosa de su capacidad para mejorar la predicción del riesgo o para dirigir y controlar el tratamiento de un individuo, que constituye el objetivo último de la medicina personalizada. Junto con los biomarcadores de riesgo, los biomarcadores diagnósticos ayudan a precisar los diagnósticos agudos de difícil establecimiento, como los de isquemia miocárdica reversible, embolia pulmonar y disección aórtica. La evolución de un biomarcador clínico requiere una prolongada investigación y una compleja transición del ámbito analítico a la práctica clínica. Tecnologías emergentes, facilitan la valoración sistemática de la variación en genes, ARN, proteínas y metabolitos, con objeto de identificar biomarcadores.<sup>(1,2,20)</sup>

En Cuba en el Centro de Genética Médica, en colaboración con el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de La Habana se realizan investigaciones relacionadas con la medicina personalizada en cardiología. Por ejemplo, se realiza por primera vez la caracterización genética de amiloidosis cardíaca por transtirretina en la población cubana; se estudia la agregación familiar y los factores epigenéticos en enfermedades cardiovasculares; y se caracteriza el polimorfismo de la apolipoproteína E en pacientes cubanos con enfermedad arterial coronaria, entre otras investigaciones que se proyectan para el futuro como una estrategia cubana para la implementación de una medicina personalizada y de precisión para la población.

### Farmacogenética

El uso de la variación genética para identificar subgrupos de pacientes que respondan de manera diferente a ciertos medicamentos constituye uno de los aspectos más destacados de la medicina personalizada y de precisión.

Desde sus primeras descripciones, el ámbito de la farmacogenética se ha ampliado hasta estudiar un vasto espectro de fármacos cardiovasculares, y se ha convertido en una disciplina de

investigación de primera línea. No todos los pacientes responden al tratamiento farmacológico de la misma forma; la eficacia difiere y los efectos adversos varían desde mínimos hasta potencialmente mortales. Esta variabilidad es consecuencia de diversos mecanismos, entre ellos un mal cumplimiento, el distinto impacto de los diversos componentes patogénicos sobre las acciones del fármaco, las interacciones farmacológicas y la función cada vez mejor conocida de la variación genómica.<sup>(2,8,21)</sup>

La farmacogenómica cardiovascular se refiere al estudio y descubrimiento de marcadores genéticos asociados con diferencias en cómo los individuos responden a los medicamentos cardiovasculares, sus resultados o cualquier evento adverso relacionado con estos medicamentos. La farmacogenómica, abreviada como PGx, examina cómo las variaciones en la composición genética de un individuo influyen en la respuesta a los medicamentos. Esto abarca aspectos como la probabilidad de experimentar reacciones adversas a los medicamentos y cómo estas distinciones genéticas afectan el metabolismo de los fármacos.<sup>(2,5,8,21)</sup>

Se han usado una serie de técnicas experimentales para establecer la función de los polimorfismos frecuentes e infrecuentes del ADN en las vías farmacocinéticas y farmacodinámicas como mediadores de las acciones variables de los fármacos. Las variantes infrecuentes asociadas con enfermedades mendelianas, como la hipercolesterolemia familiar y el síndrome de QT largo, tradicionalmente se denominan mutaciones, mientras que el término polimorfismo se usa de forma más genérica para describir las variantes que pueden asociarse o no con algún rasgo humano.<sup>(2,8,18)</sup>

En este contexto se han desarrollado tres clases principales de marcadores farmacogenéticos: 1) los farmacocinéticos; 2) los farmacodinámicos, y 3) los relacionados con el mecanismo de la enfermedad subyacente. Se han identificado marcadores dentro de cada una de estas clases para diversas aplicaciones terapéuticas, algunas de las cuales pueden mejorar el pronóstico del paciente. Aunque los ensayos clínicos en curso determinarán los potenciales beneficios de las pruebas farmacogenéticas de rutina, los actuales datos avalan la realización de este tipo de pruebas para ciertas variantes, de manera individualizada y analizando caso por caso. Se han identificado importantes variantes farmacogenéticas asociadas con medicamentos cardiovasculares de uso habitual.<sup>(8,21)</sup>

A continuación, se ofrece una perspectiva global del actual estado de la farmacogenética de las estatinas, la warfarina y el clopidogrel.

