



farmacología  
Proteómica  
NUTRIGENÓMICA  
**Genómica**  
METAGENÓMICA Farmacogenómica  
PROTEÓMICA Interactómica  
Secretómica GLICÓMICA  
**Transcriptómica**  
Lipidómica GLICÓMICA  
**EPIGENÓMICA**  
Metabolómica Interactómica  
METAGENÓMICA  
Transcriptómica  
Secretómica

Informes Anticipando  
**CIENCIAS ÓMICAS**





## Informe Anticipando coordinado por:

### **Alberto Orfao**

*Profesor Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, Investigador del Centro de Investigación del Cáncer, Coordinador de la Unidad de Investigación Consolidada de Citómica, Director Científico del Banco Nacional de ADN Carlos III y de la Red de Biobancos de Castilla y León.*



## Expertos colaboradores:

### **Javier Benítez**

*Jefe del Programa de Genética del Cáncer Humano del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y Director del Centro Español de Genotipado (CEGEN).*

### **Fernando Corrales**

*Investigador Científico en el Laboratorio de Proteómica Funcional del Centro Nacional de Biotecnología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).*

### **Iñaki Martín-Subero**

*Investigador ICREA y coordinador del grupo de Epigenómica Biomédica del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) de Barcelona.*

### **José María Ordovás**

*Profesor y Director de Nutrición y Genómica en la Tufts University de Boston e Investigador Senior del IMDEA Alimentación de Madrid. Pionero en Nutrigenómica y Nutrición Personalizada.*



## Comité Asesor Observatorio de Tendencias de Medicina Personalizada de Precisión:

### **Joaquín Arenas**

*Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12).*

### **Ángel Carracedo**

*Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).*

### **Pablo Lapunzina**

*Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz y Director científico del CIBERER.*

# Contenidos

<b>PRESENTACIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
La visión holística de las ciencias ómicas .....	10
Las distintas ciencias ómicas .....	11
<b>APLICACIONES DE LAS CIENCIAS ÓMICAS .....</b>	<b>14</b>
Aplicaciones actuales de las ciencias ómicas .....	14
• Enfermedades cardiovasculares .....	15
• Cáncer .....	15
• Enfermedades del sistema inmune y enfermedades infecciosas.....	17
• Enfermedades neurológicas .....	17
• Enfermedades metabólicas y nutrición .....	18
• Enfermedades raras .....	18
• Envejecimiento saludable .....	19
El papel de las ciencias ómicas en la medicina del futuro.....	19
• Integración de los datos ómicos.....	19
• Medicina de Población.....	20
<b>RETOS.....</b>	<b>21</b>
Retos tecnológicos .....	21
Retos relacionados con el análisis e interpretación de los datos ómicos .....	22
Retos para la traslación a la práctica clínica .....	23
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>27</b>



farmacogenómica  
Proteómica  
NUTRIGENÓMICA

**Genómica**

METAGENÓMICA Farmacogenómica  
**PROTEÓMICA** Interactómica  
Secretómica GLICÓMICA

**Transcriptómica**

Lipidómica GLICÓMICA

**EPIGENÓMICA**

Metabolómica Interactómica  
METAGENÓMICA

**METAGENÓMICA**

Transcriptómica  
Secretómica



# PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias de Medicina Personalizada de Precisión (MPP) promovido por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común del conocimiento, así como a la difusión de los avances que se producen en la evolución de la MPP para colaborar a traer al presente la medicina del futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el **Dr. Ángel Carracedo**, el **Dr. Joaquín Arenas** y el **Dr. Pablo Lapunzina**. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre las ciencias ómicas en la era de la MPP está coordinado por el **Dr. Alberto Orfao** y en su elaboración han participado como expertos el **Dr. Javier Benítez**, el **Dr. Fernando Corrales**, el **Dr. Iñaki Martín-Subero** y el **Dr. Jose María Ordovás**.

El **Dr. Alberto Orfao** es Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca, donde dirige la unidad de investigación consolidada (UIC) Citómica y el grupo de investigación sobre sistema inmune y cáncer del Instituto Mixto (Universidad de Salamanca/CSIC) de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC) ubicado en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC) de la Universidad de Salamanca, y que forma parte también del Instituto de Investigación Biosanitaria de Salamanca (IBSAL). Desde 2004 es además director científico del Banco Nacional de ADN Carlos III, cargo que compagina con la dirección científica de la Red de Bancos de Tumores de Castilla y León. En la actualidad, es coordinador de los consorcios IDIAL-NET y ECRIN-M3, co-coordinador del consorcio europeo EuroFlow, miembro fundador (y del comité de dirección) de la European Scientific Foundation

for Laboratory Hemato-Oncology (ESLHO), y ha participado de forma activa en el consorcio 1000 Genomes. Su actividad investigadora se centra de forma preferente en campo de las etapas iniciales de desarrollo de las leucemias y linfomas y el papel del sistema inmune en la progresión y control de la enfermedad.

El **Dr. Javier Benítez** trabajó hasta el año 2000 como coordinador del Servicio de Genética de la Fundación Jiménez Díaz (Madrid), en el área de la Genética Clínica y Oncogenética. Desde el 2000 hasta la actualidad es Director del Programa de Genética del Cáncer Humano en el CNIO, centrado especialmente en el estudio de los genes responsables del cáncer de mama y ovario hereditarios, y en la identificación de genes responsables de familias con cánceres raros utilizando técnicas de secuenciación masiva del exoma. Desde el año 2004 es Director del nodo de genotipado de Madrid, del Centro Nacional de Genotipado (CEGEN), centrado en la búsqueda de genes de susceptibilidad al desarrollo de enfermedades genéticas comunes y de cánceres esporádicos, especialmente cáncer de mama.

El **Dr. Fernando Corrales**, Catedrático del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, realizó su labor investigadora en el Centro de Investigación Médica Aplicada de la Universidad de Navarra (CIMA) como Investigador Senior del Programa de Hepatología. Además, creó y dirigió la Unidad de Genómica, Proteómica y Bioinformática. En 2017 se incorporó al Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del CSIC como Investigador Científico, donde dirige el Laboratorio de Proteómica Funcional. Actualmente, su investigación se centra en el estudio de los mecanismos moleculares implicados en la progresión de enfermedades hepáticas y detección de biomarcadores mediante la utilización de proteómica de alto rendimiento, el desarrollo de nuevas tecnologías en el área de la proteómica y la

aplicación de técnicas de proteómica dirigida (Monitorización Selectiva de Iones) en el desarrollo de métodos de diagnóstico, así como las aplicaciones de la biología de sistemas en investigación biomédica.

El **Dr. Iñaki Martín-Subero** forma parte del grupo de investigación del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) que se centra en el estudio del epigenoma de las leucemias y los linfomas para comprender mejor su origen, desarrollo y comportamiento clínico. Durante los últimos años, han publicado los primeros epigenomas completos de varias neoplasias linfoides, los cuales han sido publicados en las revistas internacionales más prestigiosas, como Nature, Nature Genetics, Nature Medicine o Cancer Cell. Es miembro de iniciativas ómicas a nivel internacional como el International Human Epigenome Consortium, el International Cancer Genome Consortium y el Human Cell Atlas.

El **Dr. José María Ordovás** es Catedrático de Nutrición, pionero en Nutrigenómica y Nutrición Personalizada y uno de los mayores especialistas a nivel mundial en este campo. Es profesor y director del Laboratorio de Nutrición y Genética del USDA-HNRCA de la Universidad de Tufts (Boston, Estados Unidos) e Investigador Senior del Instituto Madrileño de Estudios Avanzados (IMDEA) de Alimentación. El interés científico del Dr. Ordovás se centra en el estudio de los factores genéticos que predisponen a las enfermedades cardiovasculares y la obesidad, y su interacción con los factores ambientales, especialmente la dieta. En este sentido, se le considera uno de los expertos mundiales más distinguidos en interacciones entre los genes y la dieta relacionadas con rasgos cardiovasculares. A lo largo de su carrera, el Dr. Ordovás ha recibido múltiples honores por sus logros científicos. Obtuvo un título honorífico en Medicina de la Universidad de Córdoba en España y es miembro de las Reales Academias de Ciencias, Medicina, Nutrición y Farmacia.



# RESUMEN EJECUTIVO

Los esfuerzos por **comprender el funcionamiento del cuerpo humano** se remontan a los inicios de la Medicina de la mano de Hipócrates. Aunque desde entonces han ocurrido múltiples e importantes avances, es a mediados del siglo XX cuando se produce un **cambio fundamental en la concepción y la capacidad de entender el funcionamiento de los organismos vivos** con la irrupción de la **biología molecular** y el desarrollo de las **herramientas que permitían estudiar sus diferentes y complejos niveles** mediante la generación de gran cantidad de información en un corto periodo de tiempo: las **ciencias ómicas**.

Con el descifrado del genoma humano a finales del siglo XX, se ha comprobado que, a pesar del papel central de la información genética, por sí sola no permite explicar la complejidad biológica del organismo humano, poniendo de manifiesto la **necesidad de disponer de información sobre los otros niveles moleculares** (ARN, proteínas, metabolitos, etc.) y **las interacciones entre ellos**.

A través de las diferentes tecnologías de las que se sirven las ciencias ómicas es posible **analizar el gran número de moléculas presentes en una única muestra, generando grandes cantidades de información muy relevante en muy poco tiempo**. Esta característica de las tecnologías ómicas ha tenido y está teniendo gran repercusión en el campo de la investigación, al suponer un **cambio importante del método científico clásico** (en el que primero se formulaba una hipótesis y luego se buscaban los datos que la soportasen o la refutasen), al permitir obtener primero los datos sobre los que posteriormente se levantan teorías basadas en las evidencias generadas.

Desde el punto de vista clínico, estas tecnologías han **permitido conocer aspectos fisiológicos y patológicos**

**novedosos desde múltiples ángulos** distintos. De momento, se ha avanzado en la aplicación de los conocimientos generados por las tecnologías y las ciencias ómicas en múltiples enfermedades de un gran abanico de áreas de interés para el desarrollo de la Medicina Personalizada de Precisión. Así se han desarrollado y aplicado nuevas herramientas en el **diagnóstico y monitorización de enfermedades** basados en tests genéticos, el **diseño de programas de prevención y detección temprana de patologías** basados en biomarcadores sanguíneos, la **monitorización personalizada del tratamiento**, el **desarrollo de herramientas para una cirugía de precisión basados en metabolómica** o el **establecimiento de nuevas estrategias dirigidas a lograr un envejecimiento saludable**.

Sin embargo, a pesar del amplio recorrido de algunas de estas **ciencias ómicas**, como aquellas que se encuentran más **“establecidas”** (la **genómica**, la **proteómica**, la **transcriptómica**, la **metabolómica** o la **epigenómica**), ninguna de ellas por sí sola permite capturar la complejidad biológica derivada de la relación que existe entre los diferentes niveles moleculares, en las células individuales, de los tejidos y del organismo en su conjunto, siendo previsible que, en el futuro, la combinación del conocimiento derivado de las diferentes ciencias ómicas permita **alcanzar una visión holística y detallada del individuo desde el punto de vista molecular**.

