ARTÍCULO DE REVISIÓN

Aplicaciones de la biotecnología en el desarrollo de la medicina personalizada

Biotechnology uses in the development of personalized medicine

Lic. Usnavia Díaz Fernández[I], Lic. Annarli Olivia Rodríguez Ferreiro[II]

[I] Facultad de Medicina No. 2, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.
[II] Facultad de Ingeniería Biomédica, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

La biotecnología moderna, desarrollada a partir de una amplia gama de tecnologías, ha sido motivada por la necesidad de adquirir nuevos tratamientos médicos, lo cual aporta contribuciones excepcionales a la medicina humana y favorece el avance de la ciencia, cuyo progreso establece el paso hacia la denominada medicina personalizada. A tales efectos se realizó una revisión exhaustiva sobre las aplicaciones de la biotecnología mediante el empleo de las diversas tecnologías ómicas (genómica, proteómica y farmacogenómica, entre otras).

Palabras clave: medicina personalizada, biotecnología, ómicas

ABSTRACT

The modern biotechnology, developed starting from a wide range of technologies, has been motivated by the necessity of acquiring new medical treatments, which offers exceptional contributions to the human medicine and favors the advance of the science whose progress establishes the step toward the denominated personalized medicine. To such effects an exhaustive review on the uses of the biotechnology was carried out by means of the diverse omics technologies employment (genomics, proteomics and pharmacogenomics, among others).

Key words: personalized medicine, biotechnology, omics.

INTRODUCCIÓN

La biotecnología, desde su surgimiento, tiene como propósito resolver los diferentes problemas del hombre. Esta combina lo más tradicional con lo más novedoso desde los puntos de vista científico y técnico.[1]

En su desarrollo ha transitado por 4 etapas: la biotecnología de primera generación, tradicional, antigua, empírica o pre Pasteur, abarca los procesos de elaboración de bebidas alcohólicas, pan, vinagre, productos lácteos y alimentos fermentados tradicionales, entre otros, desarrollados mediante prácticas empíricas y se insertan por sí mismas en la actuales fuentes de alimentación humana.[1]

En la de segunda generación, era de los antibióticos o industrial, los procesos biológicos son controlados para desarrollar favorablemente sus funciones, lo cual constituye la esencia de esta etapa. Se desarrolla a partir de la segunda mitad del siglo XIX, con los conocimientos incipientes de la microbiología y la bioquímica, y culmina

con la consolidación de la ingeniería bioquímica, lo que contribuyó a impulsar la incorporación de la técnica de fermentación en algunas áreas industriales.[2,3]

La tercera generación es la que se sirve de las técnicas de ADN recombinante o ingeniería genética. Se trata de sistemas novedosos utilizados para alterar o modificar las propiedades genéticas de los organismos de una forma totalmente dirigida, de manera que comienza la denominada biotecnología moderna, la cual ha brindado a la sociedad en los últimos años una serie de productos verdaderamente útiles, con amplia aceptación, que han revolucionado el diagnóstico y la práctica de la medicina. [3]

Cuando se combinan las ciencias existe un mayor nivel de integración y surge así la biotecnología de cuarta generación, en la que se acelera el descifrado de genomas completos de organismos, lo que unido a la aplicación de la genómica y la proteómica, genera una enorme cantidad de datos que conlleva al surgimiento de la bioinformática y, por tanto, al desarrollo de una nueva plataforma de trabajo en la búsqueda de nuevos productos donde la satisfacción del hombre sigue siendo el principal objetivo.[4]

Tal como se ha visto, la biotecnología de tercera y cuarta generaciones han sido motivadas por la necesidad de adquirir nuevos tratamientos médicos, lo cual aporta contribuciones excepcionales a la medicina humana y favorece el avance de la ciencia, cuyo progreso establece el paso hacia la denominada medicina personalizada. [4]

Los avances en el campo de la biotecnología, especialmente del proyecto genoma humano, el desarrollo de la investigación científico-técnica, además de una serie de estrategias y tecnologías novedosas como las denominadas ómicas (genómica, proteómica y farmacogenómica, entre otras), así como la bioinformática, han iniciado un proceso de transformación en el que la acción terapéutica se centra sobre el paciente (individuo) que sufre una enfermedad, más que sobre la enfermedad sufrida por el paciente. Por lo tanto, el elemento fundamental es el individuo, de ahí que esa individualidad ha implementado la llamada medicina personalizada[5-7]

