

SabioBBi, en el camino de la medicina personalizada



Jóse Ignacio Lao Villadóniga
Director Científico
SabioBBi

PhMk.: Comenzamos con una visión general de la compañía, SabioBBi. Dentro del contexto de la salud, ¿qué tipo de cosas puede aportar?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): La idea central de la compañía es acercar la biotecnología a la práctica médica diaria, sobre todo al sector de lo predictivo y lo preventivo, no entrar específicamente en temas de enfermedades concretas, de ahí el lema de la compañía: Salud, biotecnología, belleza y bienestar.

Se trata de concentrar en una única plataforma todas aquellas herramientas que se venían utilizando de forma aislada para predecir la vulnerabilidad a las enfermedades más comunes, sobre todo para predecir la mejor o peor calidad de vida que podemos tener en el futuro. Ahí surge el primer producto, el AgingChip, y de esta línea se han ido desarrollando otra serie de biochips de ADN que ayudan a esto, a mejorar la calidad de vida.

PhMk.: Este tipo de herramientas están transformando la idea de medicina hacia medicina personalizada. ¿Puede explicarnos el concepto de medicina personalizada, su definición, cuándo comienza su actividad, qué tipo de investigación se desarrolla con ella, etc.?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Todo esto es lo que se conoce más bien con un término mucho más amplio que es medicina genómica. La medicina genómica como tal va tomando fuerza a principios de los 90, porque es cuando toma auge el desarrollo de la mayoría de técnicas de biología molecular,

que se han ido aplicando a las distintas enfermedades humanas y se han podido encontrar las bases etiopatogénicas moleculares de estas enfermedades. Al hacer el estudio de las bases etiopatogénicas moleculares se ha visto que el concepto de síndrome que se tiene en la medicina clínica clásica ahora hay que aplicarlo al concepto de enfermedad.

Desde el punto de vista de la etiopatogenia molecular nos damos cuenta de que cada enfermedad viene siendo un síndrome y no podemos por lo tanto tratar enfermedades con un manual terapéutico único, sino que tenemos que tratar enfermos. Dentro de estas enfermedades, que el símil sería el concepto de síndrome de la medicina clásica, aquí podemos decir que tenemos enfermos con sus particularidades, particularidades genéticas que determinan que van a tener un cuadro clínico y un curso clínico muy diferente aun dentro de la misma enfermedad y, por lo tanto, el tratamiento debe ser personalizado, individual, particular para este enfermo.

De este modo, cambiamos este concepto de enfermedad, ya no vamos a usar enfermedad, sino enfermos, y esto es en síntesis la medicina personalizada, tanto en la estrategia terapéutica, es decir, la combinación de fármacos que vamos a utilizar, como en la dosis a la que estos fármacos resultan más seguros y más eficaces en estas personas.

PhMk.: ¿Esto quiere decir que en este momento se está tratando de la misma manera problemas muy diferentes?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, para todos se trata de una

única enfermedad; sin embargo, según se ha ido avanzando en la investigación, se ha encontrado, por ejemplo, que el Alzheimer de base familiar es muy heterogéneo desde el punto de vista genético: hay casos con mutaciones en el gen del APP, que está en el cromosoma 21; otros casos presentan mutaciones en el gen presenilina 1, localizado en el cromosoma 14, o presenilina 2, en el cromosoma 1; y otros casos, sobre todo tardíos, son porque tienen el alelo 4 del gen de la apolipoproteína E.

Y así se ve cómo, si aplicamos un único manual terapéutico a una única enfermedad, que es lo que se suele hacer en la medicina hasta ahora (los manuales terapéuticos tienen un régimen de tratamiento único para cada enfermedad), vemos que esto no es válido a la luz de la medicina genómica y de los conocimientos que se tienen en las bases de la etiopatogenia molecular de las enfermedades.

PhMk.: Si esto es tan obvio, ¿está en marcha contemplar este tipo de prácticas en la medicina también oficial? ¿Existe ya algún inicio de este tipo de actividad en el sector público o privado?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Yo pienso que sí, y hay especialidades que están más a la vanguardia que

otras, por ejemplo la oncología, la mayoría de los problemas oncológicos se tratan desde el punto de vista molecular, no solo para predecir las complicaciones que tienen sino para monitorizar el tratamiento. Por ejemplo, la leucemia mieloide crónica, que es el ejemplo clásico, producida por el cromosoma Philadelphia, la traslocación bcr-abl, se forma un híbrido, este gen híbrido hace que se produzca una proteína aberrante. Actualmente se ha diseñado un tratamiento que precisamente va a inhibir la expresión de este gen aberrante. Pues no solo se hace la determinación molecular de la presencia de la traslocación bcr-abl, sino que se va monitorizando la respuesta al tratamiento en dependencia de que, a lo largo de la vida en que se está tratando al enfermo, va disminuyendo el número de transcripciones y es una forma de monitorizar, de seguir la enfermedad mínima residual. De la misma forma, la efectina en el caso del cáncer de mama, y así sucesivamente. Realmente, la oncología está basándose en los conocimientos de la medicina genómica, no solo para diagnóstico sino también para seguimiento de la enfermedad y predecir la respuesta molecular.

Otro caso es la neurología, que está cambiando incluso la clasificación de las enfermedades. Actualmente hay una clasificación en base al mecanismo molecular que las origina, y así tene-

mos, por ejemplo, enfermedades por expansión de trinucleótidos, como las ataxias espinocerebelosas dominantes, trastornos de movimiento en general, la enfermedad de Huntington. Todas estas se producen por la expansión del nucleótido CAG, se rebasa determinado número, cae en la expansión patológica y da lugar a la enfermedad. Otro, retraso mental de tipo cromosoma X frágil, aquí es el CGG. En el caso de la ataxia de Friedrich, que tiene una herencia autosómica recesiva, aquí es el GAA, y este es un grupo de enfermedades generadas por expansión de trinucleótidos.

