

Los científicos están cada vez más convencidos de la importancia de los factores genéticos en el infarto. Probablemente haya decenas de genes implicados, y los investigadores básicos se están preparando para buscarlos, pero ya hay un gen

muy bien conocido, el de la hipercolesterolemia familiar (HF), cuyas mutaciones confieren un altísimo riesgo cardiovascular: la mitad de sus portadores sufre un infarto u otro grave daño antes de los 55 años. Unos 100.000 españoles

sufren la mutación, pero sólo 20.000 lo saben. Un equipo dirigido por Pedro Mata, presidente de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, comercializa ahora el primer *biochip* del mundo para evitarles un infarto a los otros 80.000.

Un 'biochip' para evitar 80.000 infartos

Científicos españoles comercializan el primer test genómico contra el colesterol hereditario

JAVIER SAMPEDRO, Madrid
Entre 80.000 y 100.000 españoles sufren hipercolesterolemia familiar, una enfermedad genética que confiere un alto riesgo de infarto precoz. Pero los análisis convencionales, no genéticos, sólo han diagnosticado la enfermedad en 20.000 de ellos. El resto ignora que sufre un alto riesgo de infarto, ataque cerebral y otros graves daños vasculares que, además, pueden evitarse con los fármacos anticolesterol ya existentes. Diagnosticar a estas personas es vital.

Un *biochip*, o *microarray*, es una plaquita con miles de fragmentos de ADN, identificados y ordenados en filas y columnas, que se baña con una muestra de ADN obtenida de la sangre del paciente. En ciertas condiciones, dos fragmentos de ADN tienen la propiedad de pegarse entre sí cuando son idénticos, pero no si difieren mínimamente. Por tanto, un *biochip* sirve para detectar las alteraciones que pueda haber en el ADN del paciente (mutaciones). El *biochip* español ha sido desarrollado por el médico Pedro Mata y el genetista Miguel Pocióvi, ambos de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, y por la empresa vasca Medplant Genetics, y va a ser comercializado por

El 'biochip' detecta las 181 mutaciones del gen HF que existen en la población española

el laboratorio farmacéutico catalán Lacer.

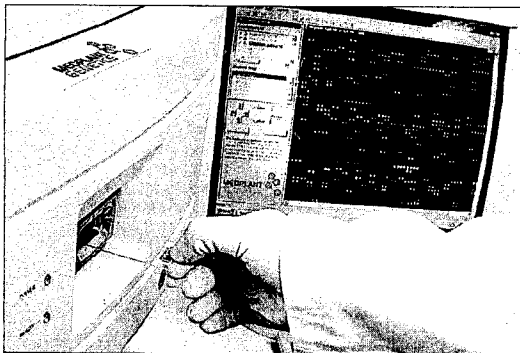
Los *biochips* suelen usarse para analizar miles de genes simultáneamente. La hipercolesterolemia familiar se debe a mutaciones en un único gen denominado HF. Normalmente, la mutación de un solo gen puede detectarse por métodos genéticos convencionales, sin necesidad de *biochips*, pero el gen HF es un caso extraordinario porque sufre mutaciones en más de 800 sitios distintos. Sólo en la población española hay 181 mutaciones diferentes, y es preciso rastrearlas todas en cada paciente. De ahí la necesidad del *biochip*.

Estas mutaciones reducen en distinto grado la capacidad del hígado para retirar de la sangre el *colesterol malo* (LDL) y causan, por tanto, que sus portadores tengan altos índices de colesterol (entre 290 y 500 miligramos por decilitro de sangre, cuando lo normal es no superar los 240). Esos altos índices se dan generalmente desde el nacimiento, y acaban provocando graves problemas en un elevadísimo porcentaje: más del 50% de las personas con mutaciones en el gen HF manifiestan enfermedades cardiovasculares —infartos, anginas de pecho y ataques cerebrales— antes de los 55 años, y a veces antes de los 30.

El diagnóstico genético es necesario porque la mera elevación del colesterol en sangre (por encima de 250) es un fenómeno muy común, que en España afecta al



Miguel Pocióvi (de pie) y Pedro Mata, en la Fundación Jiménez Díaz. / ULY MARTÍN



Equipo de Medplant Genetics para la lectura del *biochip* (en la pantalla).

18% de la población adulta. Muchos de estos casos responden bien a una dieta baja en grasas. Pero cuando la causa es una mutación en el gen HF (más o menos, uno de cada cuatro casos de colesterol alto), la dieta no previene el infarto. Es preciso administrar al paciente estatinas, fármacos que reducen el colesterol. Con ese tratamiento, el riesgo de infarto se reduce hasta los niveles medios de la población.

Tras una larga negociación con el Ministerio de Sanidad, la Fundación Hipercolesterolemia Familiar ha logrado que, desde el 1 de enero, los pacientes con mutaciones en el gen HF se beneficien del coste reducido para las estatinas. El tratamiento costaba unos 24 euros al mes por persona —con el agravante de que suelen darse varios casos en la misma

familia—, y ahora cuesta unos tres euros al mes para estos pacientes.