La medicina personalizada persigue sus objetivos desde una perspectiva individualizada, pero no para cada persona, sino para grupos de individuos con características genéticas similares (tratamientos segmentados). Esta trata de entender la enfermedad molecularmente; comprender cómo se produce la respuesta a los tratamientos; particularizar dicha respuesta; predecir el riesgo individual de padecer la enfermedad o de responder a un medicamento; diagnosticar correctamente y mejorar el tratamiento para optimizar la eficacia de los fármacos, minimizar los efectos adversos para así lograr el esperado éxito terapéutico.[8,9] Teniendo en cuenta lo anterior, en el presente artículo los autores tratan de demostrar la aplicación de la biotecnología en el desarrollo de la medicina personalizada.

MEDICINA PERSONALIZADA

En el siglo XX las investigaciones se centraron en el entendimiento y adecuado diagnóstico de las enfermedades, sus agentes causales, en los pacientes, así como en el tratamiento y la prevención de dichas enfermedades, donde la terapia hasta ahora ha sido genérica, aproximadamente la misma para quienes presentan igual dolencia.[1] Esta terapéutica es la que se ha mostrado más útil para la más amplia población con determinado padecimiento.[3]

En el siglo XX las investigaciones se centraron en el entendimiento y adecuado diagnóstico de las enfermedades, sus agentes causales y la investigación de la patología centrada en los pacientes, su tratamiento y en la prevención, donde la terapéutica hasta ahora ha sido genérica, aproximadamente la misma para quienes comparten una misma dolencia.[1,3]

La posibilidad tecnológica de secuenciar el genoma de un individuo para obtener información sobre las bases biológicas y genéticas,[9] ha conllevado a una modificación significativa en cuanto a los elementos predictivos de la enfermedad, capaz de identificar genes ligados a enfermedades, desarrollar medicamentos específicos, con menos efectos secundarios y adaptados al perfil del paciente, así como de determinar la predisposición a padecer ciertas afecciones, con el fin de mejorar la efectividad, de manera que surge así la denominada medicina personalizada.[7,10,11]

El objetivo de la medicina personalizada es realizar un diagnóstico adecuado y mejorar el tratamiento de acuerdo con las características moleculares de la enfermedad y del paciente, a fin de optimizar la eficacia de los fármacos y minimizar los efectos adversos, para lograr así el éxito terapéutico esperado.[7,9]

Entre sus características más importantes sobresalen la personalización, la predicción, la prevención y la participación. No se trata de crear medicamentos o dispositivos que sean únicos para un solo paciente, sino de clasificar a los individuos en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad a cierta enfermedad o en su respuesta a un tratamiento específico. Aun así, esto supone un cambio sustancial con respecto al concepto imperante hoy día sobre tratamientos y medicamentos "para todos", bajo el cual toda la investigación se ha centrado en encontrar fármacos para una amplia mayoría de la población que sufre una determinada dolencia.[8-10]

De acuerdo con los razonamientos que se han venido realizando, entre sus beneficios principales se destacan: prevención-detección temprana de las enfermedades, posibilidad de seleccionar el tratamiento y hacer la dosificación óptima para cada paciente, incremento de la adherencia terapéutica, disminución de los efectos adversos, aumento de la calidad de vida y reducción del costo total de la atención sanitaria.[5,11]

Todo lo anterior es posible gracias a las diversas ciencias y tecnologías novedosas impulsadas en los últimos años, que han abierto las puertas a las denominadas ómicas, entre las cuales se destaca la genómica.[9,12,13]

El conocimiento de la secuencia del genoma humano, como producto del Proyecto del Genoma Humano, ha logrado determinar el orden preciso de los cerca de 3 200 millones de nucleótidos del genoma humano y elaborar un mapa que ubica a sus 30 000–40 000 genes.[1,13]