PhMk.: ¿Cuáles dirías que son actualmente las principales líneas de investigación en SabioBBi?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Básicamente son la línea de diagnóstico, la línea de pronóstico y la línea de desarrollo de medicamentos de acuerdo a las dianas moleculares descritas, son los tres frentes en los que se está trabajando. Cada uno de ellos está muy desarrollado y van avanzando.

PhMk.: ¿Cómo se traduce esta investigación en productos concretos?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Entre nuestros productos, tenemos el AgingChip, que está dentro de la línea de diagnóstico pero de diagnóstico predictivo, ya existen productos como tal que lo permiten. También contamos con otros productos para una enfermedad como tal. Por ejemplo, para la hipercolesterolemia familiar tenemos un biochip para las mutaciones del gen receptor de LDL de la APO-B que permiten llegar al diagnóstico de esta enfermedad.

En la línea de pronóstico, entre otros productos tenemos el MamaPrint, que se utiliza actualmente para la evolución y seguimiento del cáncer de mama.

En la línea de tratamiento tenemos diversos chips de farmacogenética, por ejemplo el de Roche, para el citocromo



P450, que permite individualizar a las personas en dependencia a su tasa metabólica genéticamente determinada. Vemos que se están produciendo productos muy específicos, además productos que desde el punto de vista de la tecnología son muy accesibles para los pacientes, porque la mayoría de ellos pueden hacerse a partir de una muestra que se puede obtener por métodos no invasivos, como en nuestro caso, a partir de una muestra de saliva.

PhMk.: Al hablar de medicina personalizada, lo hacemos en dos áreas, diagnóstica y terapéutica. ¿En cuál de ellas se posiciona SabioBBi?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi):

En el caso específico de SabioBBi, su sector ha estado encaminado a la salud, la biotecnología, la belleza y el bienestar, no específicamente a diagnóstico sino más bien a predicción.

Trata de mirar el lado multifactorial de estas enfermedades, que es muy diferente de mirar el lado monogénico de alguna de ellas, cuando lo tienen. Por ejemplo, la hipercolesterolemia familiar, si aplicamos el biochip del receptor de LDL estamos en el lado monogénico. Esta no es específicamente la actividad que está desarrollando SabioBBi, sino que está mirando lo multifactorial, aquello que depende de varios genes, que tiene una probabilidad, es decir, cuyo análisis nos va a dar una probabilidad, que se produce una vulnerabilidad o susceptibilidad, no una certeza diagnóstica. Es la diferencia con lo que puede ser el LipoChip, con el que sí tenemos una certeza diagnóstica, o el FibroChip, que es para la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica, que también da una certeza diagnóstica. En nuestro caso no, vamos a medir vulnerabilidad y susceptibilidad, por lo tanto en este sentido SabioBBi está en la línea de la medicina personalizada pero más bien predictiva.

Al mismo tiempo, al incluir estos biochips herramientas de farmacogenéti-

ca, sí está directamente vinculado con el tratamiento personalizado porque, en dependencia de la dotación genética de los individuos, vamos a determinar su capacidad metabólica de la mayoría de los fármacos que se utilizan actualmente. Por lo tanto, esto nos daría muchísima más seguridad a la hora de prescribir y nos daría mucha más ventaja a la hora de esperar un éxito terapéutico.

PhMk.: Si he entendido bien, eso es como consecuencia de la labor que SabioBBi está desarrollando en la función predictiva, ¿no es porque vaya a dedicarse a esa área específicamente con productos?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi):

Simplemente es para la predicción, y también los otros productos que se están desarrollando, como el NicotineChip, que servirá para ayudar a la gente a dejar el tabaco a aquellas personas que se decidan a dejarlo, para explicarles en primer lugar por qué han de dejarlo, qué dice su genética que justifica que tienen que dejarlo, y después cómo van a responder a los diversos tratamientos que existen para dejar el tabaco, tanto al tratamiento sustitutivo con nicotina como a los otros tratamientos, como puede ser el bupropion o la vareniclina, porque miramos el perfil farmacogenético y le ayuda, en primer lugar, a interiorizar que lo debe dejar y después a cómo, cuál es

la mejor vía para dejarlo, en este sentido también hacemos prevención. El tabaquismo es un factor de riesgo clásico, ahora lo vinculamos con la genética y estamos haciendo prevención de todas las complicaciones derivadas del tabaquismo.

PhMk.: ¿La genética va a cambiar entonces la medicina estándar?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi):

De hecho la está cambiando, la está cambiando en todos sus conceptos. Por ejemplo, hasta ahora con la medicina clásica, todos sabemos que es mejor prevenir que curar, sin embargo, el nivel predictivo de la medicina clásica se basaba en detectar la enfermedad en sus fases incipientes pero la enfermedad ya estaba como tal, fuera una manifestación bioquímica o humoral. Pues la genética nos posibilita aún más, nos posibilita detectar la vulnerabilidad o susceptibilidad de padecer una enfermedad, mucho tiempo antes de que esta empiece a manifestarse, tanto tiempo antes como se quiera, incluso se podría hacer prenatalmente.

PhMk.: ¿A qué nivel se encuentra el conocimiento de la medicina personalizada en los diferentes grupos: investigación, instituciones públicas y privadas, paciente final...? ¿Cuánto de los pasos dados en investigación se traduce en actividad real en clínicas y hospitales y cuánto llega al conocimiento del paciente?



José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi):

En este sentido sí vamos lentos. El nivel de conocimientos es importante, lo que pasa es que a veces somos demasiado cautos en el tema. Hay que ser cautos, hay que tomar el nivel de conocimiento con la cautela que requiere según sea el problema que analizamos. Es verdad que hay enfermedades en las que todavía quedan lagunas y que por lo menos no se puede decir que tengamos toda la información posible como para traducir o llevar esta a la actividad práctica. Quizá en este sentido a veces los investigadores retienen un poco los conocimientos, les ponen una barrera.