En el caso de las estatinas las pruebas genéticas sobre su eficacia forman parte del ámbito clínico, ya que el alcance de la asociación es escaso (diferencias del 10 al 15 % en el efecto reductor del colesterol LDL (del inglés *low-density lipoprotein*)), al considerar que los médicos pueden prever razonablemente la magnitud de la disminución del colesterol LDL, basándose en el tipo de estatina, la dosis y la concentración basal de colesterol.

En cambio, los efectos secundarios son menos predecibles. El gen miembro 1B1 de la familia de transportadores de aniones orgánicos (SLCO1B1, también designado como SLC21A6, OATP-C o OATP1B1) alberga una variante genética, la \*5 (rs4149056, Val174Ala), que interfiere con la localización de este transportador en la membrana plasmática del hepatocito, lo que eleva las concentraciones plasmáticas de estatina.<sup>(8)</sup>

En estudios genéticos y GWAS de candidatos, los portadores de \*5 están expuestos a un riesgo 4-5 veces mayor de padecer miopatía

inducida por simvastatina creatina cinasa (CK, del inglés *creatine kinase*) positiva, y 2-3 veces mayor de sufrir miopatía CK negativa.<sup>(8,21)</sup> En ensayos de estatinas asignadas aleatoriamente y en estudios observacionales, el riesgo de miopatía con \*5 depende del tipo de estatina: el orden de riesgo es simvastatina > atorvastatina > pravastatina, rosuvastatina o fluvastatina.<sup>(8)</sup> Tales efectos son equiparables a la influencia del alelo \*5 sobre la eliminación de estas estatinas, y parecen ser específicos de cada una de ellas.<sup>(8)</sup>

Basándose en los niveles de evidencia, las actuales directrices clínicas no recomiendan la genotipificación prospectiva de SLCO1B1 \*5, aunque la prueba se incluye en ciertas plataformas de genotipificación de distribución comercial y está siendo proporcionada a los profesionales clínicos en el marco del programa *eMERGE*, de los *National Institutes of Health* (NIH).<sup>(9)</sup> Una potencial estrategia para la realización de pruebas prospectivas de SLCO1B1 \*5 puede consistir en recomendar la pravastatina, rosuvastatina o fluvastatina como fármacos de primera línea para los portadores del gen, dado que estas estatinas parecen depender en menor medida de SLCO1B1 para su eliminación.<sup>(8,21)</sup>

En cuanto al clopidogrel, el alelo del citocromo CYP2C19\*2 se asocia con riesgo escalonado de muerte, IM o accidente cerebrovascular. Los portadores de un alelo (metabolizadores intermedios) presentan un riesgo aumentado en aproximadamente 1,5 veces, mientras que los portadores de dos alelos (malos metabolizadores) experimentan un aumento del riesgo del orden de 1,8 veces. Esta pauta también se hace extensiva a la trombosis por endoprótesis, con aumentos de aproximadamente 2,6 y 4 veces en personas portadoras de uno o dos alelos \*2, respectivamente.<sup>(8,22)</sup>

Las asociaciones genéticas del citocromo CYP2C19 con la función plaquetaria se correlacionan con la respuesta clínica al clopidogrel en un contexto de intervención coronaria percutánea (ICP). Tales observaciones constituyen la base de la actualización de la etiqueta del clopidogrel por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA), en la que se incluye información farmacogenética. A pesar de contar con una «advertencia de riesgo» en lo que respecta a su eficacia para personas portadoras de la variante genética del citocromo CYP2C19, la vigencia en la práctica de dicha advertencia parece no realizarse.<sup>(8,22)</sup>

La respuesta a la warfarina presenta importantes asociaciones genéticas con las variantes del citocromo CYP2C9, VKORC1 y del citocromo CYP4F2. Las pruebas y protocolos comerciales (por ejemplo, ver [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org)) pueden ser de utilidad en la interpretación de los genotipos. En consecuencia, se dispone de múltiples evidencias y medios que justifican y facilitan el tratamiento con warfarina, orientado en virtud del genotipo.<sup>(8)</sup>

Hasta que se realicen ensayos a gran escala que demuestren la utilidad de las pruebas de rutina, los médicos pueden optar por efectuar tales pruebas en pacientes seleccionados en los que resulten potencialmente beneficiosas para: 1) diagnosticar a los que padezcan complicaciones derivadas del tratamiento con warfarina (por ejemplo, hemorragia); 2) predecir la dosis para los que presenten riesgo alto de hemorragia (cuando se utiliza terapia triple con ácido acetilsalicílico, clopidogrel y warfarina), o comparar los efectos de nuevos anticoagulantes con respecto a los de la warfarina.<sup>(8)</sup>