Por lo tanto, **en la medida que se avance en la integración de los conocimientos derivados de las diferentes ciencias ómicas**, se explote el potencial de estas tecnologías y se trasladen los resultados a la práctica clínica, las ciencias ómicas **van a permitir aproximarnos a una medicina cada vez más personalizada basada en las características individuales de cada paciente**.



farmacogenómica  
Proteómica  
NUTRIGENÓMICA  
**Genómica**  
METAGENÓMICA Farmacogenómica  
PROTEÓMICA Interactómica  
Secretómica GLICÓMICA  
**Transcriptómica**  
Lipidómica GLICÓMICA  
**EPIGENÓMICA**  
Metabolómica Interactómica  
METAGENÓMICA  
Transcriptómica  
Secretómica

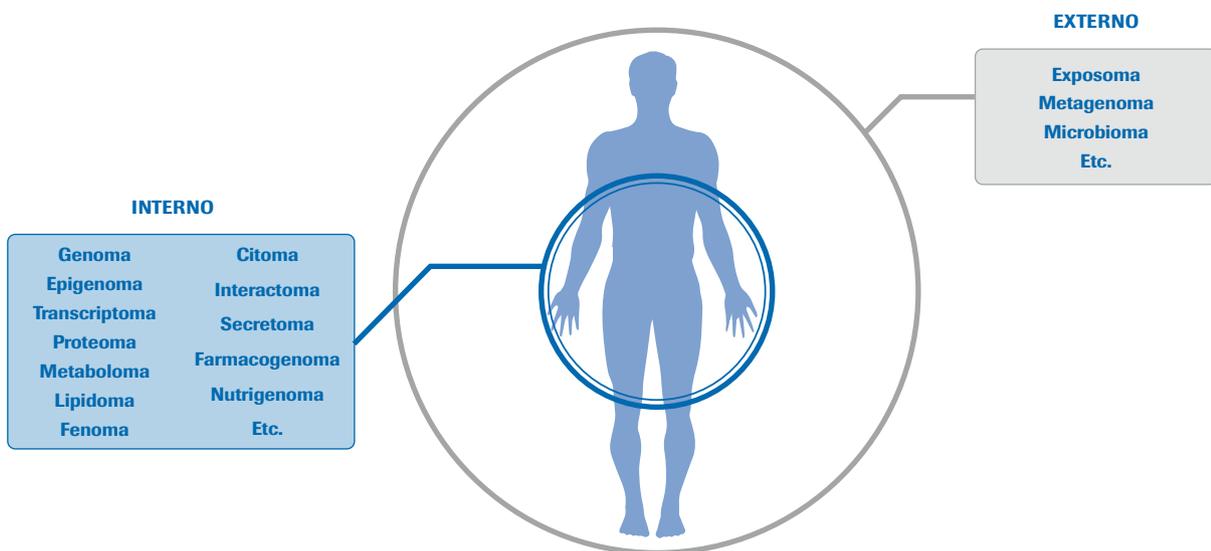


# INTRODUCCIÓN

Durante la segunda mitad del siglo XX, y especialmente al final del mismo, se desarrollaron tecnologías basadas en el progreso de la biología molecular, que presentan un enorme potencial en el campo de la salud. En su desarrollo, estas tecnologías se fueron agrupando entorno a lo que hoy se conoce de manera global como **ciencias ómicas** y que hacen referencia al conocimiento derivado de la aplicación de **un conjunto de tecnologías que**

posibilitan el estudio a nivel molecular de los distintos elementos que integran los sistemas biológicos (células, tejidos, individuos) en toda su complejidad, incluyendo el resultado de las interacciones y relaciones que se producen entre los componentes internos del individuo y los elementos externos al mismo con los que interactúa (Figura 1).

Figura 1. Elementos internos del individuo y factores externos al mismo que pueden ser estudiados por las ciencias ómicas.

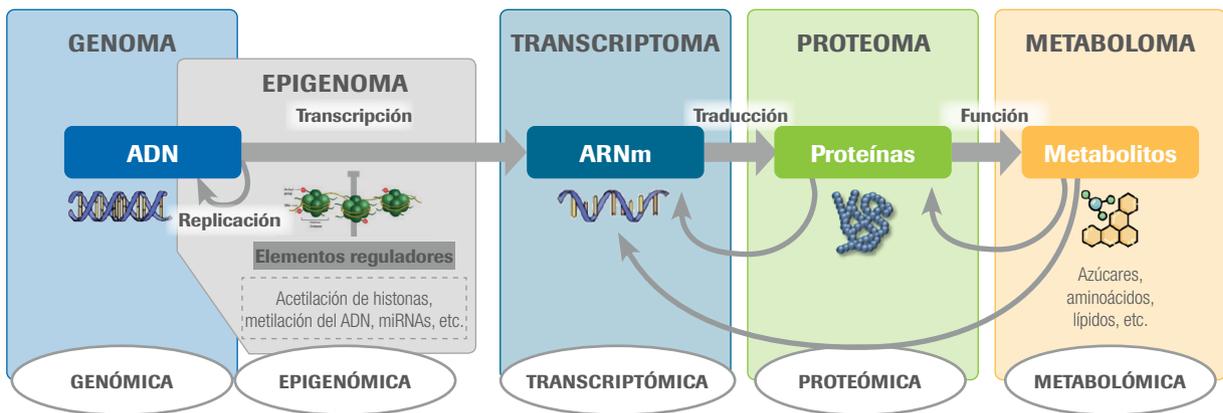


En su conjunto, las ciencias ómicas permiten obtener una **perspectiva holística del individuo a través de una visión detallada del funcionamiento de sus células y de la influencia del ambiente que las rodea**. Además, las tecnologías de las que se sirven las ciencias ómicas, “tecnologías ómicas” en adelante, se caracterizan por ser de alto rendimiento, es decir, que generan grandes cantidades (masivas) de datos (también denominado *big data*) en un solo experimento realizado a partir de una única muestra.<sup>1</sup> En el **campo de la salud** las tecnologías ómicas permiten, no solo **caracterizar los comportamientos de las células, tejidos y órganos a nivel molecular, profundizando en la comprensión integral tanto de las enfermedades como de los estados de salud**, sino que además, a través de **estrategias basadas en su uso**, ayudan en el **diagnóstico temprano y no invasivo** de las enfermedades, en la **elección del mejor tratamiento** y en el planteamiento de **nuevas estrategias de intervención preventiva**, contribuyendo a establecer las bases para la aplicación de la hoy conocida como Medicina Personalizada de Precisión.

## LA VISIÓN HOLÍSTICA DE LAS CIENCIAS ÓMICAS

Tradicionalmente, los distintos niveles moleculares frente a los que van dirigidas cada una de las tecnologías ómicas, se han estudiado aplicando una visión reduccionista y de manera independiente a la hora de abordar las enfermedades,<sup>2</sup> permitiéndonos alcanzar el conocimiento médico y científico actual.<sup>3</sup> Sin embargo, aunque **cada una de las ciencias ómicas**, de manera aislada, ofrece mucha información, **individualmente no pueden capturar toda la complejidad biológica<sup>4</sup> derivada de las relaciones entre los distintos niveles moleculares** (Figura 2).

Figura 2. El dogma de la biología molecular y su relación con las ciencias ómicas.



El dogma central de la biología molecular estipula que la información genética contenida en la secuencia del ADN se transcribe en ARN mensajero (ARNm) y ARN no codificante. El ARNm se convierte en proteínas, por un proceso denominado traducción. Las proteínas son las efectoras de las “órdenes” codificadas por los genes. Esto quiere decir que son las que llevan a cabo las funciones celulares, mediante las que generan o consumen distintos metabolitos. Pero estos metabolitos y las propias proteínas, junto al ARN no codificante y los microARNs, terminan interviniendo en la regulación de estos procesos, formando un sistema de interacciones altamente complejo, simplificado en esta imagen. Un ejemplo de esta regulación cruzada es la regulación de la expresión génica por elementos epigenéticos, como son la modificación de histonas (proteínas que ayudan formar los cromosomas, las formas compactas del ADN), la metilación del ADN o los miRNAs. En esta imagen se intenta mostrar gráficamente qué aspecto molecular engloba cada una de las ciencias ómicas “establecidas” en relación con los elementos internos del individuo.



A esta compleja realidad molecular, se suma el hecho de que **los niveles moleculares no sólo se relacionan entre sí, sino que también se relacionan con el medio que les rodea**. En consecuencia, **se ven afectados por factores externos** como el **exposoma**<sup>3</sup> (conjunto de factores “no genéticos” que contribuyen al fenotipo de un individuo, como los niveles de contaminación a los que está expuesto, la dieta o el consumo de tabaco),<sup>5</sup> o el **microbioma** (la población global de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano). Por lo tanto, **analizar la información** derivada de las ciencias ómicas **de manera global permite una mejor comprensión de la fisiopatología y la contextualización de las enfermedades, para una mejor prevención, diagnóstico e instauración del tratamiento adecuado, basado en las diferencias interindividuales**.<sup>6,7</sup>

Por un lado, los **enfoques basados en la biología de sistemas** se aplican a las ciencias ómicas con el objetivo de obtener una **visión integrada y holística de las mismas**<sup>8</sup> de manera que ayuden a comprender el comportamiento de las entidades biológicas en su conjunto, ofreciendo con ello, la posibilidad de predecir dicho comportamiento (para ampliar información ver el Informe Anticipando sobre Biología de Sistemas<sup>a</sup>). Por otro lado, el **desarrollo de herramientas de análisis de datos basadas en técnicas de inteligencia artificial** permite un **análisis conjunto de la gran cantidad de datos** generados por las ciencias ómicas, con el fin de poder establecer relaciones estadísticamente significativas entre perfiles moleculares y estados de salud o enfermedad,<sup>7</sup> aunque la interpretación de los resultados de dicho análisis sigue siendo un reto. **Gracias al desarrollo paralelo de estos enfoques y herramientas, en los últimos años se están produciendo grandes avances en el camino hacia la integración completa de las ciencias ómicas**.

## LAS DISTINTAS CIENCIAS ÓMICAS

Existen tantas ciencias ómicas como elementos biológicos o moleculares susceptibles de ser estudiados por estas tecnologías y, en general, se nombran añadiendo el sufijo “-ómica” al conjunto de moléculas y elementos estudiados.

Gracias a los avances en biotecnología, la investigación biomédica ha podido dar respuesta de manera

eficiente a preguntas biológicas importantes en diferentes niveles ómicos, algunos de los cuales han surgido y se han desarrollado de forma muy reciente. En este sentido, a lo largo de este documento se tratarán las ciencias ómicas “establecidas”, haciendo referencia a aquellas con una trayectoria consolidada, como la genómica, la transcriptómica, la epigenómica, la proteómica y la metabolómica. Sin embargo, cabe destacar que, de la mano de una mayor capacidad para estudiar distintos niveles moleculares y las relaciones existentes entre ellos, se ha ido ampliando la lista de ciencias ómicas, existiendo, actualmente grupos de investigación centrados en estas nuevas áreas de conocimiento, que en adelante se considerarán como ciencias ómicas “emergentes”, incluyendo la nutrigenómica, la exposómica, la lipidómica o la citómica (Tabla 1).

A continuación, debido a su grado de desarrollo e impacto biomédico, se describen con más detalle las denominadas ciencias ómicas establecidas.

### GENÓMICA

Es la ciencia que estudia el genoma, es decir, el **conjunto de secuencias de ADN que hay en un organismo**.<sup>9</sup>

Se distinguen dos ramas principales dentro de la genómica:

- La **genómica estructural** orientada a la caracterización y localización de las secuencias que conforman el ADN, permitiendo de esta manera la obtención de mapas genéticos de los organismos.<sup>10</sup>
- La **genómica funcional** orientada a asignar las funciones correspondientes a los genes identificados, así como a las secuencias funcionales de ADN que no codifican para proteínas, con el fin de comprender el funcionamiento del genoma en su conjunto a través de los patrones de expresión.

### TRANSCRIPTÓMICA

Es la ciencia que estudia el **patrón de expresión génica en un organismo o en células específicas bajo circunstancias concretas**, es decir, el **conjunto de todos los ARN mensajeros (ARNm) y ARNs no codificantes, tanto a nivel cuantitativo como cualitativo**,<sup>11,12</sup>

<sup>a</sup> <https://www.institutoaroche.es/observatorio/biologiadestistemas>

Tabla 1. Listado de diferentes ómicas “establecidas” y “emergentes”.