Por otro lado, en las enfermedades sobre las que se sabe más, cuesta a veces llevar a la práctica los conocimientos, porque puede ser que en el área académica se sepa mucho, sin embargo, no hay un lenguaje común para traducir esta información a la práctica, a los médicos en el día a día. Basta decir que en España la especialidad de genética médica, de genética clínica no entra dentro del cuadro de especialidades médicas y los genetistas clínicos, los genetistas médicos son quienes van a cumplir esta función de llevar esta información de la genética a la práctica clínica del día a día.

PhMk.: ¿Cuáles serían las barreras que considera que hay que salvar para superar el salto importante que existe entre el área de investigación y la aplicación real? ¿Cómo puede contribuir a solucionar una de esas barreras el transmitir que el coste inicial para hacer las cosas de esta manera puede ahorrar costes a medio/largo plazo? ¿Cómo pueden contribuir a ello los estudios de coste-efectividad o coste-efectividad ajustada a calidad de vida?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi):

La principal barrera es la de los conocimientos como tales, la aceptación de los nuevos conocimientos, barreras puramente gnoseológicas, porque es una realidad, no hay que hablar mucho para demostrar, que gracias a

la aplicación de estos métodos de diagnóstico la prevención llega realmente a aplicarse con toda la propiedad del término y me parece que lo primero es esto, un poco a nivel de culturización.

Esto también llega a los niveles institucionales, en los planes de formación de los médicos la genética no se puede quedar a nivel de las leyes de Mendel, hay que incluir la genética médica como una especialidad ya prioritaria en la formación de los médicos, tanto de atención primaria como especialistas, porque son herramientas que si no las conocemos los médicos ¿cómo las vamos a aplicar?

Esto pienso que es lo primero, lo segundo es que no solo las instituciones o a nivel gubernamental, sino las propias aseguradoras, el propio sector de atención primaria se dé cuenta de que es más importante prevenir, aunque es un eslogan que todos decimos, pero que por primera vez interioricen eso de las bases moleculares, acepten que es mucho más importante y barato prevenir que tener que curar y en este sentido se aceptarían estas herramientas, y podremos desarrollar los conocimientos para entenderlas, para quitarnos esta etiqueta de tecnología inaccesible, porque esto ya no será así si se dan las facilidades para aplicarlas.

Por ejemplo, actualmente existe la forma de prevenir el cáncer cérvicouterino, uno de cuyos factores de riesgo principal es la infección por el virus del papiloma humano, pues existe un biochip que permite detectarlo incluso en fases donde ni siquiera el citólogo en una exploración ginecológica ve una alteración. Tomando un raspado en dicha exploración ginecológica y enviándolo al laboratorio que tenga ese biochip puedes detectar si existe el papiloma y no solo detectarlo sino clasificar qué tipo de papiloma es e incluso decir el grado oncogénico de dicho papiloma en fases en las que ni siquiera hay una agresión visible. Pues actualmente cuesta incluso que las ase-

guradoras cubran a una mujer con esta técnica. De hecho, algunas cubren una prueba mucho menos sencilla, hay otras alternativas, que están basadas en métodos desarrollados en el laboratorio, que son menos sensibles, porque no quieren cubrir el coste del biochip, que dará un diagnóstico con una sensibilidad y una especificidad casi del 99%. Cuánto se evitaría, detectar que una mujer tenga el papiloma, hacer el seguimiento de acuerdo al grado oncológico de este papiloma y evitar que desarrolle un cáncer cérvicouterino en el futuro. Y esto al final pienso que nos daremos cuenta todos y lo aceptaremos, pero por el momento a veces es inadmisiblemente entender cómo, si existe la tecnología, existen los conocimientos, por qué está esta barrera aún vigente y tan patente.

PhMk.: Este modelo de trabajo implica la colaboración multidisciplinar de diferentes estamentos (clínicas privadas, aseguradoras, clubes deportivos, opinión pública,...). Háblenos de este modelo idóneo para que se puedan salvar esas barreras iniciales.

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi):

Aunque no existe una fórmula magistral para hacerlo, no es imposible. Creo que la principal implicación será de las autoridades, del Ministerio de Sanidad, debe reconocer de una vez que la genética tiene entidad propia como para ser una especialidad médica, y debe darle el peso que tienen que tener a los planes de prevención basados en la genética, quitando esta falsa idea de que lo genético es lo raro o lo poco prevalente, que entra dentro de las enfermedades raras. Cada vez se ve que los factores de riesgos genéticos son más importantes en la mayoría de las enfermedades, sobre todo en las enfermedades comunes.

Cuando acepten todo esto, cuando diseñen estos planes nacionales de prevención desde la primaria basados en la detección de factores genéticos de riesgo sobre bases moleculares concre-

tas aplicando estas herramientas, entonces será un sistema en el cual estaremos involucrados todos, se quiera o no. Estará también la privada, porque tiene que estar, porque lo ha estado, así como las aseguradoras, siempre en lo que la ética marque como prudente para que participen las aseguradoras.

Actualmente, sabemos incluso que es posible desarrollar el programa de prevención de, por ejemplo, alteraciones cromosómicas ya no solo con la psicogenética clásica, sino utilizando un biochip, que en primer lugar ahorra sufrimiento, porque la mujer, al hacerse la amniocentesis, tendría el resultado en 3-4 días en lugar de las 3-4 semanas que tiene que esperar con el cariotipo, además es 100 veces más sensible de lo que es la citogenética convencional.

Si bien hay países en los que es por presión, porque existen enfermedades de base genética con una alta prevalencia, sin embargo ya se están desarrollando para otras enfermedades comunes en las que es innegable la contribución de los factores genéticos.