Su análisis ha permitido estudiar integralmente cerca de 1 000 genes causantes de enfermedades monogénicas y ha hecho evidente algunos de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que confieren individualidad y hacen que cada individuo sea singular e irrepetible.[12]

Los SNPs se presentan cada 500 a 1 000 nucleótidos aproximadamente y cada posibilidad ocurre al menos en 1 % de la población (en menos de 1 % es mutación puntual).[7,15] Las combinaciones que resultan de los SNPs a lo largo de todo el genoma humano, dan lugar a la individualidad genética, que además de definir aspectos físicos

del individuo, le confiere susceptibilidad y resistencia a enfermedades multifactoriales como la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial, el asma y el cáncer, por citar algunas.[17]

Por otra parte, los SNPs constituyen hasta 90 % de todas las variaciones genómicas humanas y los más comunes se producen por intercambio recíproco de nucleótidos, pero cuando integran exones generalmente dan lugar a proteínas con expresión, estructura o funciones biológicas alteradas, de manera que se conocen como SNPs codificantes (cSNPs).[1,18] Debido a que solo de 3-5 % del ADN humano corresponde a secuencias que codifican, la mayoría de los SNPs se localizan fuera de estas regiones; sin embargo, incluso en ausencia de significado funcional, su proximidad a un determinado gen alterado, con el que segrega en forma conjunta, lo transforma en un indicador útil para detectar potenciales anomalías génicas.[19,20]

El uso de la genómica tiene sus pilares en la capacidad de conocer los SNPs de cada individuo y de modificar el medio ambiente en que este se desarrolla.[4] De esta forma, la medicina genómica dará como resultado una práctica médica más individualizada, predictiva y preventiva. Así, será posible diagnosticar a cada individuo en forma presintomática, lo cual permite llevar a cabo medidas de atención sanitaria que retrasen o eviten las manifestaciones clínicas, las complicaciones y las secuelas de las enfermedades comunes que tanto impacto tienen en la sociedad.[21,22]

Una de las aplicaciones de la genómica personalizada consiste en buscar mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 para identificar a los individuos con una fuerte susceptibilidad al cáncer de mama y de ovario, ya que las pruebas genómicas también pueden ser útiles en la evaluación de la agresividad y actividad de la afección y, de este modo, pueden ayudar a informar la terapia adecuada. También han sido descritas una serie de pruebas que aplican la genómica, por ejemplo, se diseñó un ensayo que utiliza un ácido ribonucleico de 21 genes (ARN) para predecir el riesgo de recurrencia y para guiar la terapia para el cáncer de mama; otro que utiliza 12 genes para predecir el riesgo de recurrencia de cáncer de colon en estadios II o III y uno que emplea 17 genes para predecir el riesgo de recurrencia y la agresividad del cáncer de próstata.[15]

Entre las debilidades de la aplicación de la genómica hasta el momento se encuentran la complejidad de los datos aportados producto a la heterogeneidad del material celular que conduce a la inestabilidad genómica, la incapacidad para detectar fácilmente las lesiones desconocidas y la falta de una referencia adecuada a los tejidos normales del mismo individuo.[16-18]

El proteoma es el conjunto de proteínas expresadas por una célula, grupo celular u organismo en un momento dado. La proteómica comprende tanto las técnicas para el estudio en gran escala de las proteínas expresadas (proteoma), como las aplicaciones de dichas técnicas al análisis de problemas biológicos; mientras que el genoma de un organismo es esencialmente constante a lo largo de la vida. El proteoma tiene un carácter dinámico, de ahí que la expresión de proteínas cambia en las diferentes etapas del ciclo celular como respuesta a las acciones externas y a su estado fisiológico o patológico.