CIENCIA ÓMICA	DEFINICIÓN
<b>Genómica</b>	Estudio del conjunto del material genético presente en un organismo.
<b>Farmacogenómica</b>	Estudio de los genes que afectan a la respuesta de una persona a determinados fármacos.
<b>Nutrigenómica</b>	Estudio de la interacción entre genes y nutrientes.
<b>Transcriptómica</b>	Estudio de los perfiles de expresión de los ARN mensajeros, los microARNs y otros ARN no codificantes.
<b>Epigenómica</b>	Estudio de los elementos que controlan la expresión génica sin modificar la secuencia de nucleótidos del ADN.
<b>Proteómica</b>	Estudio del set completo de proteínas expresadas en un organismo en un tiempo determinado y particular de cada tipo celular o tisular.
<b>Metabolómica</b>	Identificación y cuantificación de productos metabólicos de pequeño tamaño (metabolitos) de un sistema biológico (célula, tejido, fluido biológico u órgano).
<b>Lipidómica</b>	Estudio de la estructura y función del conjunto de moléculas lipídicas en una célula u organismo, así como de sus interacciones con otros lípidos, proteínas o metabolitos.
<b>Secretómica</b>	Estudio de las moléculas orgánicas y compuestos inorgánicos secretados por las células, tejidos u órganos.
<b>Interactómica</b>	Estudio de las interacciones moleculares en un sistema biológico.
<b>Citómica</b>	Estudio de la colección de procesos celulares complejos y dinámicos subyacentes a los procesos fisiológicos, así como de la diversidad funcional y estructural de conjunto de células de un organismo.
<b>Fenómica</b>	Estudio del conjunto de los fenotipos (descripciones físicas) expresados por una célula, resultado de la interacción del genotipo y el ambiente.
<b>Exposómica</b>	Estudio del conjunto de factores ambientales a los que se expone una persona a lo largo de su vida.
<b>Metagenómica</b>	Estudio del conjunto de microorganismo de una muestra ambiental para proporcionar información de la diversidad ecológica de un ambiente determinado.
<b>Microbiómica</b>	Estudio del material genético de los microorganismos en un nicho específico, como el tracto gastrointestinal, la cavidad bucal o la piel.

ofreciendo información de gran interés, pero muy variable a lo largo del tiempo, ya que muestra qué genes se están expresando en un momento dado, en una célula, un tejido o un organismo.<sup>8</sup>

## PROTEÓMICA

Es la ciencia que estudia el **conjunto de todas las proteínas con sus isoformas y modificaciones**

**post-traduccionales** (PTM, por sus siglas en inglés) **expresadas en una célula, tejido u órgano** concreto en un momento dado, bajo determinadas condiciones y en una localización específica. Dado que las proteínas median las actividades bioquímicas de la célula, éstas integran un **nivel molecular extremadamente relevante**. Sin embargo, a la vez constituyen un **repertorio de moléculas muy complejo**, variable en el tiempo y dependiente de señales externas a las que responden. Además, aunque a nivel genético el número de proteínas codificadas ya es



relativamente extenso, su diversidad se ve ampliada de forma significativa a nivel proteómico debido a la existencia de variantes alélicas, la multitud de isoformas generadas mediante mecanismos de *splicing*<sup>b</sup>, y de PTM, entre otros mecanismos.<sup>13</sup> Debido a esta diversidad, el proteoma puede estudiarse desde distintas perspectivas, que incluyen:

- La **proteómica de expresión**, que estudia de manera cualitativa y cuantitativa la expresión de proteínas, en términos de su abundancia relativa o de sus PTM, con el objetivo de detectar variaciones entre muestras que difieren en el tipo de proteínas expresadas y/o la cantidad en la que se expresa alguna de ellas;<sup>14</sup>
- La **proteómica estructural**, dirigida a la caracterización de la estructura tridimensional de las proteínas;<sup>15</sup> y
- La **proteómica funcional**, centrada en el estudio de la localización y distribución subcelular de proteínas y de las interacciones que existen entre ellas y/o con otras moléculas, con el fin de determinar su función.

## METABOLÓMICA

La metabolómica es la ciencia que estudia el **conjunto completo (y dinámico) de los metabolitos**<sup>c</sup> (intermedios metabólicos, hormonas y metabolitos secundarios) que se encuentran en un momento determinado en una célula, tejido u órgano tras ser **sintetizados de novo** o **ser incorporados del exterior**. Entre los metabolitos estudiados se incluyen desde, por ejemplo, el oxígeno, los aminoácidos esenciales o las vitaminas.

Dentro de la metabolómica cabe destacar por su relevancia en algunas enfermedades la **lipidómica**.<sup>16</sup>

- La **lipidómica** es una rama de la metabolómica que se encarga de la caracterización molecular y funcional de los lípidos de un sistema biológico<sup>16</sup> La aplicación con más potencial de esta ciencia es la **identificación de marcadores biológicos** tanto **de procesos patogénicos** como **de respuestas farmacológicas** a distintas estrategias terapéuticas.<sup>17</sup>

## EPIGENÓMICA

Es la ciencia que estudia el **conjunto de modificaciones reversibles del ADN o de las proteínas asociadas al ADN (como las histonas) que actúan como elementos funcionales de regulación de la expresión génica de una célula sin alterar la secuencia de su ADN**.<sup>12</sup> Se trata de modificaciones como la metilación de la secuencia de ADN, la acetilación de histonas o la expresión de microARNs (miRNAs), entre otras, que establecen qué se transcribe y qué no y, por tanto, el destino de la célula. La edad celular o la impronta genética<sup>d</sup> son algunos ejemplos de los fenómenos determinados por las marcas epigenéticas.

## CITÓMICA

La citómica, también conocida como citometría de sistemas complejos, es la ciencia que estudia los **tipos de células individuales que forman los citomas**<sup>e</sup>, y que **permite acceder a múltiples características, fenotípicas y bioquímicas de estos sistemas**. El análisis citómico, que se sirve de técnicas bioinformáticas, **ayuda a comprender las funciones y la arquitectura molecular de los sistemas celulares**, ofreciendo una gran cantidad de **información sobre el fenotipo y los procesos bioquímicos que ocurren a nivel de células individuales**.<sup>18</sup>

<sup>b</sup> Proceso de modificación de los transcritos de pre-ARNm en el que se eliminan las regiones no codificantes.<sup>82</sup> <sup>c</sup> Sustancias de bajo peso molecular originadas como resultado de los procesos metabólicos. <sup>d</sup> La impronta genética son las marcas epigenéticas (por ejemplo, patrones de metilación del DNA) que determinan el origen paterno o materno de un cromosoma en la descendencia, con un papel muy relevante a la hora de determinar qué genes se expresan y en qué niveles lo hacen. <sup>e</sup> Conjunto heterogéneo y complejo de células que componen un sistema, un órgano o un tejido, y sus procesos asociados.



# APLICACIONES DE LAS CIENCIAS ÓMICAS

## APLICACIONES ACTUALES DE LAS CIENCIAS ÓMICAS

Como se ha señalado anteriormente, las ciencias ómicas juegan un papel muy relevante en el desarrollo de la Medicina Personalizada de Precisión. Sin embargo, **el nivel de traslación a la práctica clínica de estas tecnologías es aún bajo en relación con su gran potencial para revolucionar la medicina del futuro, con la excepción de la genómica**, debido a su mayor trayectoria y desarrollo respecto al resto de ciencias ómicas.

Como resultado de la aplicación de estas tecnologías en investigación, se está generando una gran cantidad de datos que progresivamente permiten asociar alteraciones y modificaciones moleculares concretas con un número creciente de enfermedades. A su vez, el conocimiento extraído de esta información, contribuye a mejorar la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento, de forma individualizada para cada paciente. A continuación, se abordan las aplicaciones de las diferentes ciencias ómicas en algunas de las áreas donde hasta el momento, han tenido mayor impacto.

Figura 3. Principales aplicaciones de las ciencias ómicas en las áreas de mayor impacto de la medicina.





## ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares se consideran una de las áreas médicas que resultan más beneficiadas por el avance de las ciencias ómicas. En concreto, en el ámbito de la **genómica**, la aplicación de técnicas de secuenciación masiva y los estudios de asociación de genomas completos (GWAS, por sus siglas en inglés), que permiten **detectar variantes genéticas relacionadas con enfermedades** previamente desconocidas, han permitido poner de manifiesto la base genética de múltiples enfermedades cardiovasculares (ECV). Así, actualmente, se estima que alrededor de 400 genes están implicados en el desarrollo de ECV. Concretamente, en el caso de la enfermedad de las arterias coronarias, existen hasta 150 *loci* genéticos asociados.<sup>19</sup> Estos descubrimientos permitirán **diseñar programas de identificación de individuos de riesgo, y establecer sistemas de prevención y diagnóstico precoz** de este tipo de patologías.<sup>20</sup> Un ejemplo de los esfuerzos dirigidos a identificar variantes genéticas relacionadas con ECV lo encontramos en la muerte súbita. Esta patología, que en el caso de los adultos mayores de 45 años suele deberse a enfermedades de las arterias coronarias, en pacientes pediátricos y adultos jóvenes ocurre por desórdenes cardiacos raros hereditarios.<sup>21</sup>

Otro ejemplo de la aplicación de las ciencias ómicas a las ECV está relacionado con los esfuerzos dirigidos a la detección de la preeclampsia, un síndrome del tercer trimestre de la gestación, en el que la embarazada sufre una hipertensión arterial crónica. Se trata de la patología más frecuente durante la gestación cuya detección de manera temprana es clave, ya que en los casos graves, puede verse comprometida la vida tanto de la madre como del feto. Más recientemente se han identificado pequeñas moléculas circulantes de ARN no codificante (en inglés, circulating sncRNA), cuya presencia en el plasma materno durante el primer trimestre del embarazo, se ha relacionado con el desarrollo de preeclampsia, constituyendo así una herramienta de diagnóstico temprano y minimamente invasivo, que al aplicarse en la práctica asistencial, podría contribuir a reducir el riesgo de muerte, y otras complicaciones, que afectan tanto a la madre como al feto.<sup>22</sup>

Otro foco de los estudios que emplean tecnologías ómicas en las ECV ha sido la metabolómica, y en concreto, la **lipidómica**, dada la **relación del consumo de grasas con la hipertensión**, factor determinante en el desarrollo de este grupo de enfermedades.<sup>17</sup>

Desde hace años se ha identificado la existencia de numerosas interacciones de tipo genómico-ambiental que

asocian determinados hábitos y estilos de vida con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, como el consumo de tabaco, la actividad física, la dieta o incluso el contexto social.<sup>23</sup> Un ejemplo de ello, son los diferentes estudios **nutrigenómicos** observacionales que han descrito la existencia de **interacciones concretas entre genes y la dieta que están implicadas en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares**, como la hipertensión o la diabetes mellitus. Este hecho es de gran importancia para la práctica clínica, puesto que con la detección de variantes genéticas, el profesional sanitario podría proceder al **diseño de una dieta adecuada para cada paciente**, disminuyendo su riesgo a desarrollar estas enfermedades.<sup>23</sup> De hecho, actualmente se está trabajando en el **desarrollo de tests de predicción genética de riesgo cardiovascular**. En este sentido, los estudios de secuenciación masiva del exoma y del genoma completo han identificado algunas mutaciones que pueden afectar al riesgo de sufrir un infarto de miocardio, como mutaciones en los genes *LDLR* o *APOA5*,<sup>23</sup> relacionados con la ingesta de grasas, al estar implicados en la absorción de colesterol y en el transporte de lípidos en la sangre, respectivamente.