PhMk.: ¿Para hacer el paso a la práctica necesitamos desarrollar núcleos de interés donde se mueva una elevada casuística y pueda concentrar también un negocio importante, como la hipercolesterolemia o los problemas cardiovasculares? ¿Hay alguna iniciativa en reuniones periódicas o en grupos de trabajo multidisciplinar en torno a alguna de las enfermedades que pueden beneficiarse?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Sí, de hecho los temas de genética tienen un protagonismo importante en los congresos médicos de diversas especialidades y, a nivel de las sociedades científicas sobre todo ya se está trabajando, por ejemplo la Sociedad Española de Neurología, la de Cardiología, ya se

le está dando mucha importancia a los factores genéticos y se está trabajando para que por lo menos a nivel de los especialistas y sus líderes de opinión se vaya creando escuela en torno a la utilización de estos conocimientos.

PhMk.: ¿Para cuándo se podrá llegar con estos conocimientos a los centros de salud?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Ya se han dado pasos, ya se hace en la Primaria prevención, por ejemplo de las trombofilias hereditarias, ya se hacen determinaciones de mutaciones en factor 2, factor 5 de Leyden. Para la prevención de algunas enfermedades ya se están dando los primeros pasos, me imagino que, siendo optimistas, en cinco años esto ya será una realidad, a nivel de algunas patologías.

PhMk.: Actualmente, ¿quién tiene acceso a este tipo de medicina? ¿Solo pacientes con un nivel económico alto?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Desgraciadamente, no exclusivamente, pero los que más tienen acceso son las personas que se pueden pagar esta tecnología, aunque ya se están dando casos, por ejemplo el LipoChip para la hipercolesterolemia familiar, que creo que ya es una herramienta que puede utilizar la sanidad pública. Como siempre promovemos, todo esto debe hacerse en el marco de un correcto asesoramiento genético, valorando las personas a las cuales va dirigida, que realmente tenga la indicación para desarrollarse. Imagino que aparte de la hipercolesterolemia familiar deben desarrollarse planes de prevención por ejemplo en cáncer de mama y ovario, si existen herramientas también. Ya está dado el primer paso en la hipercolesterolemia familiar, que es una enfermedad prevalente y preocupante y, a partir de ahí, cuando se demuestren los beneficios y cuando los analistas económicos vean que salen las cuentas y aún mejor, será

cuestión de ir incorporando el resto de los que tecnológicamente sean posibles.

PhMk.: ¿En estos grupos de trabajo hay incorporados expertos de economía de la salud que puedan hacer valoraciones de ese tipo?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Puede que sí los haya, lo que falta son personas que aparte de conocimientos económicos también tengan conocimientos de estas enfermedades, es algo importante a tener en cuenta, formar un tipo de profesional que evalúe estas políticas de costes a nivel sanitario pero que al mismo tiempo no sean puramente profesionales con formación en este tema sino también en el sector biomédico, biosanitario. Sería algo a tener en cuenta para poder desarrollar estos temas en un futuro con muchísima más objetividad.

PhMk.: Si hablamos del concepto de medicina dentro de la salud, no dentro de la enfermedad, tenemos que empezar a pensar cómo hay que tratar a una persona sana y qué ahorros puede generar el tratamiento preventivo de una persona sana: estaremos salvando los recursos que haya que dedicar a esa enfermedad potencial si no lo hubiéramos evitado. ¿Existen detractores y defensores de este tipo de medicina?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Sí, existen posiciones extremas. No podemos caer en ninguna de las dos posiciones porque aún no se conoce todo a nivel de muchas enfermedades, queda un terreno todavía por descubrir sobre todo a nivel de la proteómica, de cómo interactúan estos genes, de realmente la expresión final que van a tener. Debemos saber aprovechar los conocimientos que se tienen, con prudencia, pero aprovecharlos positivamente, tampoco debemos negar esta tecnología porque le falte algo por conocer. Lo que se conoce, si se utiliza

con prudencia, siempre puede sacarse algún tipo de beneficio, únicamente hay que evitar estas posiciones extremas y tratar, dentro de lo que se pueda, de mantener una posición intermedia, sin rechazar estas tecnologías, aceptarlas con sus limitaciones pero sobre todo con los beneficios que reportan en la actualidad, pero sí existen, existen detractores.

PhMk.: Entre los defensores y detractores, ¿qué papel está jugando hoy la Administración pública?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Es casi un papel contemplativo, totalmente pasivo. Cuando es muy evidente el tema, entonces lo aceptan, mientras no intervienen.

PhMk.: ¿Los estudios económicos asociados a estas tecnologías pueden favorecer su opinión más favorable?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Sí, es una pena, pero al final lo que más pesa es el aspecto económico. Hay que dar tiempo a que se demuestre que es rentable. Primero hay que saber evaluar que realmente es una herramienta bien diseñada, objetiva y científicamente contrastable, y hay que dar un poco de margen para suponer que, por tanto, será rentable, porque me imagino que la mayoría de los programas que se puedan diseñar de prevención basada en esta tecnología se puede suponer a priori, con un margen de certeza importante, que van a ser rentables. Quizás en el momento de implementarlas se trata de una inversión considerable y esto es lo que puede que frene a la Administración pública a la hora de aceptarlo.

PhMk.: Hoy en día tenemos que hablar de 17 administraciones y seguramente a distinta velocidad en cada caso. ¿Tenéis experiencias en cuanto a las diferentes velocidades?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Realmente no, porque por

ahora no nos hemos movido a nivel de la administración pública para los productos de SabioBBi.

PhMk.: ¿Quiénes son los actores que participan en las decisiones sobre esos productos específicamente?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): En el caso de SabioBBi existe un soporte tecnológico, que da la empresa Progenika Biopharma, que está en Derio (Bilbao), aquí está toda la tecnología y los expertos para desarrollarla y aplicarla, y el comité médico-científico, que también asesora en la viabilidad de cada una de las líneas a emprender. Aparte de esto, el comité empresarial, que es el que al final una vez evaluada la viabilidad de la idea que se plantea costea los fondos para que se lleve a cabo.

PhMk.: Háblenos de las líneas de productos y servicios de SabioBBi.