La variabilidad en los requerimientos de dosificación de warfarina se ha asociado con claridad a variantes, tanto en el citocromo CYP2C9, que media la eliminación del enantiómero activo del fármaco, como en VKORC1, que forma parte del complejo de la vitamina K, en este caso la diana farmacológica.<sup>(8)</sup> En realidad estas variantes comunes

son responsables de hasta la mitad de la variabilidad en lo que respecta a los requerimientos de dosificación de la warfarina, lo que ilustra el notable efecto que los PNU comunes pueden ejercer sobre los fenotipos de respuesta farmacológica.<sup>(8, 21)</sup>

La administración a pacientes con actividad enzimática defectuosa de beta-bloqueadores metabolizados por el citocromo CYP2D6 como el metoprolol y carvedilol, produce, en ocasiones, una ralentización excesiva de la frecuencia cardíaca.<sup>(8)</sup> Los efectos beta-bloqueadores del antiarrítmico propafenona, generalmente débiles, también aumentan en pacientes con disminución de la actividad del citocromo CYP2D6.<sup>(8)</sup> Por otro lado, ciertos antidepressivos son sustratos del citocromo CYP2D6 y, para ellos, los efectos adversos cardiovasculares son más frecuentes en malos metabolizadores (MM) del citocromo CYP2D6, en tanto que la eficacia metabólica es más difícil de conseguir en metabolizadores ultrarrápidos.<sup>(8)</sup>

El riesgo de respuesta farmacológica aberrante por variantes del citocromo P 450 es mayor en personas que son homocigóticas (es decir, MM). Sin embargo, para fármacos con márgenes terapéuticos muy estrechos (como warfarina, clopidogrel), también los heterocigóticos pueden manifestar una sensibilidad farmacológica inusual.<sup>(8)</sup> El omeprazol y, probablemente, otros inhibidores de la bomba de protones bloquean el citocromo CYP2C19 y se han correlacionado con el aumento de los episodios cardiovasculares durante el tratamiento con clopidogrel.<sup>(8)</sup>

La disminución de la frecuencia cardíaca y los efectos sobre la presión arterial de los beta-bloqueadores y los beta-agonistas se ha relacionado con polimorfismos en las dianas farmacológicas, es decir, en los receptores beta-1 y beta-2. Una variante común en el gen *ADRB1*, que codifica el receptor beta-1, se ha citado como mediador de la supervivencia durante tratamientos con el beta-bloqueador bucindolol en casos de insuficiencia cardíaca.<sup>(8,14)</sup>

Las *torsades de pointes* durante la farmacoterapia y la prolongación del intervalo QT se han vinculado, asimismo, con polimorfismos no solo en el canal iónico que constituye la diana farmacológica, sino también en genes de otros canales iónicos. En un extenso estudio de genes candidatos se refirió que un PNU no sinónimo en *KCNE1*, una subunidad de la corriente de potasio de activación lenta ( $I_{Ks}$ ), confería una razón de posibilidades u OR (*odds ratio*) de, aproximadamente, 10 para el riesgo de *torsades de pointes*.<sup>(8,18)</sup> Además, este efecto adverso a veces se produce en pacientes con síndrome de QT largo congénito, clínicamente latente, lo que destaca la interrelación entre enfermedad, trasfondo genético y farmacoterapia. Los fármacos también pueden poner de manifiesto el síndrome de Brugada latente (v. [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)).<sup>(8)</sup>

El antitumoral trastuzumab solo es eficaz en pacientes con cánceres que no expresan el receptor Her2/neu. Dado que el fármaco también potencia la cardiotoxicidad relacionada con antraciclina, el tratamiento tóxico puede evitarse en pacientes negativos para dicho receptor.<sup>(8)</sup>

Los análisis de ligamiento no se han aplicado extensamente en el estudio de la farmacogenómica, debido a que no suele haber grandes grupos familiares en los que numerosos individuos exhiban respuestas extremas a los fármacos.<sup>(8)</sup>

La identificación de polimorfismos asociados con respuestas farmacológicas variables plantea la pregunta de cómo se pueden o deben usar estos datos para optimizar las dosis de fármaco, a fin de evitar el uso de medicamentos que sean ineficaces o generen reacciones adversas importantes.