Por otro lado, de cara a poder realizar un diagnóstico y una estratificación pronóstica más eficiente de los pacientes que sufren estas enfermedades, se están empleando técnicas de estudio **epigenómico** para la definición de perfiles de metilación y patrones de expresión de miRNAs,<sup>24</sup> mRNAs y/o proteínas que sirvan como biomarcadores<sup>23,25</sup> relacionados con enfermedades cardiovasculares. Estos **biomarcadores epigenómicos** tienen, al igual que los marcadores genómicos, un **gran potencial** de cara a su traslación e implantación en la práctica clínica, debido a su **accesibilidad y a la sencillez de la metodología necesaria para su estudio**.<sup>25</sup>

## CÁNCER

Tradicionalmente otra de las áreas que más se han beneficiado de la aplicación de las ciencias ómicas ha sido la investigación del cáncer, tanto para elucidar los mecanismos subyacentes de la patología, como para la detección precoz, el diagnóstico, la estratificación pronóstica y el tratamiento de distintos tipos de cáncer.<sup>26</sup> Sin embargo, cabe esperar que el avance de las tecnologías ómicas, contribuya a que se acelere el cambio ya evidente en el abordaje de esta patología.

En concreto, en el campo de la **genómica**, las **tecnologías de secuenciación masiva o Next-generation sequencing** (NGS) se están empleando para **conocer el perfil genómico de los tumores,<sup>27</sup> su diagnóstico, estratificación pronóstica, la selección del tratamiento más adecuado y su monitorización, y para determinar la predisposición a padecer ciertos tipos de cáncer**, mediante la identificación de mutaciones y variantes genéticas relacionadas con determinados tipos de cáncer. Un ejemplo clásico de cómo las tecnologías de secuenciación contribuyen al diagnóstico de las enfermedades oncológicas es la secuenciación de los genes BRCA1 y BRCA2, asociados con la predisposición a padecer cáncer de mama y de ovario hereditario.<sup>28</sup> La aplicación de técnicas de **secuenciación de exomas completos** (WES por sus siglas en inglés) también ha permitido **asociar variantes genéticas a formas familiares de cáncer**, como es el caso de los tumores cardíacos.<sup>29</sup> Por otro lado, además del empleo generalizado de paneles de genes para la detección de variantes genéticas somáticas clínicamente relevantes,<sup>27</sup> estas tecnologías se pueden aplicar (y se están aplicando) al **desarrollo de terapias dirigidas frente a genes que codifican proteínas que puedan servir como dianas terapéuticas de fármacos.**<sup>30</sup>

En el futuro, la **genómica** permitirá estratificar a los individuos en base al riesgo a padecer determinadas enfermedades oncológicas. Además, ayudará a predecir el curso de la enfermedad, ya que existen **marcadores genéticos con valor pronóstico**, como es el caso de la mutación en el gen EGFR en pacientes con cáncer de pulmón.<sup>30,31</sup>

En este sentido, la **proteómica** y la **citómica** han demostrado también tener un gran potencial en cuanto a la **detección de biomarcadores** que puedan servir **para el diagnóstico precoz y la estratificación pronóstica de pacientes** en este campo, como es el caso de los afectados por cáncer de próstata<sup>32</sup> o los sujetos que se encuentran en estadios preleucémicos. Gracias a estas ómicas se pueden diferenciar tejidos y células normales, de tejidos y células de tumores no-agresivos, agresivos y metastásicos, mediante el análisis de los patrones de expresión de glicoproteínas de superficie, del citoplasma y del núcleo celular en muestras de biopsia de distintos tejidos, de sangre y de otros líquidos corporales de los pacientes.<sup>33</sup>

Actualmente, la tendencia en investigación está dirigida a la **detección de biomarcadores** que en la medida

de lo posible puedan ser detectados mediante **procedimientos mínimamente invasivos**. De hecho, numerosos esfuerzos están dirigidos al estudio de la composición y los niveles de RNAs o ADN libre y de células circulantes, que pueden estar relacionados con **la presencia de ciertos tipos de cáncer y, posiblemente, con el riesgo a padecerlos**. El objetivo final es poder detectar la presencia de células malignas y/o de sus productos con un simple análisis de sangre. Pero la detección de estas moléculas de ADN, ARN y proteínas presentes en sangre, así como la identificación de células tumorales circulantes no solo sirven como biomarcadores diagnósticos, sino que además son de gran utilidad para la **monitorización de la respuesta al tratamiento** o la **detección precoz de recaídas.**<sup>34</sup> Especialmente relevante en la actualidad, es el conocimiento derivado de la **citómica** sobre el conjunto de proteínas expresadas por células individuales de cada tumor en su membrana, como herramienta fundamental para el desarrollo de nuevas estrategias de inmunoterapia basadas en el empleo de anticuerpos monoclonales, monocuerpos, o células CAR-T, cuyos resultados preliminares están siendo muy esperanzadores, particularmente en el campo de las leucemias,<sup>35,36</sup> los linfomas,<sup>37</sup> el cáncer de pulmón,<sup>38</sup> o el neuroblastoma,<sup>39</sup> entre otros tumores malignos.

En el campo de la metabolómica, y en concreto de la **lipidómica**, se han asociado patrones lipídicos con procesos de carcinogénesis temprana y progresión tumoral en varios tipos de cáncer.<sup>17</sup> De esta manera, **determinados perfiles lipídicos específicos cuya expresión esté alterada** pueden constituir nuevos **biomarcadores predictivos de cáncer**, como se ha sugerido en el caso del cáncer de próstata<sup>40</sup> y del cáncer de ovario.<sup>41</sup> Así mismo, partiendo del conocimiento derivado de la **metabolómica**, se han desarrollado prototipos de herramientas quirúrgicas, como es el caso del *iKnife*<sup>42</sup> y el *MasSpec Pen*,<sup>43</sup> que permiten el análisis e **identificación en tiempo real de células malignas durante las intervenciones quirúrgicas para la eliminación de tumores**, asegurando la resección completa del mismo y abriendo la puerta a la “cirugía de precisión”.

En el establecimiento de aproximaciones terapéuticas en el campo de la Oncología, la **epigenómica es probablemente una de las ciencias ómicas que jugarán un papel más relevante** en el futuro debido a la **gran cantidad de alteraciones epigenéticas que presentan los**



**tumores.** Por ejemplo, en 2017 la FDA aprobó un tratamiento dirigido a aquellos tumores sólidos que presenten inestabilidad de microsátélites<sup>f</sup>, independientemente del tejido afectado,<sup>44</sup> poniendo de manifiesto el gran potencial del conocimiento que ofrece la epigenómica en el abordaje del cáncer en el futuro. Además, en esta misma línea se han desarrollado agentes desmetilantes con el objetivo de revertir la metilación de ciertas zonas del genoma de las células tumorales, y que tienen su aplicación en el tratamiento de algunas leucemias.<sup>45</sup>

## ENFERMEDADES DEL SISTEMA INMUNE Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Gracias a la aplicación en la clínica de las tecnologías **genómicas** de NGS y los estudios de GWAS **hoy conocemos la base genética de más de 150 inmunodeficiencias primarias**, un grupo de enfermedades que afectan al correcto funcionamiento del sistema inmune.<sup>46,47</sup> Sin embargo, no todas las inmunodeficiencias primarias son monogénicas, sino que algunas implican a más de un gen, como la Inmunodeficiencia Variable Común (CVID, por sus siglas en inglés).<sup>48</sup> Estudios recientes de **citómica**, que permiten distinguir dentro de las células del sistema inmune cientos de tipos celulares distintos, compartimentos funcionales y sus estadios madurativos, han demostrado un gran potencial, con una contribución decisiva a mejorar el diagnóstico y clasificación de la CVID.<sup>49</sup> En otras ocasiones, los patrones de herencia de las enfermedades del sistema inmune no son explicables por la genómica. Tal es el caso del lupus eritematoso, en el que los perfiles de modificaciones **epigenómicas** son los que quizá puedan explicar su patrón de herencia y por tanto, los que se transmiten a la descendencia.<sup>50</sup>

Así mismo, en el diagnóstico de muchas enfermedades que afectan al sistema inmune van adquiriendo un papel cada vez más relevante las técnicas **proteómicas** dirigidas a la **identificación de perfiles de especificidad de autoanticuerpos o de anticuerpos dirigidos frente a paneles de alérgenos**.<sup>51</sup> Éste sería el caso de enfermedades alérgicas y autoinmunes, como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal,<sup>52</sup> en la que los individuos afectados desarrollan auto-anticuerpos, es decir, proteínas que forman parte del mecanismo de defensa natural del cuerpo frente a agentes extraños que, por “error”, atacan a moléculas propias.

En el caso de la esclerosis múltiple, enfermedad neurodegenerativa de origen autoinmune, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos que atacan al Sistema Nervioso Central, en concreto a la vaina de mielina<sup>9</sup> de los nervios, algunos estudios basados en **lipidómica** han relacionado esta enfermedad con alteraciones en el metabolismo de los fosfolípidos (uno de los componentes de la mielina) en estos pacientes. Como consecuencia, se ha planteado la posibilidad de **determinar perfiles lipídicos en el suero de los individuos con esclerosis múltiple que puedan ser empleados en el futuro como biomarcadores de la enfermedad**.<sup>17</sup>

Una aplicación de las ómicas muy extendida, en el contexto de las enfermedades del sistema inmune es la **citómica**, mediante el **uso de la citometría de flujo convencional de fluorescencia, o acoplada a la espectrometría de masas (CyTOF)**<sup>h</sup> para llevar a cabo una disección detallada de **las distintas poblaciones celulares de la sangre**. Esta tecnología se sirve de la técnica de inmunofenotipado<sup>i</sup>, que ha pasado a ser una prueba de rutina para la detección precoz, el diagnóstico, clasificación y monitorización de leucemias<sup>53</sup> e inmunodeficiencias primarias y secundarias a otras enfermedades, incluyendo la monitorización de células infectadas con VIH<sup>53</sup> o de células empleadas en nuevos tratamientos de base inmunológica,<sup>54</sup> como las células CAR-T.

Respecto a las aplicaciones de las ómicas en la práctica clínica en el ámbito de las enfermedades infecciosas, se han desarrollado **paneles de genes**<sup>55</sup> y **dispositivos de análisis proteómico** como el sistema Biotyper,<sup>56</sup> para la **identificación de especies bacterianas** en infecciones. Esta herramienta es de gran relevancia en la práctica clínica, ya que, en algunos casos, los métodos de identificación tradicionales de especies bacterianas pueden demorarse varios días e incluso semanas. Gracias a estas herramientas, se pueden reducir los tiempos y administrar los antibióticos adecuados.

## ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Las enfermedades neurológicas suponen un reto para la Medicina puesto que se trata de enfermedades complejas de las que muchas veces se desconoce su etiología, en las que los tejidos afectados son, con frecuencia, de difícil acceso y cuya incidencia, sobre todo de

<sup>f</sup> Aparición de repeticiones de secuencias cortas de nucleótidos en el ADN asociada con defectos en los mecanismos de reparación del ADN que presentan las células.<sup>83</sup> <sup>g</sup> Cubierta lipídica y proteica que actúa como “aislante” a la hora de conducir las señales eléctricas que emplean las neuronas para comunicarse, asemejándose a la cubierta de plástico que se emplea para cubrir los cables.<sup>h</sup> Se trata de una técnica de identificación y clasificación de millones de células basándose en la detección múltiples (>50) características distintas de manera simultánea.<sup>i</sup> Proceso que emplea anticuerpos para detectar los diferentes marcadores/proteínas en células del sistema inmune o de otros tejidos, normales o tumorales, permitiendo su identificación y clasificación.

aquellas relacionadas con el envejecimiento, se encuentra en continuo aumento. Por esto, es esperable que la aplicación de las ciencias ómicas en el estudio de este tipo de patologías tenga un desarrollo especialmente importante y abra la puerta a nuevos abordajes.