El coste del diagnóstico genético se acerca a los 350 euros, incluido el *biochip*, pero sólo se hace una vez en la vida. Tras las

Los pacientes con estas mutaciones tienen fármacos anticolesterol a precio reducido

transferencias sanitarias, son las comunidades autónomas las que deberán financiarlo. Diez comunidades ya se han reunido con Mata y están muy interesadas en incorporar esta prestación: Extremadura, Aragón, Castilla-La

Las pastillas de la señora

Hace ocho años, Pedro Mata recibió a una paciente de edad madura en su consulta y echó un rápido vistazo a su último análisis de sangre. La cifra de colesterol no dejaba lugar a dudas: era evidente que la mujer no se había tomado su medicación.

—¿Por qué no se ha tomado las pastillas, señora?

—Ay, doctor, son tan caras que se las he dado a mi hijo.

Esta mínima anécdota fue el germen de la Fundación Hipercolesterolemia Familiar, creada por Mata en 1997. Su idea inicial fue formar algo parecido a una asociación de pacientes, pero enseguida decidió darle forma de fundación para poder hacer investigaciones sobre la enfermedad y recaudar fondos. Como tal se publicó en el BOE en diciembre de 1997.

Mata vio enseguida que los laboratorios farmacéuticos fabricantes de estatinas (fármacos anticolesterol) *debían* estar interesados en los proyectos de la fundación, y llamó a sus puertas. Actualmente cuenta con financiación de ocho de ellos, además de dos empresas de alimentación y la obra social de Caja Madrid: en total, unos 120.000 euros anuales. También dispone de una financiación pública variable para proyectos de investigación, sobre todo del Fondo de Investigaciones Sanitarias.

Como se ve, las pastillas que la señora cedía a su hijo han culminado en una herramienta genómica pionera. Holanda y el Reino Unido ya están abordando proyectos similares, pero van por detrás de Pedro Mata. Salud.

Fundación Hipercolesterolemia Familiar: 91 504 22 06. www.colesterolfamiliar.com

Mancha, Castilla y León, Andalucía, País Vasco, Asturias, Rioja, Baleares y Navarra. Otras cuatro se reunirán en breve con el médico: Madrid, Cataluña, Valencia y Canarias. En realidad, las 17 comunidades autónomas ya están aportando pacientes para que la Fundación Hipercolesterolemia Familiar analice sus mutaciones genéticas.

Mata resalta que, pese a las transferencias, el Ministerio de Sanidad tiene aún una tarea crucial pendiente: definir oficialmente los criterios que debe cumplir un paciente para que la sanidad pública le pague el diagnóstico con el *biochip*. El comité científico de la fundación ya propuso hace tiempo esos criterios, que están respaldados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) e incluyen factores como

los niveles de colesterol y los precedentes familiares de enfermedades vasculares.

La definición de esos criterios por el ministerio es esencial, pues permitirá a las comunidades autónomas calcular cuántos de sus ciudadanos precisan el *biochip* y, por tanto, estimar el coste de incorporar esta prestación.

La previsión es que el diagnóstico genético de los 80.000 españoles con HF sea progresiva y cueste cerca de tres millones de euros anuales durante los próximos 10 años. A medio plazo, sin embargo, todo serán ahorros para las arcas públicas: sin el *biochip* y el subsiguiente tratamiento con estatinas, decenas de miles de españoles con esta mutación sufrirán infartos y precisarán intervenciones muy costosas, como el *stent* (mallas para desbloquear las arterias) y el *bypass* (revascularización). El tratamiento con estatinas es entre dos y tres veces más barato que cualquiera de esas técnicas (por año de vida ganada).

De las 181 mutaciones diferentes que existen en la población española, 66 no se han detectado en ningún otro país, y el líder mundial en la tecnología de *biochips*, la empresa californiana Affymetrix, comunicó a Mata su

Sanidad debe publicar los criterios para cribar a los pacientes que deben usar 'biochips'

interés en comprar esa información. Por esa y otras razones, la fundación de Mata y las empresas Lacer y Medplant Genetics han patentado su *biochip* en todo el mundo, aunque esta herramienta debe adaptarse a las mutaciones características de cada zona geográfica.

El procedimiento previsto es el siguiente. Cuando un hospital o un médico de atención primaria descubre a un paciente sospecho de HF —por los criterios convencionales que debe aprobar el Ministerio de Sanidad—, le informarán de sus riesgos y le pedirán su consentimiento para el test. Si accede, una muestra de su sangre será enviada a la empresa Medplant (sin más identificación que un código de barras), que analizará el ADN con el *biochip* fabricado por Lacer. La fundación se hará cargo del diagnóstico, asignando un nivel de riesgo y un tratamiento óptimo para cada tipo exacto de mutación.

Si no aparece ninguna de las 181 mutaciones incluidas en el *biochip*, la muestra será enviada al laboratorio de Pocióvi, en la Universidad de Zaragoza, para que la secuencia. Este es un procedimiento más costoso, pero que puede detectar cualquier mutación previamente desconocida. Siempre que aparezca una mutación, será aconsejable extender el análisis a los familiares en primer grado del paciente: la mitad de ellos también la tendrá.