En el marco de la farmacogenómica cardiovascular, el ritmo de los descubrimientos genéticos ha sobrepasado al de la obtención de evidencias que justifiquen su adopción en el ámbito clínico para muchos de los hallazgos registrados hasta la fecha. De todos modos, hasta que esta carencia de evidencias sea solventada, los médicos pueden optar por los tratamientos dirigidos a pacientes determinados, cuyos antecedentes genéticos indiquen que pueden recabar beneficio de la realización de las pruebas farmacogenéticas.

A pesar del innegable atractivo que supone el abordaje de la farmacoterapia, orientada farmacogenéticamente, los médicos que intentan adoptar pruebas genéticas para ubicar el tratamiento farmacológico se enfrentan a importantes obstáculos prácticos, como su costo económico, los niveles variables de las evidencias que avalaban la aplicación de criterios genéticos y cuestiones prácticas, dentro de las que se encuentran la rapidez y la precisión de la aplicación del resultado de una prueba genética. La propia naturaleza de la variación farmacogenética implica que los pacientes exhiban respuestas promedio a la mayor parte de los medicamentos, por lo que la realización sistemática de pruebas en cada uno de ellos, para identificar a la minoría en la que las respuestas aberrantes son más probables, resulta compleja, y parece escasamente práctica en términos de tiempo y rentabilidad, a no ser que el potencial beneficio para pacientes concretos sea importante. En la medicina cardiovascular los resultados iniciales de los ensayos clínicos realizados al respecto indican que el efecto de la genotipificación es nulo o escaso en el mantenimiento de la terapia de anticoagulación durante el tratamiento con warfarina.<sup>(8,21)</sup>

La ciencia genómica está dando ahora sus primeros pasos, por lo que las asociaciones comunicadas han de ser confirmadas y evaluadas de manera independiente en lo que respecta a su importancia clínica y a su rentabilidad, antes de que puedan o deban incorporarse a la práctica clínica.

El costo de secuenciación se ha reducido drásticamente desde que, en el año 2000, se completó el primer borrador del genoma humano, hasta el punto de que el objetivo de conseguir una secuenciación genómica por menos de 1 000 dólares será probablemente una realidad. Así, será posible desplegar estrategias farmacogenómicas preventivas como las arriba citadas, así como obtener una visión más amplia de la atención sanitaria orientada en función del genoma.

### Terapia génica

La terapia génica es una técnica en la que se emplean uno o más genes para tratar, prevenir o curar una enfermedad, basada en la transferencia de material genético a las células de un individuo. La forma más común de terapia genética incluye la inserción de un gen normal para sustituir a uno anormal. Otros tipos incluyen la reparación de un gen anormal y la alteración del grado en el que se active o se desactive un gen.<sup>(23)</sup>

En la década de los años 90 del siglo XX uno de los principales problemas en el uso de la terapia génica en la práctica clínica fue que se utilizó antes de tener un completo conocimiento de este tratamiento y provocó la muerte de algunos pacientes. La modificación de un gen somático, además de causar el efecto deseado, puede provocar otras acciones no esperadas que pueden llegar hasta poner en peligro la vida. Tampoco es previsible el efecto que pueda causar en otros sitios del organismo alejados del tejido diana; podría, por ejemplo, disminuir la proliferación muscular vascular y cardíaca, pero a la vez producir crecimiento simultáneo de células tumorales en otros tejidos. Es necesario recorrer un largo

camino experimental que demuestre la eficacia y seguridad de la terapia génica antes de llegar a su uso en humanos.<sup>(23)</sup>

Primeramente, se introduce el gen en un vector desde el exterior del organismo. Este vector es el responsable de transportar el gen a las células o tejidos que lo requieran. Los vectores que suelen emplearse son virus, capaces de introducir su material genético en la célula huésped como parte de su ciclo de replicación. También hay métodos no virales como liposomas, implantes celulares, uso de oligonucleótidos sintéticos y la creación de cromosomas humanos artificiales.<sup>(24)</sup>

En el caso de la terapia génica, como estrategia de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se han identificado distintos mecanismos fisiopatológicos, susceptibles de ser modificados por terapia génica, entre los que se encuentran la regulación de los flujos de calcio durante el proceso del acoplamiento excitación-contracción, alteraciones en la señalización intracelular y en el sistema adrenérgico, el desarrollo de apoptosis, y la angiogénesis. En la actualidad ya existen datos de ensayos clínicos en humanos que emplean algunas de estas estrategias.<sup>(23)</sup>

En los últimos años, un nuevo método de edición del genoma, la técnica CRISPR/Cas9 (del inglés *Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, así como su proteína 9 asociada Cas [CRISPR associated], en español, repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas), se ha convertido en un nuevo proyecto potencial para la terapia génica, debido a su fácil construcción de vectores, selección flexible de sitios dianas y alta eficiencia de edición de grupos de genes.