Actualmente, la **aplicación de las ciencias ómicas** se limita a la **investigación de las causas de las enfermedades neurológicas y a la posible identificación de biomarcadores**. En este sentido, se han llevado a cabo numerosos estudios orientados a elucidar los mecanismos subyacentes a enfermedades como, por ejemplo, algunas formas de epilepsia, trastornos del espectro autista, la enfermedad de Parkinson, o la esquizofrenia, entre otras enfermedades.<sup>57</sup>

De hecho, muchas **demencias de las que no se conocía su origen**, gracias a la **genómica** y a las técnicas de secuenciación masiva, han podido ser **clasificadas en grupos y subgrupos distintos asociados a diferentes variantes genéticas**, facilitando su diagnóstico, detección precoz y prevención. Además, estos avances abren las puertas al desarrollo de fármacos que permitan combatir estas enfermedades. Precisamente en este ámbito del **desarrollo de fármacos para enfermedades del sistema nervioso**, la **epigenómica** ha tenido una contribución importante, al aprobar la FDA en 2016 el uso de oligonucleótidos antisentido (un mecanismo de regulación epigenética) para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne y para la atrofia muscular espinal.<sup>58</sup>

Como se ha mencionado en el apartado anterior, los lípidos juegan un papel clave en el correcto desempeño de las funciones cerebrales y de la conducción nerviosa, y gracias a la **lipidómica** se ha descrito su implicación en distintas enfermedades neurodegenerativas. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se han empleado diferentes aproximaciones, tanto relacionadas con el estudio del lipídoma<sup>17</sup> como a través del empleo de estudios de GWAS, con la intención de identificar factores genéticos implicados en el desarrollo de la enfermedad.<sup>59</sup> Sin embargo, aún queda mucho camino por recorrer hasta que los resultados de estos estudios puedan trasladarse a la práctica clínica, puesto que se llegaron a detectar más de 500.000 SNPs<sup>1</sup> en el gen de la APOE,<sup>60</sup> una lipoproteína relacionada con la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía.

## ENFERMEDADES METABÓLICAS Y NUTRICIÓN

La enfermedad metabólica por excelencia es la diabetes de tipo 2 (DM2), aunque se desconozcan los mecanismos subyacentes de la misma. Sin embargo, se sabe que las dietas hipercalóricas y ricas en azúcares y la falta de actividad física, pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad. En los últimos años, varios grupos han relacionado la **detección, mediante técnicas de metabolómica, de niveles elevados de diferentes aminoácidos en sangre con el riesgo a padecer DM2**.<sup>61</sup> De hecho, estos aminoácidos constituyen biomarcadores de la DM2 clínicamente relevantes hasta 15 años antes de la aparición de la enfermedad, por lo que poseen valor predictivo incluso mayor que las variantes genéticas identificadas por GWAS.<sup>62</sup> Esta predisposición genética de ciertas personas a padecer enfermedades metabólicas, como la obesidad o la DM2 tras la ingesta de dietas con alto contenido de carbohidratos puede explicarse y abordarse con la **nutrigenómica**. De esta manera, mediante **estudios genéticos** dirigidos a la detección de perfiles de riesgo o de susceptibilidad, pueden **diseñarse medidas de prevención en forma de regímenes dietéticos personalizados**.<sup>63</sup> Este es el caso de las dietas bajas en carbohidratos, siguiendo con el ejemplo de la DM2.

## ENFERMEDADES RARAS

Una de las mayores contribuciones de las ciencias ómicas a la Medicina hace referencia a las enfermedades raras. **Gracias a la secuenciación masiva de todo el genoma y del exoma, se han podido identificar y clasificar numerosos pacientes con este tipo de patologías poco frecuentes**,<sup>4</sup> y que en su mayoría son de base genética. De hecho, se estima que alrededor de 5.000 enfermedades raras se deben a alteraciones genéticas, y la mayoría de estas alteraciones se han descubierto gracias a la **genómica**.<sup>64</sup>

Sin embargo, el conocimiento que proporcionan las ciencias ómicas no sirve exclusivamente para el diagnóstico de estas enfermedades, sino que además permite el diseño de nuevas estrategias terapéuticas. De hecho, **gracias al conocimiento derivado de las ciencias ómicas se han desarrollado tratamientos para alrededor de 200 enfermedades raras**.<sup>65</sup>



## ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

Se estima que para el año 2050 el porcentaje de los habitantes del planeta mayores de 60 años casi se duplicará respecto a 2015, pasando al 22%, es decir, 434 millones de personas en todo el mundo.<sup>66</sup> Este envejecimiento a nivel global es un hecho que sin duda condicionará la medicina en el futuro. En los últimos años, por un lado, se están llevando a cabo numerosos estudios con el objetivo de conocer los procesos que dan lugar al envejecimiento y, por otro, se están diseñando estrategias que conduzcan a alcanzar un **envejecimiento saludable**.<sup>k,67</sup>

Conocer en profundidad los procesos moleculares del envejecimiento, podría resultar esencial en el desarrollo de estrategias dirigidas a lograr un envejecimiento saludable de manera precisa y personalizada. Hasta el momento, los estudios realizados en el campo de la **genómica** han permitido **relacionar un reducido número de variantes genéticas con la longevidad**.<sup>68</sup> Mediante la aplicación de tecnologías basadas en la **epigenómica** se han descrito **patrones de metilación del ADN relacionados con la edad de los individuos**,<sup>68</sup> de hecho, es posible conocer la edad cronológica de las células según el patrón de metilación de determinadas islas CpG del ADN<sup>l</sup> del individuo.<sup>69</sup> Por ello, parece probable que la epigenómica contribuirá a **definir la diferencia entre edad biológica y edad cronológica**. En paralelo, la **citómica** ha permitido definir perfiles característicos del envejecimiento del sistema inmune, implicados en una mayor susceptibilidad a padecer infecciones y cáncer, que junto con el estudio de los telómeros contribuyen a definir en sujetos que tienen la misma edad cronológica diferencias en su edad biológica.

Por el contrario, la aportación del resto de las ciencias ómicas al conocimiento científico en este campo, sigue siendo limitado aunque previsiblemente abrirá nuevas perspectivas y, quizá en el futuro, sea posible **identificar y corregir ciertos procesos asociados a la edad avanzada de manera individualizada**.

## EL PAPEL DE LAS CIENCIAS ÓMICAS EN LA MEDICINA DEL FUTURO

El avance de las ciencias ómicas ha ido acompañado de la puesta en marcha de proyectos en los que se estudian los diferentes niveles ómicos a gran escala, y cuyos

resultados están revolucionando la forma de entender la medicina.<sup>70</sup> Gracias a esto, en las últimas décadas, las investigaciones en el campo de la salud llevadas a cabo de la mano de las ciencias ómicas han permitido comenzar a **abandonar las aproximaciones generalizadas de tratamiento o de seguimiento y gestión del paciente**, enmarcadas en lo que se resume mediante la expresión “*one-size-fits-all*” (que podría traducirse como “la misma talla vale para todo el mundo”), **hacia una medicina más personalizada y de precisión**.<sup>71</sup> El auge de las ciencias ómicas junto con los nuevos modelos de investigación basada en datos (*data-driven-research*) dan lugar a nuevas posibilidades en cuanto a la generación de conocimiento basado en el descubrimiento de nuevas asociaciones y nuevos patrones, identificados a partir del análisis de los conjuntos de datos ómicos.

La **Medicina Personalizada de Precisión** tiene como finalidad la **adaptación de la práctica clínica a las características individuales de cada paciente** y para ello **se sirve de la integración de los datos de las ciencias ómicas con el conjunto de datos clínicos del paciente, de su entorno y de cómo interacciona con el mismo**. En este contexto, las ciencias ómicas juegan un papel fundamental que radica en la posibilidad de estudiar los fenómenos biológicos en detalle, permitiendo conocer las distintas características moleculares y así, por ejemplo, clasificar mejor las enfermedades e identificar dentro de ellas, subgrupos de pacientes susceptibles de recibir un tratamiento más preciso y eficaz.<sup>71</sup>

## INTEGRACIÓN DE LOS DATOS ÓMICOS

Cada capa de conocimiento que ofrecen las ciencias ómicas por separado proporciona información muy relevante de las enfermedades y ha permitido grandes avances en medicina.<sup>3</sup> Sin embargo, la relación que existe entre los diferentes niveles moleculares, como se ha señalado con anterioridad en este informe, no puede inferirse de las aproximaciones reduccionistas.<sup>72</sup> Por tanto, dado que una única ciencia ómica no puede capturar toda la complejidad de una enfermedad concreta, actualmente se tiende hacia la **combinación de diferentes tecnologías ómicas para crear una visión holística de los fenotipos asociados a los estados de salud y de enfermedad**.<sup>4</sup>

Los **avances en la integración de las ciencias ómicas se están alcanzando mediante los denominados**

<sup>k</sup> La Organización Mundial de la Salud define el envejecimiento saludable como el proceso de desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional que permite el bienestar en la edad avanzada.<sup>64</sup> es decir, consiste en la ausencia de enfermedad y de discapacidad física o cognitiva.<sup>65</sup>

<sup>l</sup> La metilación (proceso de incorporación de grupos funcionales metilo) de islas CpG (regiones del genoma que se caracterizan por presentar una elevada proporción de dinucleótidos de citosina y guanina) constituye un mecanismo epigenético de regulación de la expresión de genes.

**estudios multiómicos.** Por ejemplo, la **proteogenómica** ha contribuido a la detección de nuevas regiones relevantes del genoma (como pseudogenes, *short ORFs*<sup>m</sup> y otros genes capaces de transcribirse a ARNs no codificantes) a través de la combinación de la información proporcionada por análisis genómicos y proteómicos realizados sobre una misma muestra.<sup>73</sup> Numerosos estudios multiómicos realizados en los últimos años, demuestran que la integración de diferentes niveles de información ómica, tiene un importante impacto en la generación de conocimiento en distintas enfermedades, incluyendo el cáncer.<sup>26</sup> En este sentido, la aplicación de la proteogenómica en el campo de la Oncología ha estado orientada a validar la **relación existente entre nuevas mutaciones específicas de tumor, a través del conocimiento de su impacto sobre la consiguiente síntesis de nuevas proteínas**, el establecimiento de **las correlaciones entre el aumento de los niveles de determinados mRNAs y el aumento de los niveles de proteínas concretas**, o la **identificación y cuantificación de las PTM relacionadas con el desarrollo de distintos tipos de cáncer**.<sup>73</sup> En el campo de las neurociencias también se están produciendo avances en cuanto a la integración de la información y el conocimiento derivado de las ciencias ómicas, como estrategia para dilucidar los mecanismos moleculares de ciertas enfermedades. Ejemplo de ello es la **combinación de transcriptómica y epigenómica para explicar la contribución del genoma y el ambiente en la enfermedad de Alzheimer**.<sup>74</sup>

Entre las iniciativas multiómicas lideradas por la comunidad científica cabe destacar la iniciativa de los **Integrative Personal Omic Profiles** (iPOPs),<sup>75</sup> dirigida a generar registros de diferentes niveles ómicos periódicamente que pudieran servir como herramientas de monitorización del estado fisiológico de los individuos.<sup>76</sup> Se espera además que con los datos obtenidos a partir de este tipo de registros se pueda obtener información sobre los procesos biológicos que dan lugar a enfermedades cuyos mecanismos fisiopatológicos aún se desconocen.<sup>75</sup> Un ejemplo de las enfermedades que pueden verse beneficiadas por este tipo de aproximación son enfermedades complejas, como los trastornos del espectro autista o la enfermedad de Alzheimer, en las que se sabe que son múltiples los factores responsables del fenotipo, y en las que podrían identificarse marcadores que contribuyan al diagnóstico de forma temprana.<sup>76</sup>

Otra iniciativa integrativa es el **Human Cell Atlas**, en el que empleando la tecnología de *single-cell sequencing*, se obtiene información sobre el genoma, el transcriptoma o cualquier otro nivel de información molecular en un formato multi-ómico, sobre células individuales. Esto permite la detección de diferencias dentro de poblaciones celulares aparentemente homogéneas (por ejemplo, entre las células de un mismo tumor) y conocer mejor las relaciones que se establecen entre ellas,<sup>77</sup> lo cual contribuye a la configuración de una visión holística del funcionamiento de un grupo de células, de un tejido y en definitiva, del cuerpo humano.