Estos factores incrementan considerablemente la complejidad del proteoma como consecuencia de la activación o supresión de la expresión de genes, las alteraciones en la interacción intracelular entre las proteínas o los cambios en sus modificaciones postraduccionales (PTM).[23,24]

El Proyecto Proteoma Humano ha generado un mapa de la arquitectura molecular a base de proteínas y péptidos del cuerpo humano, que se convierte en un recurso para ayudar a dilucidar las funciones biológicas y moleculares, así como avanzar en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, al identificar los componentes del proteoma que sufren alteraciones en sus niveles de expresión como consecuencia de alteraciones fisiopatológicas o inducidas por agentes externos, lo cual permite determinar las proteínas que intervienen en esos procesos (caracterización del mecanismo molecular e identificación de dianas farmacológicas) o identificar proteínas cuyos cambios de expresión resulten característicos del proceso (identificación de marcadores diagnósticos). En este caso los biomarcadores son moléculas que sirven como indicadores del estado fisiológico y de los cambios que se producen durante el proceso, que desembocan en el desarrollo y establecimiento de un padecimiento, cuyos requisitos fundamentales son elevadas especificidad y sensibilidad.[24-26]

Teniendo en cuenta la prevalencia del cáncer a escala mundial, una de las prioridades es la búsqueda de nuevos biomarcadores para la detección temprana, para predecir el desarrollo de la enfermedad y para evaluar la respuesta terapéutica. Los líquidos humanos son la principal fuente de biomarcadores, en particular por su bajo costo, fácil recolección y procesamiento, así como también por el carácter no invasivo de sus muestras.[27]

Se notifica incremento de la haptoglobina alfa en muestras de suero de pacientes con cáncer de ovario y de las formas glucosiladas de esta proteína; asimismo, entre los biomarcadores de la fase temprana de cáncer de ovario, se ha propueto la CA-125, la apolipoproteína A1, un fragmento truncado de la transtiretina y un fragmento de la cadena pesada H4 del inhibidor de la tripsina alfa, con una sensibilidad de 83 % y una especificidad de 95 %.[28]

Otra de las contribuciones de la proteómica ha sido la detección de modificaciones postraduccionales en relación con los diversos tipos de cáncer. De manera específica se han encontrado varias proteínas fosforiladas como EGFR para cáncer de colon, c-kit para tumores gastrointestinales y Her2 para cáncer de mama.[29,30]

Las tecnologías proteómicas actuales están encaminadas hacia el análisis de la interacción proteína-proteína y la señal celular. La identificación de esta última es importante para entender los mecanismos de transducción de señales y el establecimiento de redes de señalización intracelular.[23]

La farmacogenómica trata de estudiar todos los genes involucrados en el metabolismo de un fármaco; igualmente, analiza la variación genética de receptores de medicamentos en la célula blanco, lo cual puede determinar su eficiencia. Esta se refiere al desarrollo y uso de medicamentos más individualizados, según las particularidades genéticas de los individuos, a fin de generar nuevos fármacos más efectivos y menos tóxicos.[31]

Por otra parte, la farmacogenómica no solo tiene el potencial de influir en la eficacia y la seguridad, sino que se ha convertido en una fuente de desarrollo de medicamentos más rápida y eficiente.[32] Para la industria farmacéutica brinda la oportunidad de descubrir mejores fármacos, detectar oportunamente a los pacientes con la predisposición genética a una buena respuesta y reducir significativamente costos del proceso experimental preclínico y clínico.[33]

Hoy día, simultáneamente con los estudios de seguridad y eficacia, se llevan a cabo subestudios genómicos exploratorios que se proponen identificar biomarcadores predictores de respuestas farmacológicas de interés (terapéuticas o indeseables). [34,35]

Al respecto, durante las fases tempranas de investigación, el descubrimiento de un biomarcador que permita estratificar la población de enfermos en subgrupos, de acuerdo con la respuesta terapéutica, hace posible excluir anticipadamente los pacientes que responderán de forma inadecuada al agente en estudio, con la consecuente reducción de fallas terapéuticas, reacciones adversas y costos de investigación. Así, fármacos que pudieran haber sido abandonados por problemas de seguridad o eficacia en el conjunto de enfermos, podrán ser aprobados para subgrupos de dichos enfermos. Además, se reduce la probabilidad de retiros posmercado debido a efectos indeseables, al permitir encontrar a tiempo los pacientes de alto riesgo.[36]