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): La línea que yo llevo es la de biochips, de la biotecnología, en ella tenemos el AgingChip, que permite la valoración integral del estado de salud futura que va a tener una persona, en este momento supuestamente sana, sobre todo midiendo el riesgo a desarrollar complicaciones en las enfermedades más prevalentes.

La enfermedad vascular está ampliamente representada, no solo cardiovascular sino cerebrovascular y vascular periférica también.

También se incluye el riesgo a la osteoporosis, que también preocupa mucho, sobre todo a las mujeres después de la menopausia, aunque no es patrimonio de las mujeres, también los hombres la padecen, miramos a nivel de todas las dianas moleculares que están asociadas al riesgo de osteoporosis y también la respuesta al tratamiento.

Miramos una línea de estrés oxidativo general, aquí lo que evaluamos es

genéticamente cómo tenemos los sistemas de defensa endógenos para el estrés oxidativo, sobre todo defensas enzimáticas. También miramos el riesgo carcinogénico, pero no el monogénico, que es aquel de los síndromes familiares de cáncer de colon, de mama u ovarios, sino que vamos a lo multifactorial, aquellos que podemos frenar si modulamos determinadas conductas, tanto hábitos dietéticos como estilos de vida. Aquí observamos el grado de defensa que tenemos frente a la mayoría de los carcinógenos ambientales y también a algunos polimorfismos enzimáticos que intervienen en lo que conocemos como enzimas de fase 1 o de fase 2 de metabolización de xenobióticos.

Le damos una especial importancia a la farmacogenética, examinamos los principales polimorfismos genéticos por los cuales se metabolizan los fármacos que se utilizan en la actualidad, no solo los del citocromo P-450, sino también la acetilación, porque también interviene en el metabolismo de xenobióticos, nos dice nuestra predisposición por ejemplo al cáncer de vejiga, hay estudios que lo han demostrado y contrastado.

Con el producto AgingChip tenemos una visión muy integral de todos los problemas de salud que nos pueden preocupar para nuestra vejez futura. Es un programa que, aunque el antiaging estaba hasta ahora dirigido a un sector de personas maduras, con alguna manifestación de envejecimiento, la mayor efectividad la obtendríamos si se empieza a aplicar en 20 años o incluso menos. A los 20 años sería una edad idónea para empezar a hacer la prevención, porque por ahora no se ha podido detener del todo ni revertir el proceso de envejecimiento. Si empezamos cuando aún no somos viejos, tendríamos una mayor ventaja, y esta sería una herramienta idónea para garantizar nos un envejecimiento lento o al menos con calidad.

PhMk.: ¿Envejecemos porque nos oxidamos?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Es un concepto muy complejo, envejecemos por diversas causas. Hay un envejecimiento de base genética, el cronológico como tal, en el que por ahora están las teorías de los telómeros entre otras, que está genéticamente determinado, cada especie tenemos un tiempo de vida media, basta con mencionar la teoría de Leonard Hayflick, con el límite de Hayflick en la división de la célula, que está predeterminado en las especies. En el caso de los humanos, según el límite de Hayflick el humano puede llegar a vivir 120-125 años y no más, porque está cronológicamente determinado, es nuestro tiempo máximo de vida.

Está el envejecimiento hormonal, que es simplemente que cuando termina nuestra vida reproductiva comienza un proceso de involución, porque esto ha sido un mecanismo de selección natural, la naturaleza lo ha dispuesto así, la persona cuando deja de ser reproductivamente útil quedaría sustituida por otro individuo joven de la especie que es sobre quien va a recaer la responsabilidad de mantener la especie.

También existe, como sugerías en tu pregunta, un envejecimiento oxidativo, sobre todo de acumulación de errores, somos víctimas de nuestro propio metabolismo, somos seres aeróbicos, vivimos comiendo oxígeno y esto da lugar a que se acumulen radicales libres, producto de nuestro propio metabolismo.

Son varias teorías en un único concepto. Actualmente se está trabajando en dos frentes fundamentales en antienviejimiento. Uno es evitar el envejecimiento, lograr la inmortalidad, el gran sueño de la humanidad, y el otro es luchar contra las complicaciones que acompañan al envejecimiento, sobre todo estas enfermedades que limitan la calidad de vida. No podemos combatir en un único frente, tenemos que combatir en los dos, porque no basta con ser longevos, sino ser

longevos con calidad de vida. Y estas son las dos grandes líneas de antienviejimiento, por ahora en humanos la más desarrollada es la de lucha contra las enfermedades asociadas al envejecimiento, aunque hay avances a nivel de organismos inferiores en prolongar la vida. Por ejemplo, en la mosca de la fruta, la *Drosophila*, se ha visto que hay una mutación en un gen que se llama *INDY* (*I'm Not Dead Yet*) y se ha visto que mutaciones en este gen mimetizan la restricción calórica y esto prolonga la vida media de la mosca, la duplica e incluso la triplica. Lo que habría que lograr es una mutación que inactive de forma incompleta al gen, si la inactivación es completa entonces no tiene el efecto deseado.

PhMk.: Es decir, cuando se detecta una línea de errores específica puedes actuar sobre ella y mejorar la calidad de vida y prolongar la vida. En el caso de *AgingChip*, ¿exactamente cuál es la ventaja? Porque si a una persona se le pueden recomendar las tres o cuatro cosas más habituales que le van a ocurrir: tomar antioxidantes, llevar un tipo de alimentación, etc., ya estás actuando con una prevención que aunque sea indiscriminada puede dar un resultado similar. ¿Cuál es la ventaja de hacer un *antiaging* en un/a chico/a de 20 años?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): La ventaja sobre todo es tener identificados aquellos individuos donde existen alarmas, que pueden dar no solo una complicación grave sino incluso comprometer la vida, por ejemplo, el riesgo de muerte súbita, es uno de ellos. Si se ve que hay un individuo que tiene una mutación en el gen de la desmogleína 2 que le predisponga a la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, pues es un individuo que tiene un riesgo importante para la muerte súbita, en estos casos te puede salvar la vida. Igual que las mutaciones a nivel del gen que sintetiza el óxido nítrico, personas que tengan determinada mutación, sobre todo asociación de algunas mutaciones, están predispuestas a tener una contrac-

ción espasmódica del haz coronario, e incluso padecer un infarto de miocardio, pues en este sentido sí de una forma arbitraria a todas las personas que puedes dar el antioxidante o el complejo de vitaminas tendrá su efecto y puedes hasta prescindir de la genética, pero aquí no solo se incluyen estos sino también otros factores importantes que te pueden comprometer la vida, que te pueden dar complicaciones graves y que al estar avisado puedes hacer algún otro tipo de intervención mucho más personalizada, mucho más dirigida.