Es importante hacer **estudios integradores** de varias ciencias ómicas dado que no todos los niveles biológicos contribuyen de igual manera a la fisiopatología de las enfermedades. En este sentido, hoy se considera que la aplicación de las **ciencias ómicas en el diagnóstico y abordaje terapéutico de diferentes enfermedades no debería ser universal**. En este sentido, los estudios integradores permitirán establecer una jerarquía sobre qué tecnologías ómicas aplicar en cada caso, teniendo en cuenta la información que aportan y su relevancia en el contexto de la enfermedad. De esta manera, en el futuro **será posible priorizar la aplicación en la práctica clínica de unas ómicas sobre otras y, por lo tanto, optimizar los recursos disponibles**.

## MEDICINA DE POBLACIÓN

La medicina de población tiene como objetivo **aplicar los datos ómicos individuales a nivel poblacional**, de manera que sirvan como base para transformar, principalmente, el diseño de estrategias preventivas en el marco de la medicina del futuro. Su importancia radica en que con estos datos será posible **estratificar a los individuos en grupos de riesgo, detectar de manera temprana patologías, definir estrategias de intervención dirigidas a la prevención y tratamiento precoz de enfermedades basadas en estos datos**<sup>58</sup> (para ampliar información ver el Informe Anticipando sobre Medicina Preventiva Personalizada<sup>n</sup>). Precisamente, la **prevención a nivel de la población**, asociada a una intervención personalizada en fases tempranas de las enfermedades, supone uno de los pilares básicos a la hora de mantener un estado de salud y alcanzar un envejecimiento saludable y **debe constituir una de las apuestas decididas de la medicina del futuro**.

<sup>m</sup> Secuencias cortas de codones, es decir, tripletes de nucleótidos sucesivos, que codifican aminoácidos concretos.

<sup>n</sup> <https://www.institutoarce.es/observatorio/medicinapreventivapersonalizada>



# RETOS

## RETOS TECNOLÓGICOS

Desde los inicios de la genómica y el posterior desarrollo de las diferentes ciencias ómicas se generaron **grandes expectativas** sobre la posibilidad de desarrollar nuevas estrategias para la predicción, prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las enfermedades, de forma personalizada para cada paciente. Sin embargo, a pesar de las **mejoras alcanzadas en cuanto a la obtención y el acceso a perfiles ómicos individuales**, sigue siendo **limitada la capacidad para descifrar los mecanismos moleculares** que regulan las complejas relaciones que existen entre los distintos niveles ómicos.<sup>78</sup>

- Actualmente, entre las tecnologías ómicas, las que se encuentran **más avanzadas en términos de disponibilidad de reactivos de laboratorio, de protocolos estandarizados, de herramientas analíticas y de bases de datos públicas** para compartir información individual, **son las tecnologías basadas en secuenciación genética, mientras que en el resto de tecnologías ómicas existe una carencia en este ámbito.**
- La falta de una **nomenclatura estandarizada y un formato de datos común** es uno de los principales problemas que presentan muchos conjuntos de datos ómicos. Esto se ha solventado, en gran medida, para los datos genómicos, transcriptómicos y proteómicos, donde los conjuntos de datos pueden ser, y se espera que sean, depositados en bases públicas tras la publicación del correspondiente estudio científico. Concretamente, en cuanto a los **datos obtenidos a partir de la proteómica**, la comunidad científica aún **no ha logrado un consenso** en términos de **formato de datos, limpieza y normalización**, si bien se

están realizando grandes esfuerzos en este ámbito como es el caso de la iniciativa *Proteomics Standards Initiative*. Esta iniciativa de la Organización del Proteoma Humano (HUPO, por sus siglas en inglés) tiene como objetivo definir los estándares para la representación de los datos en proteómica para facilitar la comparación, el intercambio y la verificación de dichos datos.<sup>79</sup> Por otro lado, la **metabolómica** se enfrenta a varios desafíos que incluyen la **estandarización**, la **anotación de metabolitos**, la **interoperabilidad de protocolos y métodos** y las **consideraciones estadísticas**.

- En el campo de la proteómica, la **precisión y la reproducibilidad** de la cuantificación de péptidos y proteínas sigue suponiendo actualmente un reto, a pesar de que se han producido avances importantes en los últimos años.
- La **variabilidad existente en función de la plataforma o tecnología** utilizada para el **análisis de la muestra** por muchas de las **ciencias ómicas**, que aunque prometedoras aún se encuentran en un estado incipiente, todavía supone un **reto a la hora de interpretar posteriormente los datos que proporcionan**.<sup>4</sup>
- En la mayoría de los casos se parte de **muestras clínicas muy pequeñas** lo que en ocasiones hace **necesario** plantear estrategias que permitan **aumentar la cantidad de la molécula que se quiere estudiar**. Un ejemplo de ello es la amplificación de ADN, que consiste en un paso previo a la realización de experimentos de secuenciación genética, por el cual se copia millones de veces, mediante enzimas específicas, la cadena de ADN o de ARN de la que se quiere conocer su secuencia. Sin embargo, en el caso de las

proteínas y los metabolitos no es posible llevar a cabo este proceso de amplificación, lo que supone un reto para la aplicación de las correspondientes tecnologías ómicas en la práctica clínica de rutina. En este sentido, recientemente han surgido técnicas que permiten la cuantificación indirecta y sensible de proteínas expresadas en una muestra biológica empleando anticuerpos etiquetados con pequeñas secuencias de ADN (oligonucleótidos) específicos de anticuerpo/proteína susceptibles de ser amplificados mediante técnicas moleculares convencionales de amplificación de ADN.

- El hecho de que las plataformas utilizadas para cada una de las ciencias ómicas se enfrenten a desafíos específicos, ligados a sus fortalezas y limitaciones, junto con la heterogeneidad presente entre los conjuntos de datos obtenidos a través de las distintas tecnologías ómicas, plantea retos importantes en cuanto a la integración de las ómicas. En el desarrollo de métodos y enfoques dirigidos a la integración de las ómicas, se deberá tener en cuenta el hecho de que la complejidad e integridad de cada conjunto de datos es diferente, ya que la garantía y control de la calidad, la estandarización y los métodos de análisis de datos empleados, incluido el proceso de selección y reducción de los mismos, difieren entre ellos.
- El acceso tanto a muestras de tejidos afectados como no afectados es imprescindible para entender la diversidad fenotípica intra e interindividual en sujetos sanos y enfermos y, actualmente, sigue siendo un reto ya que en muchos casos este acceso es limitado, o es incluso imposible.

## RETOS RELACIONADOS CON EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS ÓMICOS

Además de los retos tecnológicos generales e inherentes a cada una de las ciencias ómicas, parece claro que, actualmente, el cuello de botella en los laboratorios

se centra en la **gestión e interpretación de los datos**. El análisis e interpretación de los datos obtenidos a partir de las distintas ciencias ómicas resulta fundamental para la generación de nuevo conocimiento que permita una comprensión más profunda y holística de los estados de salud y enfermedad y así impulsar nuevas estrategias aplicables a la práctica clínica, contribuyendo a configurar la medicina del futuro. Los retos a los que se enfrentan las ciencias ómicas en este ámbito son diversos, si bien se pueden agrupar en aquellos que se relacionan con el **tratamiento de los datos y la necesidad de infraestructuras y herramientas computacionales** (este tema se desarrolla con mayor profundidad en el Informe: “Los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión”<sup>9</sup>), la **formación de los clínicos** para garantizar un manejo adecuado tanto de los datos ómicos como de la información que deriva de ellos, y la necesidad de **incorporar nuevos perfiles profesionales en equipos multidisciplinares**.

- Muchos laboratorios de investigación clásicos no poseen suficiente capacidad para el almacenamiento de grandes cantidades de datos, ni los recursos computacionales necesarios para un manejo óptimo y posterior procesamiento de los datos ómicos.<sup>78</sup> Por ello, el establecimiento de **infraestructuras y herramientas computacionales acordes con las necesidades derivadas de las ciencias ómicas** constituye un paso esencial para acelerar el desarrollo de la Medicina Personalizada de Precisión. Además, los métodos estadísticos convencionales no permiten encontrar patrones y asociaciones que, sin embargo, es posible obtener mediante **nuevas estrategias, algoritmos y representaciones gráficas, empleadas para extraer y representar la información a través de herramientas de inteligencia artificial**, que a su vez requieren de una adecuada infraestructura computacional.
- Otro reto viene derivado de la **dificultad en cuanto a la obtención estandarizada y el acceso a datos fenotípicos, clínicos y epidemiológicos adecuados**. Es necesario que sean datos completos, fiables y que se encuentren en un formato armonizado si se quieren recoger a lo largo de toda la vida de un individuo y que así **contribuyan**



a la comprensión del verdadero significado clínico de los hallazgos relevantes derivados de los datos ómicos.

- Además, la influencia de variantes genéticas específicas en las diferencias fenotípicas supone una limitación importante en la **interpretación de los datos del genoma y del transcriptoma** en el contexto de la función biológica. **La combinación de datos de proteómica y metabolómica con genómica y transcriptómica ayudará a superar este reto al proporcionar información molecular que vincula la variación genética y epigenética con la variación fenotípica.**<sup>80</sup>
- La naturaleza heterogénea de los datos ómicos supone un desafío para los profesionales implicados en su manejo y aplicación, ya que requiere de una comprensión suficiente de los conceptos biológicos subyacentes y de los algoritmos de análisis empleados, para una adecuada integración, interpretación y aplicación de los datos.<sup>78</sup> Con el objetivo de asegurar una correcta incorporación de las tecnologías ómicas en la práctica clínica, un reto fundamental que habrá de solventarse está relacionado con la necesidad de **garantizar una información adecuada y una formación ajustada a los diferentes profesionales sanitarios de lo que suponen las ciencias ómicas y de lo que implican los resultados** obtenidos a partir de las mismas, y su traducción a la práctica asistencial.
- La correcta interpretación de los datos proporcionados por estas tecnologías resultará fundamental en el abordaje del paciente e influirá en las decisiones clínicas que se tomen posteriormente. Este hecho hace necesaria la **constitución de equipos multidisciplinares que integren especialistas en ciencias de datos que trabajen de manera conjunta con los especialistas clínicos y los especialistas en genómica clínica y en otras ómicas. Sólo de esa forma se logrará acelerar la traslación** de la información ómica relevante al diseño de estrategias diagnósticas y terapéuticas personalizadas y su aplicación en la práctica clínica.