Otra de las ciencias ómicas incluye la transcriptómica, que describe la expresión de mRNA de un tejido particular y brinda información acerca de las diferencias transcripcionales entre dos o más estados. La comprensión de los transcriptomas es esencial para la interpretación de los elementos funcionales del genoma, pues revela los constituyentes moleculares de las células y tejidos y ayuda a entender el desarrollo del cáncer.[37]

Los microarray permiten el análisis y la cuantificación de todo el perfil del transcriptoma de un organismo. Se han construido microarrays genómicos que han permitido el mapeo de las regiones transcritas a una resolución muy alta, a partir de varios pares de bases a aproximadamente 100 pb.[27]

La tecnología de microarrays es capaz de estudiar 20 000 genes a la vez en una sola muestra. Esta aproximación se usa con éxito en el diseño de aproximaciones terapéuticas para algunas enfermedades como las leucemias agudas, los linfomas difusos de células B o el cáncer de mama.[11,21,28]

Existe una vasta bibliografía sobre el uso de microarrays de perfiles en el diagnóstico del cáncer y su clasificación, por ejemplo, los microarrays de perfiles de ADN de genes de expresión, pueden detectar metástasis de los ganglios linfáticos. Así, la combinación de datos de la transcripción y metabólicos de la misma muestra de carcinoma de mama contribuye a una subclasificación más refinada de los cánceres de mama y revela relaciones entre la metabólomica y los niveles transcripcionales. Por lo tanto, la tecnología de microarrays es un poderoso recurso para el desarrollo de transcriptomas en el cáncer.[26,29]

No obstante, estos métodos tienen varias limitaciones, que incluyen la confianza en el conocimiento existente sobre la secuencia del genoma y un rango dinámico limitado de detección debido a la saturación de las señales.[28]

La metabolómica, es una nueva adición al campo de la medicina personalizada, es el estudio de moléculas de bajo peso molecular o metabolitos que se encuentran dentro de las células y los sistemas biológicos. Es un sistema dinámico constituido por el conjunto de metabolitos, biomarcadores de pequeño tamaño (<1500 Dalton), presentes en una muestra biológica, que son productos finales de los procesos regulatorios de las células y representan el fenotipo funcional a nivel celular. Por consiguiente, revela la respuesta de los sistemas biológicos a la influencia genética, nutricional y ambiental, además de que permite investigar la relación entre el genotipo del organismo y el fenotipo resultante, al ser el metaboloma el producto final de su

expresión, el cual muestra la relación entre su fisiología y las condiciones ambientales.[27]

La metabolómica es útil para predecir el efecto de las vías metabólicas en medicamentos contra el cáncer. Por medio de técnicas de metabolómica, conjuntos globales de metabolitos de bajo peso molecular se miden como indicadores de estados fisiológicos o patológicos, también los datos obtenidos pueden contribuir a predecir los efectos de ciertas drogas.[18]

Evidentemente, esto no hubiera sido posible sin un desarrollo adecuado en el área de la bioinformática, la cual utiliza la tecnología de la información para organizar, analizar y distribuir toda la información biológica generada con la finalidad de responder preguntas complejas en biología. Es un área de investigación multidisciplinaria que agrupa una multitud de técnicas y soluciones desarrolladas entre las que se encuentran herramientas de software de visualización, simulación y predicción de estructuras moleculares, de concatenación de trozos de ADN, sistemas de almacenamiento y recuperación de datos genéticos, por citar algunos.

En los últimos años se ha producido una explosión de la información genética al alcance del público, sobre todo en la propia internet, que ha implicado el desarrollo de un nuevo conjunto de herramientas para recuperar y analizar convenientemente los datos disponibles.[17]

Aplicación de la medicina personalizada en Cuba

Cuba no ha escapado a la progresiva introducción de las aplicaciones en la práctica clínica de la genómica y las tecnologías relacionadas con la medicina personalizada, puesto que el sistema nacional de salud reclama una atención que conduzca al estudio, evaluación y propuesta de las acciones que permitan su implementación, según las evidencias, las condiciones y las necesidades del modelo cubano de atención sanitaria.