Se trata de un método de edición genómica basado en CRISPR que se fundamenta en la acción de Cas9 como nucleasa. Es capaz de cortar la molécula de ADN en sitios específicos, en base a uno o dos ARN guías específicos. Gracias a ello, puede utilizarse para corregir mutaciones, suprimir e insertar secuencias de ADN e, incluso, para inactivar genes concretos.<sup>(25)</sup> Este método ha tenido gran impacto en la investigación científica básica cardiovascular, incluidos modelos animales y modelos de células madres pluripotentes humanas, en aplicaciones terapéuticas emergentes para pacientes con enfermedades cardiovasculares, que se centran en hipercolesterolemia, amiloidosis por transtiretina y distrofia muscular de Duchenne.<sup>(26)</sup>

En términos más técnicos, los arreglos CRISPR son loci de ADN, que contienen repeticiones cortas de secuencias de bases. Al administrar la proteína Cas9 y los ARN guías apropiados a una célula, el genoma de esta puede cortarse en los lugares deseados, cuyas secuencias serán complementarias a las de los ARN guías utilizados. Esto permite la eliminación funcional de genes o la introducción de mutaciones (tras la reparación del corte realizado por la maquinaria celular de reparación del ADN) para estudiar sus efectos. Cas9 es una nucleasa, una enzima especializada en cortar ADN, con dos sitios de corte activos.<sup>(25)</sup>

El sistema CRISPR/Cas9 es parte de un sistema inmune adaptativo que los organismos procariotas desarrollaron para defenderse de la incorporación de material genético exógeno. Este sistema de inmunidad está mediado por una nucleasa específica que degrada al ADN invasor y, posteriormente, algunos fragmentos de la molécula degradada se almacenan para reconocer y eliminar secuencias similares en el futuro.

Recientemente, fue posible reprogramar este sistema para reconocer cualquier secuencia de ADN y realizar ediciones genéticas en una gran cantidad de organismos de manera altamente específica. El elemento asociado Cas contiene dos dominios clave para su actividad, un dominio de nucleasa y otro de helicasa. Se propuso que el sistema CRISPR/Cas actúa como un sistema inmune adaptativo, que emplea el ARN antisentido codificado por las secuencias espaciadoras como guía para que la nucleasa Cas reconozca como blanco a las moléculas de ADN exógeno y lo desactive mediante la introducción de cortes específicos. Actualmente, el sistema CRISPR/Cas ha impactado en diversos campos de investigación, como la medicina y la biotecnología, ya que gracias a la capacidad del sistema para introducir cortes específicos en la molécula de ADN ha sido posible adaptarlo como una poderosa herramienta para la edición genética.<sup>(26)</sup>

Actualmente, se ha utilizado la edición del genoma *in vivo* utilizando como diana al gen de la transtiretina (TTR) para tratar la amiloidosis cardíaca por transtiretina y se han logrado resultados muy alentadores en ensayos clínicos de fase 1, al dar el paso más crítico hacia la aplicación de la tecnología de edición del genoma basada en CRISPR para tratar enfermedades genéticas humanas.<sup>(26)</sup>

Las enfermedades cardiovasculares con genes causales conocidos pueden teóricamente ser tratadas con tecnología CRISPR. Sin embargo, todavía hay varios desafíos importantes. Recientemente, basado en CRISPR se demostró que la edición del genoma en embriones humanos causa alteraciones genómicas impredecibles, que incluyen reordenamientos del ADN, grandes deleciones e incluso pérdida de cromosomas específicos de alelos.<sup>(26)</sup> En la actualidad, la eficiencia de los sistemas CRISPR-Cas al sistema cardiovascular humano sigue siendo un desafío. Además, la eficacia y seguridad de cada estrategia terapéutica de edición de genes para cada enfermedad cardiovascular deben ser confirmadas mediante ensayos clínicos. Sin embargo, esta tecnología también puede traer enormes amenazas biológicas potenciales, que debe ser estrictamente controlado para evitar su abuso.