## RETOS PARA LA TRASLACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

La información derivada de las ciencias ómicas resulta clave para entender, prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades, constituyendo en la actualidad su traslación e incorporación a la práctica clínica uno de los principales retos sanitarios. La optimización de la traslación a la práctica clínica de los hallazgos derivados de la investigación básica en el campo de las ómicas constituye un pilar básico a la hora de lograr una instauración más eficaz de la Medicina Personalizada de Precisión. Además de los retos que se plantean a continuación, y como reto general, la incorporación a la práctica clínica pasa por garantizar una buena coordinación entre centros, así como un grado de implantación homogéneo entre las diferentes comunidades autónomas, de manera que se garantice la igualdad en el acceso, lo cual requiere de la adopción de cambios administrativos y estructurales, además de estrategias de financiación para incrementar la colaboración.

- El principal reto para asegurar una implantación generalizada y exitosa de las ciencias ómicas es conseguir que se trabaje de manera integrada desde todos los ámbitos (autoridades sanitarias, gestores, universidades, empresas farmacéuticas y biotecnológicas, profesionales de la salud y pacientes) e **impulsar un plan estratégico nacional en Medicina Personalizada de Precisión** acompañado de partidas presupuestarias destinadas tanto a la financiación de las tecnologías ómicas como a la inversión en recursos humanos de manera sostenida, y las estructuras asociadas.
- Los estudios traslacionales que permitan una **validación clínica** de las distintas tecnologías ómicas, así como las **evaluaciones económicas** para conocer la relación coste-beneficio y el impacto en la economía de la salud, resultarán esenciales a la hora de valorar las **posibilidades reales de traslación e incorporación del uso de las tecnologías ómicas como parte de la práctica clínica habitual** condicionando las decisiones que se tomen en cuenta a su incorporación a la asistencia sanitaria.

- El diseño e instauración de **protocolos de trabajo optimizados**, desde el manejo de las muestras y la preparación de las mismas para su análisis hasta el procesamiento de los datos generados incluyendo la integración de datos ómicos, y de estos con datos clínicos, junto con la utilización de **plataformas de análisis de alto rendimiento** resulta fundamental para **garantizar flujos de trabajo adecuados y tiempos de respuesta clínicamente aceptables, aspectos que son esenciales para la traslación e incorporación a la práctica clínica.**
- De la mano de la implantación en la clínica de las tecnologías ómicas surgen retos relativos a los **aspectos de carácter ético y legal.** Un ejemplo de esto son las consideraciones que deberá tener en cuenta el profesional sanitario respecto a la comunicación de los resultados de los tests genómicos por sus implicaciones, no sólo para el propio individuo, sino también para sus familiares. Es por esto que será necesario establecer guías que ayuden al clínico a decidir sobre qué se informa a los individuos tras realizar un test de esta naturaleza. Algunos autores han propuesto una jerarquía de resultados categorizados, en base al

aspecto sobre el que informan, con el objetivo de priorizar aquellos que hay que comunicar, como es el caso del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Así, encontraríamos los **resultados primarios o pertinentes**, es decir, aquellos que responden al diagnóstico y son el motivo por el que se solicitó el test. Estos pueden ir acompañados de **descubrimientos secundarios o adicionales**, es decir, resultados sobre riesgo a padecer otras enfermedades que, aunque no se consideraron en un primer momento, pueden ser relevantes para el paciente (como marcadores de riesgo de cáncer), aunque éste puede negarse a conocerlos. Por otro lado, estarían los **resultados que informan sobre el estatus de un individuo como portador de una enfermedad**, que tienen especial relevancia desde el punto de vista reproductivo. Por último, están los **descubrimientos accidentales**, que pueden no tener una repercusión sobre la salud del paciente, pero sí sobre su vida, como resultados de paternidad inesperados. La gestión de esta información y las consideraciones sobre su implicación en la vida de los pacientes debe llevarse a cabo por parte de asesores genéticos con experiencia dentro de un marco legal diseñado para tal fin.<sup>81</sup>



# CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

A partir del conocimiento derivado de la integración de las ciencias ómicas tras la aplicación generalizada de las tecnologías ómicas, será posible explicar mejor los fenotipos tanto fisiológicos como patológicos en cada individuo. De esta manera, en el futuro será posible contar con información que refleje la complejidad biológica de los sistemas vivos, ayudando a la comprensión de los mismos y proporcionando una visión holística a los profesionales de la salud que potenciará la instauración de la Medicina Personalizada de Precisión en la práctica clínica habitual.

## RECOMENDACIONES

- Promover la **financiación de proyectos a medio plazo enfocados al desarrollo de estas tecnologías**, así como a la **integración de datos multiómicos**, su **normalización** y la **armonización** del análisis e interpretación de los mismos, con el objetivo de poder trasladar estos resultados a la práctica clínica.
- Establecer **infraestructuras multiómicas con equipos multidisciplinares asociadas a la Red Nacional de Biobancos** que garanticen a los grupos de investigación el acceso a muestras de tejidos y datos, y de esta manera evitar la repetición de estudios que suponen un inversión de tiempo y recursos.
- Definir cuáles son las **áreas prioritarias de actuación para generación de conocimiento** de acuerdo a los recursos disponibles, atendiendo a criterios como la prevalencia de las enfermedades, para lo que es importante **establecer qué nivel ómico reporta más interés de estudio en cada patología**.
- Fomentar la **creación de Unidades Mixtas de investigación clínica y atención sanitaria** especializadas en la detección e intervención temprana de enfermedades a nivel de población, incluyendo el desarrollo de redes de cooperación entre atención primaria y hospitalaria en las áreas de actuación prioritarias.
- Instaurar la **Historia Clínica Digital única y armonizada**, así como establecer mecanismos de conexión con las bases de datos que permitan desde cualquier centro de atención sanitaria el acceso a dichos datos, como ya se hace en Andalucía con los datos genómicos.
- Garantizar la **formación del personal clínico en el manejo de estas tecnologías y en la interpretación de la información** que proporcionan, con vistas a alcanzar con éxito la traslación a la clínica.
- Implantar la **especialidad de Genética** en los hospitales dado que se identifica como un requisito indispensable para posicionar nuestro Sistema Nacional de Salud al nivel de otros países europeos y poder alcanzar la Medicina Personalizada de Precisión.
- Impulsar desde la Administración **estrategias que garanticen el desarrollo de las tecnologías ómicas**, que eviten la fuga de talento y que fortalezcan el sector biotecnológico a través de,

por ejemplo, colaboraciones entre el ámbito académico y el empresarial.

- Definir desde los organismos competentes un **plan estratégico nacional en Medicina Personalizada de Precisión** en el que, entre otras cosas, se determinen las necesidades, los objetivos y los plazos a cumplir para la **traslación de las ciencias ómicas a la práctica clínica**.
- Promover la **adecuación y actualización del marco legal y ético** en base a los datos generados

con estas ciencias ómicas y la utilización de la información derivada de los mismos.

- Desarrollar **mecanismos para la traslación a la práctica asistencial de nuevos test ómicos** que no estén enmarcados dentro del IVDR (Reglamento de Diagnóstico *In Vitro*), de acuerdo a la nueva normativa legal europea en este ámbito, incluyendo una definición y apoyo claro a la industria implicada.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Raghavachari N. Chapter 1: Overview of Omics. In: *Omics: Biomedical Perspectives and Applications*. 2012:1-23.
2. Tebani A, Afonso C, Marret S, Bekri S. Omics-based strategies in precision medicine: Toward a paradigm shift in inborn errors of metabolism investigations. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9). doi:10.3390/ijms17091555
3. Beckmann JS, Lew D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: Challenges and opportunities. *Genome Med*. 2016;8(1):1-11. doi:10.1186/s13073-016-0388-7
4. Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet*. 2018;19(5):299-310. doi:10.1038/nrg.2018.4
5. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012;41(1):24-32. doi:10.1093/ije/dyr236
6. Regenmortel MHV Van. Reductionism and complexity in molecular biology. *EMBO Rep*. 2004;5(11):1016-1020. doi:10.1038/sj.embor.7400284
7. Sandhu C, Qureshi A, Emili A. Panomics for Precision Medicine. *Trends Mol Med*. 2018;24(1):85-101. doi:10.1016/j.molmed.2017.11.001
8. Horgan RP, Kenny LC. Omic technologies: genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics. *Obstet Gynaecol*. 2011;13:189-195. doi:10.1576/toag.13.3.189.27672
9. Fundación Instituto Roche. Glosario de genética. <https://www.instituto-roche.es/recursos/glosario/> Accessed September 24, 2019.
10. Bernal L. La era de las ciencias ómicas. In: *Academia de Farmacia "Reino de Aragón."* 2015:64. doi:10.1016/j.ehb.2011.08.004
11. Davis M, Shanley T. The Missing -Omics: Proposing Social and Environmental Nomenclature in Precision Medicine. *Clin Transl Sci*. 2017;10(2):64-66. doi:10.1111/cts.12453
12. Hasin Y, Seldin M, Lusk A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol*. 2017;18(83):1-15. doi:10.1186/s13059-017-1215-1
13. Van Eyk JE, Snyder MP. Precision Medicine: Role of Proteomics in Changing Clinical Management and Care. *J Proteome Res*. 2019;18(1):1-6. doi:10.1021/acs.jproteome.8b00504
14. Ordovás JM. Integración del medio ambiente y la enfermedad en el análisis «ómico». *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(SUPPL. 2):17-22. doi:10.1016/S0300-8932(09)72118-9
15. Manjasetty BA, Büssow K, Panjikar S, Turnbull AP. Current methods in structural proteomics and its applications in biological sciences. *3 Biotech*. 2012;2(2):89-113. doi:10.1007/s13205-011-0037-1
16. Spener F, Lagarde M, Geloën A, Record M. What is lipidomics? *Eur J Lipid Sci Technol*. 2003;105(9):481-482.
17. Zhao YY, Cheng X long, Lin RC. *Lipidomics Applications for Discovering Biomarkers of Diseases in Clinical Chemistry*. Vol 313. Elsevier Inc.; 2014. doi:10.1016/B978-0-12-800177-6.00001-3
18. Gomase VS, Tagore S. Cytomics. *Curr Drug Metab*. 2008;9(3):263-266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336233> Accessed September 17, 2019.
19. Leon-Mimila P, Wang J, Huertas-Vazquez A. Relevance of Multi-Omics Studies in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6(91):1-13. doi:10.3389/fcvm.2019.00091
20. Behr E, Ensam B. New approaches to predicting the risk of sudden death. *Clin Med (Northfield Il)*. 2016;16(3):283-283. doi:10.7861/clinmedicine.16-3-283
21. Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circ Res*. 2015;116(12):1919-1936. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.304030
22. Yoffe L, Gilam A, Yaron O, et al. Early Detection of Preeclampsia Using Circulating Small non-coding RNA. *Sci Rep*. 2018;8(1). doi:10.1038/s41598-018-21604-6
23. Ferguson JF, Allayee H, Gerszten RE, et al. Nutrigenomics, the microbiome, and gene-environment interactions: New directions in cardiovascular disease research, prevention, and treatment. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(3):291-313. doi:10.1161/HCG.0000000000000030
24. Zhou S, Jin J, Wang J, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1073-1084. doi:10.1038/aps.2018.30
25. Soler-Botija C, Galvez-Monton C, Bayes Genis A. Epigenetic biomarkers in cardiovascular diseases. *Front Genet*. 2019;10:950. doi:10.3389/FGENE.2019.00950