PhMk.: ¿Y quién sería susceptible, qué porcentaje consideras que es susceptible de encontrar algo tan específico sobre lo que actuar en la población general?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Esto es muy variable, no me atrevo a hablar de porcentajes porque realmente no hay un estudio como tal, pensamos hacer un estudio prospectivo para poder hablar de una cifra, pero cambia incluso de una población a otra. Lo que sí es muy importante porque te ayuda a diferenciar estos riesgos. Por ejemplo, en la práctica de uso del *biochip* hemos visto que hay personas que únicamente tienen el problema del estrés oxidativo, otras tienen únicamente el riesgo de osteoporosis, sin embargo, hay casos que tienen todo, tienen riesgo de hipertensión, de osteoporosis, de estrés oxidativo importante, y sí que ayuda a individualizar, no a utilizar una única pauta de antioxidantes, hay individuos que no solo son los antioxidantes, sino que tienes que mirar por ejemplo el metabolismo de la homocisteína y tratar de actuar de alguna forma para disminuir los niveles de homocisteína. Estás diferenciando intervenciones terapéuticas, de otra forma caeríamos en el generalismo de tratar a todos con antioxidantes y se perdería de vista alguna otra complicación.

PhMk.: ¿Hay personas actualmente en este país en programas como *AgingChip* y la posibilidad de hacer prevenciones específicas?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI):

Sí, hay varias clínicas en las que se está desarrollando, por ahora son clínicas privadas. Sí se está haciendo una prevención específica, sobre todo en algunas personas que se ha encontrado que tienen por ejemplo una susceptibilidad importante al cáncer de mama, no me refiero a que haya tenido un caso familiar, sino que son personas que son postmenopáusicas que se les puede dar terapia hormonal sustitutiva, sin embargo se ha detectado que hay un pronóstico genético que determina que el enzima responsable de desembarazarle del catecolestrogénico, que es el metabolito intermediario carcinogénico del metabolismo de los estrógenos, este enzima lo tiene funcionando en forma lenta y por tanto tiene más riesgo, pues esto permite identificarlo y al mismo tiempo no utilizar en ellas la terapia hormonal sustitutiva, es una labor preventiva, basada específicamente en esta información incluso de orientación terapéutica.

Hay otras personas en las que se ha encontrado que tienen un riesgo importante de deterioro cognitivo y a estas personas se las somete a un programa de vigilancia, usando las escalas de evaluación neuropsicológica de deterioro cognitivo con determinada periodicidad. En otras el riesgo sería más evidente, a nivel cardiovascular, lo que decía de la contracción a nivel del endotelio de las coronarias, en estas personas se puede utilizar algún tipo de potenciador del óxido nítrico, y se está utilizando de hecho.

PhMk.: ¿Cómo funciona un chip DNA de este tipo, de la manera más básica? ¿Qué hace una persona dentro de un programa de este tipo? ¿Se hace un checklist de problemas potenciales y después obtiene un consejo?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI):

Generalmente, lo que suelo hacer y pienso que la mayoría, cuando se recibe a un paciente en la consulta es hacerle un cuestionario que recoja, no solo la historia patológica personal y familiar de la forma más detallada posible, sino

también los hábitos nutricionales y de estilo de vida, el ejercicio que hace, con qué ritmo y frecuencia, otro tipo de hábitos, por ejemplo tabaquismo, alcohol, es decir, un interrogatorio muy completo y al mismo tiempo un examen físico, tratando de establecer una valoración ponderoestatural, sobre todo en los hombres es muy importante la circunferencia abdominal, ya que valorándolo junto con otros índices nos da una información importante.

Después le explicamos lo que es el biochip, en qué consiste, es un método totalmente inocuo, no invasivo, consiste en darnos simplemente una muestra de saliva, aunque se puede hacer de sangre, la mayoría opta por la saliva y a nivel de laboratorio se hace la extracción del DNA de estas células que hay en la saliva, se hacen unas reacciones, que son de amplificación de las secuencias de ADN que nos interesan, se hibridan en esta plaquita, donde están inmovilizadas las secuencias de interés de estos genes, y hay un algoritmo matemático que en dependencia de dónde y cómo da la señal, traduce esto a la evaluación genotípica, a cada uno de estos niveles, y nos da el informe. Esto es lo que hacemos después, informar a este paciente de lo que le ha dado la genética, correlacionado con la información previa que hemos sacado de ellos, y después diseñamos el plan de intervención preventiva lo más dirigido y personalizado posible.

PhMk.: Hoy por hoy ¿se busca específicamente cadenas DNA asociadas con riesgos potenciales, no se hace un genoma completo?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI):

No se hace una secuenciación completa, solo se miran determinados SNP (Single Nucleotide Polymorphism) o polimorfismos de nucleótido simple. Sabemos que a nivel de este SNP hay dos variantes, la variante normal y la variante mutada, que ha sido asociada con riesgos a padecer una enfermedad. En el caso de la secuenciación completa

quedaría para el terreno de las enfermedades más graves, cuando hay antecedentes por ejemplo de Alzheimer, de cáncer de mama, de ovarios, de colon, en la que sí habría que secuenciar todo el gen porque las mutaciones son muy diversas, son enfermedades que tienen una heterogeneidad molecular importante, pero esto ya se sale del ámbito de lo que está actualmente llevando SabioBBI, esto sería para una consulta más especializada.