Un ejemplo de ensayo clínico basado en transferencia genética es el CUPID 2 (*Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease Phase 2b*), donde se incluyeron pacientes ambulatorios de alto riesgo con síntomas y con clase de la *New York Heart Association* II-IV de insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 0,35 o menos, debido a una enfermedad isquémica o causa no isquémica fueron asignados aleatoriamente (1:1), para recibir una infusión intracoronaria única de  $1 \times 10^{13}$ , partículas resistentes a la ADNasa de AAV1/SERCA2a (del inglés *adeno-associated virus 1/Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> -ATPase*) o placebo.

AAV1/SERCA2a no mejoró el tiempo transcurrido hasta los eventos recurrentes en comparación con el placebo (104 frente a 128 eventos; índice de riesgo 0,93, IC del 95 %: 0,53 a 1,65;  $p = 0,81$ ). No se observaron señales de seguridad. 20 (16 %) pacientes murieron en el grupo de placebo y 25 (21 %) fallecieron en el grupo AAV1/SERCA2a; 18 y 22 muertes, respectivamente, se atribuyeron a causas cardiovasculares.

CUPID 2 es el mayor estudio de transferencia genética realizado hasta el momento en pacientes con insuficiencia cardíaca. A pesar de ser prometedor, según los resultados de estudios anteriores, AAV1/SERCA2a en la dosis probada no mejoró el curso clínico de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. Aunque no se encontraron pruebas de mejores resultados con la dosis de AAV1/SERCA2a estudiado, estos hallazgos deberían

estimular más investigaciones sobre el uso de la terapia génica para tratar a los pacientes con insuficiencia cardíaca y ayudar a diseñar futuros ensayos de terapia génica.<sup>(27)</sup>

Uno de los problemas asociados es quién va a tener acceso a estas terapias. Se trata de tratamientos muy caros, un millón de dólares por paciente, por lo que solo serían accesibles a un grupo muy limitado de personas y aquellas que realmente lo necesitarían no podrían acceder a ellos. Sin embargo, parece mucho mayor el costo hospitalario y el tratamiento crónico de una persona con una insuficiencia cardíaca a lo largo de su vida. Prevenir es siempre más económico que tratar un infarto o un trasplante cardíaco. Tendría sentido especialmente utilizar esta terapia génica en aquellas personas con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, pero no en la mayoría de la población.<sup>(23,24)</sup>

## Conclusiones:

La medicina cardiovascular tiene los elementos necesarios para hacerse más personalizada a través de la transferencia a la práctica clínica de los descubrimientos relacionados con el genoma humano. La integración completa de la genómica y los registros electrónicos de salud es otra innovación crucial, que se hace necesaria para instaurar un enfoque de medicina de sistemas que realmente permita que los biomarcadores genómicos se apliquen al uso clínico.

El profesional clínico, plenamente dotado de conocimientos, recursos informáticos y medios de soporte a las decisiones clínicas destinadas a la interpretación y el uso de datos complejos, ha de ser el facilitador fundamental de la medicina personalizada y de precisión, y de la mejora de la salud pública cardiovascular. La relación entre el médico y el paciente continúa siendo la base fundamental. El enfoque molecular y genético cada vez más complejo de la respuesta a la farmacoterapia no debe cambiar esta perspectiva, sino complementarla.

## Referencias bibliográficas

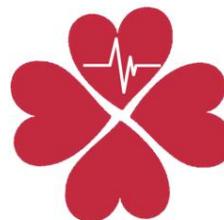
1. Libby P, Gerszten RE, Ridker PM. Biomarcadores y su uso en medicina de precisión. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL y Tomaselli GF (eds.) *Braunwald. Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular*. 11.ª edición, España: Elsevier; 2019. pp. 73-82.
2. Sethi Y, Patel N, Kaka N, Kaiwan O, Kar J, Moinuddin A, et al. Precision medicine and the future of cardiovascular diseases: A clinically oriented comprehensive review. *J Clin Med*. 2023;12(5):1799. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12051799>
3. Wang P, Guo Q, Qi Y, Hao Y, Gao Y, Zhi H, et al. LncACTdb 3.0: an updated database of experimentally supported ceRNA interactions and personalized networks contributing to precision medicine. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D183-D9. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1092>
4. Macrae CA. Medicina cardiovascular personalizada y de precisión. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL y Tomaselli GF (eds.) *Braunwald. Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular*. 11.ª edición, España: Elsevier; 2019. pp. 47-52.
5. Safdar M, Ullah M, Wahab A, Hamayun S, Ur Rehman M, Khan MA, et al. Genomic insights into heart health: Exploring the genetic basis of cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(1 Pt C):102182. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102182>
6. Duan XP, Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wang Z, Zang YS. New clinical trial design in precision medicine: discovery, development and direction. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):57. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01760-0>
7. Mahmoud M, Huang Y, Garimella K, Audano PA, Wan W, Prasad