El Sistema Nacional de Salud cubano presenta características propias dentro del panorama internacional. Por un lado, se trata de un sistema gratuito de salud, universalmente accesible y enfocado hacia la atención primaria; por otro, la existencia de una industria biotecnológica y farmacéutica sólida, que se ha colocado en el exigente comercio mundial del sector con algunos productos exclusivos, pero que cumple siempre con el principio de introducir sus resultados en beneficio de la población cubana. Ambos hechos se soportan en la implementación de políticas estatales que definen, norman y determinan a tales fines, la conformación de redes de instituciones asistenciales, científicas y docentes a lo largo del país, y la disponibilidad de recursos humanos altamente capacitados.

Si bien pueden enumerarse diversos ejemplos de atención personalizada dentro del sistema sanitario cubano, no abundan, en cambio, las aplicaciones de las tecnologías ómicas en la práctica clínica. En general, se trata de informes experimentales preliminares o de un interés investigativo particular, algunos de ellos no precisamente realizados por instituciones del sector de la salud.[38]

En un país de escasos ingresos, cuyos gastos dedicados a la salud significan una proporción notable del presupuesto anual, para toda inversión en el sector resulta ineludible la perspectiva económica, la cual debe ser bien evaluada y define su viabilidad y extensión. Son indudablemente altos los costos actuales de las tecnologías ómicas, al menos en cuanto al diagnóstico y las terapias derivadas de ellas, con

excepción de la bioinformática, para cuya generalización ya se cuenta en Cuba con los elementos indispensables.[39]

Por una parte, la utilización del ensayo de pesquisa para la cuantificación del antígeno especifico de la próstata (PSA, del inglés *prostatic specific antigen*) en la estratificación del riesgo para cáncer de próstata [2] o el tratamiento con anticuerpos monoclonales en dependencia de que un tumor maligno de mama exprese el marcador Her2. Por otra, la reducción progresiva de los costos de muchos de los avances que aún están mayoritariamente en experimento, auguran su introducción a mayor escala, en un término más o menos mediato.[39]

CONCLUSIONES

Los avances en el campo de la biotecnología han revolucionado el diagnóstico y la práctica de la medicina, como consecuencia del desarrollo de una serie de estrategias y tecnologías novedosas, las denominadas ómicas (entre las que se incluyen la genómica, proteómica, farmacogenómica, metabolómica, entre otras), ha conllevado al surgimiento y desarrollo de la medicina personalizada, la cual es capaz de predecir el riesgo individual de padecer la enfermedad o de responder a un medicamento, y así lograr el éxito terapéutico esperado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Introducción a la Biotecnología. La Habana: Universidad para todos; 1998.

2. Sasson A. Biotecnología: desafíos y promesas. La Habana: UNESCO/Centro de Investigaciones Biológicas;1985. p: 175.

3. Medrano Hernández AM. Medicina personalizada: hacia un nuevo modelo en la práctica médica. Arch Neurocien (Mex). 2012;17(2): 129-31.

4. Andreu AL. La medicina personalizada: una nueva forma de entender la medicina [citado 12 Ago 2015].

5. Hood L, Heath JR, Phelps ME, Lin B. System's biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. Science. 2004 [12 Ago 2015]; 306: 640-3.

6. Lifshitz A. La medicina personalizada no es solo farmacogenómica. Med Int Mex. 2009;25(5):335-6.

7. Medicina genómica: hacia una medicina personalizada, 2004 [12 Ago 2015].

8. Jiménez Sánchez G. La medicina genómica: el inicio de una nueva era en la práctica médica 2004 [citado 12 Ago 2015].

9. Chadwell K. Clinical practice on the horizon: personalized medicine. Clin Nurse Spec. 2013; 27(1):36-43.

10. Conti R, Veenstra DL, Armstrong K, Lesko LJ, Grosse SD. Personalized medicine and genomics: challenges and opportunities in assessing effectiveness, cost-effectiveness and future research priorities. Med Decis Making. 2010; 30(3): 328–40.

11. Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. Genome. 2009; 1:2.

12. Spalvieri MP, Rotenberg RG. Medicina genómica. Aplicaciones del polimorfismo de un nucleótido y micromatrices de ADN. Medicina (B. Aires). 2004 [citado 12 Ago 2015];64(6).