PhMk.: ¿En el futuro piensa que se llegará a secuenciar el genoma humano completo y que será viable por tiempo y por costos extenderlo a grupos amplios de población?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI):

Sí, por ahora los primeros pasos se están dando y llegará el día en que esté secuenciado todo el genoma, que lo sepamos exactamente y que lo llevemos como una tarjeta de crédito, un microchip que vamos al médico, se pasa y sabemos lo que vamos a padecer y, sobre todo, qué podemos tomar y lo que no podemos tomar.

PhMk.: Específicamente dentro de SportChip, ante las recientes muertes de varios deportistas, ¿habéis notado un especial interés o un incremento en el interés por estas tecnologías a través de sociedades o clubes privados de deporte que se hayan puesto en contacto con vosotros?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI):

Las personas que han llamado ha sido a nivel individual más que clubes o sociedades, por ejemplo padres preocupados porque su hijo se va a dedicar al deporte, porque le han detectado alguna complicación y quieren saber si esto realmente le pone en peligro la vida, pero más bien a nivel privado, eso es curioso, llama la atención.

Es una herramienta que no es perfecta, que se venía planificando desde hace un año, no se hizo a raíz de la muerte de Puerta, como algunos han dicho, que

la hemos sacado aprovechado el momento, no es oportunismo, no es una herramienta diseñada específicamente para la muerte súbita, aunque sí creímos desde su inicio hace un año que era importante poner lo que se sabe de muerte súbita, lo que se ha probado, pero lo que mide sobre todo es talento deportivo, capacidad metabólica y biomecánica de un individuo para dedicarse al deporte.

Es el método científico de detección de talento deportivo, y dentro de él el riesgo de muerte súbita, como es un fenómeno tan multivariado, tan complejo, lo hemos incluido. En los deportistas menores de 30 años, la causa de muerte que se ha documentado que es más frecuente es la miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho, así que incluimos las mutaciones en el gen de la desmogleína, dentro de los diez genes, por eso digo que no es perfecta, hemos incluido cinco mutaciones de este, hay mucho que no se sabe aún, y esto lo reconocimos desde el primer momento, pero sí es la causa más frecuente en deportistas jóvenes para mayores de 30 años por todo el panel de riesgo para la enfermedad ateromatosa de riesgo cardiovascular, porque es la causa más frecuente en personas que van a desarrollar algún tipo de deporte de forma continuada y con una mayor o menor intensidad y que por lo tanto también le es útil porque la mayor causa de muerte son esos factores de riesgo cardiovasculares. En este sentido, están representados ambos grupos de riesgo de muerte súbita.

PhMk.: Pero si ha existido ese interés espontáneo de la población, ¿podrías ir a los clubes deportivos y establecer algún contacto con ellos para descubrir todas estas ventajas?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Esto es lo que proponemos, que sea evaluado por los comités de asesoramiento médico de estos clubes. Si se mira con objetividad, es fácil entender que es una herramienta de una enorme utilidad para ellos y será lo mismo que veníamos

hablando de problemas de estructura, de organización, de cómo lo tengan montado, pero yo pienso que sí que a la larga sería mucho más útil a estos clubes deportivos, sobre todo a escuelas de alto rendimiento, sería una herramienta de gran utilidad para la cantera de nuevos y futuros deportistas.

PhMk.: ¿Cree que puede ser importante realizar un test genético de forma sistemática a un deportista antes de ficharlo, si estamos hablando de deportes profesionales?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): Aquí ya entramos en el terreno ético de la posible discriminación, el genoma es algo muy personal y nunca debe ser impuesto el análisis del genoma, siempre bajo el consentimiento informado. Si este deportista está de acuerdo, perfecto, pero si no está de acuerdo tiene todo su derecho, no debe ser algo impuesto, en una parte de la concepción del biochip, quizás en lo que sí le va a salvar la vida, lo que es referido a la muerte súbita, complicaciones, en este caso sí, como otra prueba que se puede hacer para la evaluación de su función cardiovascular. En cuanto a sus capacidades biomecánicas metabólicas no, porque si bien la genética dice algo, sigue teniendo vigencia el dicho de que "el deportista se hace".

PhMk.: ¿Entonces no es un producto exclusivo para deportistas?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): No, para nada. Pienso que los gimnasios sí debían planteárselo, toda persona que se apunta a un gimnasio que siempre se le pide el expediente médico pues sí sería muy útil y muy prudente, sobre todo por la gran batería de marcadores que miden su función cardiovascular.

PhMk.: ¿Puede explicar algo más sobre vuestra compañía asociada, Progenika, y qué tipo de acuerdos tenéis?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): La compañía es Progenika Biopharma,

una empresa pionera en la biotecnología, no solo en el País Vasco, que es donde está situada geográficamente, sino incluso a nivel español, y esta compañía es el partner tecnológico de SabioBBi. Se le da el diseño de lo que se quiere y ellos se encargan de llevarlo a la realidad. Tienen la capacidad tecnológica para crear estos biochips, para imprimir, puesto que al final es un proceso de impresión en las plaquitas de vidrio, todos los genes que queremos analizar y diseñan el algoritmo matemático para que los informes salgan de la forma más automatizada y fácil posible.

PhMk.: ¿Se combinan otro tipo de test o de diagnósticos con el genético para precisar pronósticos desde productos SabioBBi?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): En SabioBBi estamos en análisis de genes, pero esto siempre se le dice a cada clínica, cada médico que trabaja con el biochip, que en ningún momento se puede prescindir del resto de analíticas que se hagan, porque esta analítica lo que le dará es una información del estado de salud real actual que tenga el individuo, la genética le dará el posible futuro, pero no deja de tener validez medir exactamente en este momento cómo está y qué debe hacer, incluso servirían para correlacionar eso que predicen los genes, si realmente se está manifestando y empezar a actuar.