26. Wu PY, Cheng CW, Kaddi CD, Venugopalan J, Hoffman R, Wang MD. -Omic and Electronic Health Record Big Data Analytics for Precision Medicine. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017;64(2):263-273. doi:10.1109/TBME.2016.2573285
27. Xu J, Yang P, Xue S, et al. Translating cancer genomics into precision medicine with artificial intelligence: applications, challenges and future perspectives. *Hum Genet.* 2019;0(0):0. doi:10.1007/s00439-019-01970-5
28. King M-C, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *brca1* and *brca2*. *Science (80- )*. 2003;302(5645):643-646
29. Zhrebker L, Cherni I, Gross LM, et al. Case report: whole exome sequencing of primary cardiac angiosarcoma highlights potential for targeted therapies. *BMC Cancer.* 2017;17(1):17. doi:10.1186/s12885-016-3000-z
30. Schilsky RL, Kim ES, Prasad V. Has the Promise of Precision Medicine Been Oversold? *Am Soc Clin Oncol Post.* 2019:1-10
31. Fang S, Wang Z. EGFR mutations as a prognostic and predictive marker in non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1595-1611. doi:10.2147/DDDT.S69690
32. Meyer JG, Schilling B. Clinical applications of quantitative proteomics using targeted and untargeted data-independent acquisition techniques. *Expert Rev Proteomics.* 2017;14(5):419-429. doi:10.1080/14789450.2017.1322904
33. Liu Y, Chen J, Sethi A, et al. Glycoproteomic analysis of prostate cancer tissues by SWATH mass spectrometry discovers N-acyl ethanolamine acid amidase and protein tyrosine kinase 7 as signatures for tumor aggressiveness. *Mol Cell Proteomics.* 2014;13(7):1753-1768. doi:10.1074/mcp.M114.038273
34. Bronkhorst AJ, Ungerer V, Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomol Detect Quantif.* 2019;17. doi:10.1016/j.bdq.2019.100087
35. Getta BM, Devlin SM, Levine RL, et al. Multicolor Flow Cytometry and Multigene Next-Generation Sequencing Are Complementary and Highly Predictive for Relapse in Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(7):1064-1071. doi:10.1016/j.bbmt.2017.03.017
36. Gullaksen SE, Skavland J, Gavasso S, et al. Single cell immune profiling by mass cytometry of newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia treated with nilotinib. *Haematologica.* 2017;102(8):1361-1367. doi:10.3324/haematol.2017.167080
37. Majzner RG, Mackall CL. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med.* 2019;25(9):1341-1355. doi:10.1038/s41591-019-0564-6
38. Zhang Z, Jiang J, Wu X, et al. Chimeric antigen receptor T cell targeting EGFRvIII for metastatic lung cancer therapy. *Front Med.* 2019;13(1):57-68. doi:10.1007/s11684-019-0683-y
39. Hou B, Tang Y, Li W, Zeng Q, Chang D. Efficiency of CAR-T Therapy for Treatment of Solid Tumor in Clinical Trials: A Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/3425291
40. Min HK, Lim S, Chung BC, Moon MH. Shotgun lipidomics for candidate biomarkers of urinary phospholipids in prostate cancer. *Anal Bioanal Chem.* 2011;399(2):823-830. doi:10.1007/s00216-010-4290-7
41. Yan F, Zhao H, Zeng Y. Lipidomics: a promising cancer biomarker. *Clin Transl Med.* 2018;7(1):21. doi:10.1186/s40169-018-0199-0
42. Phelps DL, Balog J, Gildea LF, et al. The surgical intelligent knife distinguishes normal, borderline and malignant gynaecological tissues using rapid evaporative ionisation mass spectrometry (REIMS). *Br J Cancer.* 2018;118(10):1349-1358. doi:10.1038/s41416-018-0048-3
43. Sans M, Zhang J, Lin JQ, et al. Performance of the MasSpec Pen for Rapid Diagnosis of Ovarian Cancer. *Clin Chem.* 2019;65(5):674-683. doi:10.1373/clinchem.2018.299289
44. FDA. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cancer-treatment-any-solid-tumor-specific-genetic-feature>. Accessed September 6, 2019
45. Blagitko-Dorfs N, Schlosser P, Greve G, et al. Combination treatment of acute myeloid leukemia cells with DNMT and HDAC inhibitors: predominant synergistic gene downregulation associated with gene body demethylation. *Leukemia.* 2019;33(4):945-956. doi:10.1038/s41375-018-0293-8



46. Kienzler A-K, Hargreaves CE, Patel SY. The role of genomics in common variable immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol.* 2017;188(3):326-332. doi:10.1111/cei.12947
47. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017;101(1):5-22. doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.005
48. Orange JS, Glessner JT, Resnick E, et al. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1360-7.e6. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.039
49. Blanco E, Pérez-Andrés M, Arriba-Méndez S, et al. Defects in memory B-cell and plasma cell subsets expressing different immunoglobulin-subclasses in patients with CVID and immunoglobulin subclass deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(3):809-824. doi:10.1016/j.jaci.2019.02.017
50. Teruel M, Chamberlain C, Alarcón-Riquelme ME. Omics studies: their use in diagnosis and reclassification of SLE and other systemic autoimmune diseases. *Rheumatology.* October 2016:kew339. doi:10.1093/rheumatology/kew339
51. Lucas JM. Microarrays: Molecular allergology and nanotechnology for personalised medicine (I). *Allergol Immunopathol (Madr).* 2010;38(3):153-161. doi:10.1016/j.aller.2010.03.001
52. Music M, Soosaipillai A, Batruch I, Prassas I, Bogdanos DP, Diamandis EP. A proteome-wide immuno-mass spectrometric identification of serum autoantibodies. *Clin Proteomics.* 2019;16(1):25. doi:10.1186/s12014-019-9246-0
53. Apweiler R, Aslanidis C, Deufel T, et al. Approaching Clinical Proteomics: Current State and Future Fields of Application in Cellular Proteomics. *Cytom Part A.* 2009;75(10):816-832. doi:10.1002/cyto.a.20779
54. Novosiadly R, Kalos M. High-content molecular profiling of T-cell therapy in oncology. *Mol Ther - Oncolytics.* 2016;3:16009. doi:10.1038/mt.2016.9
55. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, et al. Evaluation of the FilmArray Blood Culture Identification Panel: Results of a Multicenter Controlled Trial. *J Clin Microbiol.* 2016;54(3):687-698. doi:10.1128/JCM.01679-15
56. Kostrzewa M. Application of the MALDI Biotyper to clinical microbiology: progress and potential. *Expert Rev Proteomics.* 2018;15(3):193-202. doi:10.1080/14789450.2018.1438193
57. Lu Y, Goldstein DB, Angrist M, Cavalleri G. Personalized Medicine and Human Genetic Diversity. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(9):1-11. doi:10.1101/cshperspect.a008581
58. Bilkey GA, Burns BL, Coles EP, Mahede T, Baynam G, Nowak KJ. Optimizing Precision Medicine for Public Health. *Front Public Heal.* 2019;7(March):1-9. doi:10.3389/fpubh.2019.00042
59. Kim DH, Kim YS, Son N II, Kang CK, Kim AR. Recent omics technologies and their emerging applications for personalised medicine. *IET Syst Biol.* 2017;11(3):87-98. doi:10.1049/iet-syb.2016.0016
60. Coon KD, Myers AJ, Craig DW, et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(4):613-618. doi:10.4088/jcp.v68n0419
61. Wishart DS. Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(7):473-484. doi:10.1038/nrd.2016.32
62. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med.* 2011;17(4):448-453. doi:10.1038/nm.2307
63. Gómez Ayala AE. Nutrigenómica y nitrigenética, la relación entre la alimentación, la salud y la genómica. *Offarm Farm y Soc.* 2007;26(4):78-85. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5324473>. Accessed September 24, 2019
64. Irwin A, European Commission. Omics, sweet omics – curing the incurable, one disease at a time. *Horiz EU Res Innov Mag.* 2018. <https://horizon-magazine.eu/article/omics-sweet-omics-curing-incurable-one-disease-time.html>
65. International Rare Diseases Research Consortium. Progress Made in Rare Diseases Research. <http://www.irdirc.org/research/progress-made-in-rdr/>. Accessed September 23, 2019.
66. OMS. Envejecimiento y salud. Notas descriptivas. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud> Published 2018. Accessed November 25, 2019.

67. Wong RY. A New Strategic Approach to Successful Aging and Healthy Aging. *Geriatr (Basel, Switzerland)*. 2018;3(4). doi:10.3390/geriatrics3040086
68. Cellerino A, Ori A. What have we learned on aging from omics studies? *Semin Cell Dev Biol*. 2017;70:177-189. doi:10.1016/j.semcdb.2017.06.012
69. Chen BH, Marioni RE, Colicino E, et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(9):1844-1865. doi:10.18632/aging.101020
70. Thermes C. Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends Genet*. 2014;30(9):418-426. doi:10.1016/j.tig.2014.07.001
71. Zhang XD. Precision Medicine, Personalized Medicine, Omics and Big Data: Concepts and Relationships. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2015;06(02):1-3. doi:10.4172/2153-0645.1000e144
72. Sun Y, Hu Y-J. Integrative Analysis of Multi-omics Data for Discovery and Functional Studies of Complex Human Diseases. *Adv Genet*. 2016;93:147-190. doi:10.1586/14737175.2015.1028369. Focused
73. Ang MY, Low TY, Lee PY, Wan Mohamad Nazarie WF, Guryev V, Jamal R. Proteogenomics: From next-generation sequencing (NGS) and mass spectrometry-based proteomics to precision medicine. *Clin Chim Acta*. 2019;498:38-46. doi:10.1016/j.cca.2019.08.010
74. Gjoneska E, Pfenning A, Mathys H, Quon G, Kundaje A, Tsai L. Conserved epigenomic signals in mice and humans reveal immune basis of Alzheimer's disease. *Nature*. 2015;518:365-369
75. Chen R, Mias GI, Li-pook-than J, et al. Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes. *Cell*. 2012;148(6):1293-1307. doi:10.1016/j.cell.2012.02.009. Personal
76. Chen R, Snyder M. Promise of personalized omics to precision medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2013;5:73-82. doi:10.1002/wsbm.1198
77. Tang X, Huang Y, Lei J, Luo H, Zhu X. The single-cell sequencing: new developments and medical applications. *Cell Biosci*. 2019;9(1):1-9. doi:10.1186/s13578-019-0314-y
78. Alyass A, Turcotte M, Meyre D. From big data analysis to personalized medicine for all: Challenges and opportunities. *BMC Med Genomics*. 2015;8(1):1-12. doi:10.1186/s12920-015-0108-y
79. Human Proteome Organization (HUPO). Proteomics Standards Initiative. <https://hupo.org/Proteomics-Standards-Initiative>. Accessed September 20, 2019.
80. Misra BB, Langefeld C, Olivier M, Cox LA. Integrated omics: tools, advances and future approaches. *J Mol Endocrinol*. 2019;62(1):21-45. doi:https://doi.org/10.1530/JME-18-0055
81. Brittain HK, Scott R, Thomas E. The rise of the genome and personalised medicine. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2017;17(6):545-551. doi:10.7861/clinmedicine.17-6-545
82. Nature. RNA splicing. *Nature subjects*. <https://www.nature.com/subjects/rna-splicing>. Accessed September 24, 2019
83. Nature. Microsatellite instability. *Nature subjects*. <https://www.nature.com/subjects/microsatellite-instability#research-and-reviews>. Accessed September 24, 2019
84. World Health Organization. What is Healthy Ageing? WHO. <https://www.who.int/ageing/healthy-ageing/en/> Published 2018. Accessed September 9, 2019
85. Rowe JW, Kahn RL. Successful Aging. *Gerontologist*. 1997;37(4):433-440. doi:10.1093/geront/37.4.433





farmacogenómica  
Proteómica  
NUTRIGENÓMICA  
**Genómica**  
METAGENÓMICA Farmacogenómica  
PROTEÓMICA Interactómica  
Secretómica GLICÓMICA  
**Transcriptómica**  
Lipidómica GLICÓMICA  
**EPIGENÓMICA**  
Metabolómica Interactómica  
METAGENÓMICA  
Transcriptómica  
Secretómica