13. Burke W, Brown Trinidad S, Press NA. Essential Elements of Personalized Medicine. Urol Oncol. 2014; 32(2):193-7.

14. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old lessons. Hum Genet. 2011; 130(1): 3–14.

15. Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. Transl Res. 2009; 154 (6):277-87.

16. Hong KW, Oh B. Overview of personalized medicine in the disease genomic era. BMB Rep. 2010; 43(10):643-8.

17. Weston AD, Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine. J Proteome Res. 2004; 3: 179-96.

18. Tremblay J, Hamet P. Role of genomics on the path to personalized medicine. Metabolism. 2013; 62 (Suppl 1):2-5.

19. Kalia M. Biomarkers for personalized oncology: recent advances and future challenges. Metabolism. 2015 [citado 12 ago 2015]; 64(3 Suppl 1): 16-21.

20. Mukesh Verma. Personalized medicine and cancer. J Pers Med. 2012;2(1):1-14.

21. Kalia M. Personalized oncology: recent advances and future challenges. Metabolism. 2013 [citado 12 ago 2015]; 62 (Suppl 1):11-4.

22. Castellanos L, González LJ, Padrón G. Proteómica médica [12 Ago 2015].

23. Pando Robles RV, Lanz Mendoza H. La importancia de la proteómica en la salud pública. Salud Pública Méx. 2009;51(sup 3):386-94.

24. Malik NN. Drug discovery: past, present and future. Drug Discov Today. 2008; 13 (21-22): 909-12.

25. Pene F, Courtine E, Cariou A, Mira JP. Toward theragnostics. Crit Care Med. 2009; 37(Suppl 1): 50-8.

26. Rodríguez Antona C, Taron M. Pharmacogenomic biomarkers for personalized cancer treatment. J. Intern Med. 2015 [citado 12 Ago 2015]; 277(2): 201-17.

27. Grüllich C, von Kalle C. Recent developments and future perspectives of personalized oncology. Onkologie. 2012;35(Suppl 1):4-7.

28. Snyderman R. Personalized health care: from theory to practice. Biotechnol J. 2012; 7(8):1-7.

29. Wolf Dieter L. Possibilities and limitations of stratified medicine based on biomarkers and targeted therapies in oncology. Z Evid Forbild Qual Gesundhwes. 2012;106(1):11-22.

30. Ruiz García JA. Aspectos jurídicos de la medicina personalizada. InDret. 2005 [citado 12 Ago 2015];2.

31. Lisker R. Medicina genómica. Mitos y realidades. Rev Invest Clin. 2004; 56(4): 554-60.

32. Snyderman R. Personalized health care in 2013: a status report on the impact of genomics. N C Med J. 2013; 74(6): 478-84.

33. Isaza C, Sepúlveda Arias J, Henao J. La farmacogenómica en medicina. Colomb Med. 2009 [citado 12 Ago 2015];40(3).

34. Verma M. Personalized Medicine and Cancer. J Pers Med. 2012; 2(1):1–14.

35. Hu R, Wang X, Zhan X. Multi-parameter systematic strategies for predictive, preventive and personalised medicine in cancer. EPMA J. 2013 [citado 12 Ago 2015]; 4(1): 2.

36. Lesk A. Introduction to bioinformatics. 4th ed. Londres: Oxford University; 2013.

37. Cruz Pinzón A. Metabolómica aplicada al diagnóstico preimplantacional no invasivo [citado 12 Ago 2015].

38. Hernández Betancourt JC, Serrano Barrera O. La medicina personalizada, la revolución genómica y el sistema nacional de salud. Rev Cubana Salud Pública. 2014 [citado 12 Ago 2015]; 40(4).

39. Barrios López Y, Perera Fernández F, Carvajal Beltrán II, Pérez Rodríguez A. Pesquisa de cáncer de próstata en 8 áreas de salud de la provincia de Santiago de Cuba. MEDISAN. 2012 [citado 12 Ago 2015];16(3):376-82.

Recibido: 26 de febrero de 2016.
Aprobado: 11 de marzo de 2016.

Usnavia Díaz Fernández. Facultad de Medicina No. 2, avenida Cebreco, km 1 ½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: udiaz@medinew.scu.sld.cu