PhMk.: ¿Cuáles son los productos que se están comercializando en este momento?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBi): AgingChip, QualityChip y SportChip, son los tres que tenemos en el mercado, hay uno que está previsto para los próximos meses, que es el NicotineChip para la adicción al tabaco.

PhMk.: ¿Cada uno de esos productos está posicionado en un tipo de población de riesgo o de pacientes potenciales?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI): Sí, por ahora lo están utilizando sobre todo los médicos que hacen medicina antiaging, las clínicas que hacen medicina antienviejecimiento, sobre todo el SportChip, pensamos que el sector al que vaya dirigido sea la cantera de futuros deportistas y también a los gimnasios, personas que quieran hacer ejercicio de forma continuada.

El de nicotina tenemos previsto que sea un lanzamiento conjunto con la Asociación de Prevención del Tabaquismo a individuos que quieran dejar de fumar, como una herramienta más que les ayuda. Sobre todo por la carga que va a tener en cuanto a la adhesión de tratamiento, no solo en los tratamientos sustitutivos con nicotina sino también a los alternativos, al bupropion y la vareniclina que acaba de sacar Pfizer, y que le ayudaría mucho.

El QualityChip estaría para el mismo sector que el AgingChip, lo único que el QualityChip sería para aquellos que no quieran saber nada de la osteoporosis ni el cáncer, sino solo el riesgo cardiovascular y el estrés oxidativo, un sector que ya son personas que se supone que están bien, sin embargo quieren afinar un poco más en cuanto a la corrección de sus hábitos y estilo de vida.

PhMk.: Una persona que está interesada en su estado pronóstico y calidad, lo que recibe después de hacerse el test, es una hoja o un informe donde está especificándose el tipo de riesgos que podría tener en el futuro, ¿se le añade un plan de acción, un consejo?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI): Ese consejo lo tienen, lo único que desde el punto de vista del laboratorio como tal que emite el informe, con la preservación en todo momento del anonimato de esa persona, porque es una información de sus genes, esta persona, el paciente adquiere este compromiso con el médico que le trata. Este médico es el único que sabe todo esto que te comentaba de los hábitos de vida, de los antecedentes

patológicos personales y familiares, el laboratorio lo que hace es emitir el informe de los genes, después sería su médico, porque en todo momento debe hacer un informe que se evalúe en el contexto de una consulta y con la autoridad del médico para poder orientarle, él lo personalizará, tendrá en cuenta estos factores y diseñará su estrategia terapéutica.

El laboratorio le sugiere dónde está el punto débil del paciente, por ejemplo si es estrés oxidativo, entonces recomendamos una terapia que estimule las defensas oxidativas. En otro paciente que tuviera una tendencia a niveles elevados de homocisteína, recomendamos el ácido fólico. Se sugiere, pero la pauta terapéutica como tal se la dará el médico en el contexto de la clínica, que le ha hecho otros exámenes, no solo el biochip, le ha hecho su batería de analíticas completa u otras exploraciones y ya en este contexto le da la pauta como tal.

PhMk.: ¿Estamos hablando de un médico generalista en la mayoría de las ocasiones, también de un médico especialista, o ambos?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI): Generalmente, los que están haciendo esto son médicos que ya tienen rodaje en medicina antiaging. De hecho, en la Universidad Autónoma de Barcelona, por ejemplo, ya vamos por la sexta edición de la diplomatura en Medicina Antienviejecimiento y casi todos los que la están utilizando han pasado por esta diplomatura, que les acredita para poder ejercer la medicina antiaging.

Ante todo hace falta un médico que sepa interpretar la información y que les haga llegar la información de los informes de la forma más positiva posible. Este es el mensaje final que queremos transmitir, que la gente no piense que como es una información genética es condenatoria, determinista; nada de esto, como miramos el lado multifactorial, siempre podemos trabajar en conjunto con el apoyo de su médico para evitar que se expresen de forma negati-

va esos genes que ha heredado de manera negativa, se puede hacer que se expresen positivamente.

PhMk.: ¿La industria farmacéutica puede tener interés en este tipo de técnicas? ¿Hay algún tipo de colaboración que se esté llevando a cabo en este momento?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI): La industria farmacéutica quizá de forma indirecta puede interesarse por esto, para empezar con la farmacogenética. Por ejemplo, tenemos la acetilación, los acetiladores lentos sabemos el riesgo que tienen de la muerte súbita por prolongación del QT, las drogas que actúan a nivel de la prolongación del QT, es un ejemplo.

Con el peso que tiene la farmacogenética, por ejemplo en el tratamiento de la osteoporosis, tenemos polimorfismos que nos dicen en qué individuos sería mejor el raloxifeno y en cuáles sería mejor la terapia hormonal sustitutiva y que nos permiten diferenciar y justificar.

Actualmente hay solicitud de una empresa farmacéutica que quiere hacer un estudio multicéntrico específicamente con un fármaco que ha sacado a nivel de la osteoporosis, específicamente con el perfil de la osteoporosis, porque también damos la opción desde SabioBBI de personalizar los paneles en dependencia del interés que tenga ya sea el médico, la clínica o incluso la industria farmacéutica, si le interesa únicamente el perfil vascular, pues solo el perfil vascular, si le interesa solo de osteoporosis, se le adecua de osteoporosis, sería totalmente customizable.

PhMk.: ¿La alianza con las empresas farmacéuticas podría ser una de las vías de desarrollo para SabioBBI?

José Ignacio Lao Villadóniga (SabioBBI): Sería una vía importante, y esto es dándole la posibilidad de que ellos elijan el panel que realmente se ajusta a lo que quieren y que incluso se le ofrecería la posibilidad de ampliar. Sí es una vía de desarrollo importante.