- N, *et al.* Utility of long-read sequencing for All of Us. *Nat Commun.* 2024;29;15(1):837. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44804-3>
8. Roden DM. Farmacoterapia y medicina personalizada. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL y Tomaselli GF (eds.) Braunwald. Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular. 11.<sup>a</sup> edición, España: Elsevier; 2019. pp. 64-72.
9. Reza N, Alford RL, Belmont JW, Marston N. The expansion of genetic testing in cardiovascular medicine: Preparing the cardiology community for the changing landscape. *Curr Cardiol Rep.* 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-023-02003-4>
10. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, *et al.* Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in 19, 313 women. *JAMA.* 2010;303(7):631-7. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.119>
11. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, *et al.* Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008;40(2):189-97. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.275>
12. Rosenberg S, Elashoff MR, Beineke P, Daniels SE, Wingrove JA, Tingley WG, *et al.* Multicenter validation of the diagnostic accuracy of a blood-based gene expression test for assessing obstructive coronary artery disease in nondiabetic patients. *Ann Intern Med.* 2010;153(7):425-34. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-7-201010050-00005>
13. Voora D, Cyr DD, Lucas J, Chi JT, Dungan J, McCaffrey TA, *et al.* Aspirin exposure reveals novel genes associated with platelet function and cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(14):1267-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.073>
14. Shah AM, Myhre PL, Arthur V, Dorbala P, Rasheed H, Buckley LF, *et al.* Large-scale plasma proteomics identifies novel proteins and protein networks associated with heart failure development. *Nat Commun.* 2024;15(1):528. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44680-3>
15. Donahue MP, Marchuk DA, Rockman HA: Redefining heart failure: The utility of genomics, *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(7):1289-98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.062>
16. Asakura M, Kitakaze M: Global gene expression profiling in the failing myocardium. *Circ J.* 2009;73(9):1568-76. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0465>
17. Margulies KB, Bednarik DP, Dries DL: Genomics, transcriptional profiling, and heart failure, *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(19):1752-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.064>
18. Neves R, Bains S, Bos JM, MacIntyre C, Giudicessi JR, Ackerman MJ. Precision therapy in congenital long QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2024;34(1):39-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.06.006>
19. Trayanova NA, Prakosa A. Up digital and personal: How heart digital twins can transform heart patient care. *Heart Rhythm.* 2024;21(1):89-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.10.019>
20. Sweeney T, Quispe R, Das T, Juraschek SP, Martin SS, Michos ED. The use of blood biomarkers in precision medicine for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a review. *Expert Rev Precis Med Drug Dev.* 2021;6(4):247-58. DOI: <https://doi.org/10.1080/23808993.2021.1930531>
21. Asiimwe IG, Pirmohamed M. Drug-Drug-Gene Interactions in Cardiovascular Medicine. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022;15:879-911. DOI: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S338601>
22. Castrichini M, Luzum JA, Pereira N. Pharmacogenetics of Antiplatelet Therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2023;63:211-229. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-092701>
23. Ylä-Herttuala S, Baker AH. Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present, and Future. *Molecular Therapy* 2017 [access 29/3/2024];25(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5417840/pdf/main.pdf>
24. Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, Most P, Paneni F, Lüscher TF. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2020;41(40):3884-99. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa229>
25. Musunuru K. CRISPR and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2023;119(1):79-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaco48>
26. Li ZH, Wang J, Xu JP, Wang J, Yang X. Recent advances in CRISPR-based genome editing technology and its applications in cardiovascular research. *Mil Med Res.* 2023;10(1):12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00447-x>
27. Greenberg B, Butler J, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Desai AS, *et al.* Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1178-86. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00082-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00082-9)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Loipa Galán Martínez, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Departamento Docencia e Investigaciones. La Habana, Cuba. E-mail: [loipa@infomed.sld.cu](mailto:loipa@infomed.sld.cu)



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).