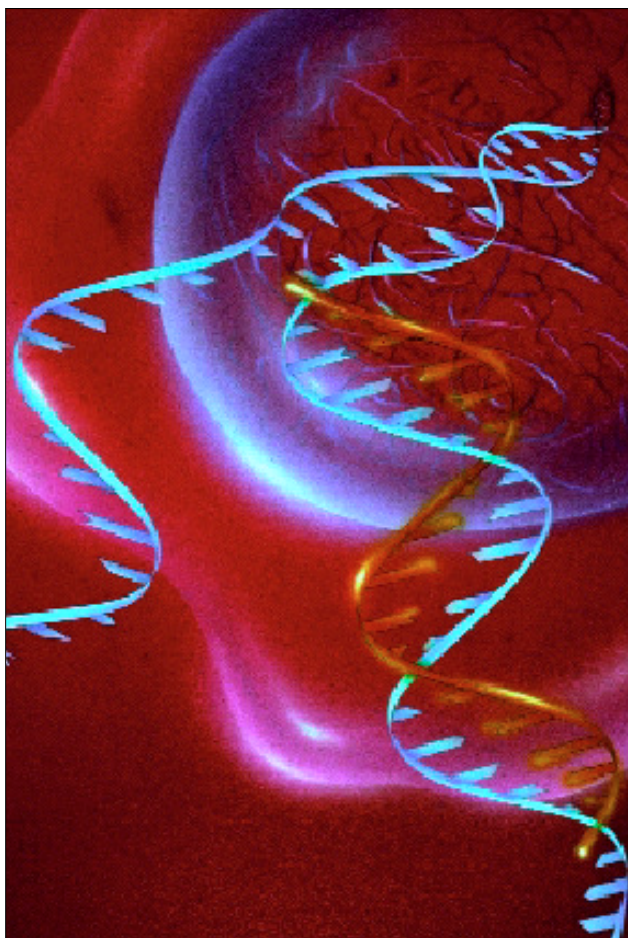


# Farmacogenética: la medicina a la carta

SANDRA TORRADES

Bióloga.



En el contexto de la descodificación del genoma humano, la farmacogenética y la farmacogenómica constituyen dos disciplinas emergentes que integran la farmacología y la genética molecular. De éstas surgirá una nueva generación de fármacos, más eficaces y seguros, basados en las peculiaridades genéticas de los individuos.

Diferentes pacientes con los mismos síntomas no responden de forma idéntica a los mismos medicamentos. Los alimentos que ingerimos y las condiciones de trabajo y de vivienda son algunos de los elementos que pueden afectar de distinta manera la respuesta ante un fármaco.

Más allá de estos condicionantes ambientales, uno de los factores deter-

minantes ante la efectividad y toxicidad de un fármaco son los genes.

En el núcleo de todas las células se encuentra el ácido desoxirribonucleico, conocido como ADN. La secuencia de bases del ADN forma los genes y éstos codifican para la síntesis de proteínas. En función de la vía de administración de un fármaco, debe pasar numerosas etapas antes de llegar al tejido o órgano

diana. Durante todo el proceso de absorción, metabolización, transporte, degradación y excreción del fármaco, intervienen numerosas proteínas. Por tanto, una pequeña variación en la secuencia de un gen de una de estas proteínas originará una proteína distinta que, al interactuar con el fármaco, dará una respuesta también distinta. La variabilidad genética humana es

una de las causas principales de esta variabilidad de respuesta ante un fármaco.

La farmacogenética y la farmacogenómica son nuevas disciplinas basadas en el estudio de estas peculiaridades genéticas individuales y en su interacción con los fármacos. Aunque la mayoría de los autores utiliza indistintamente los términos farmacogenética o farmacogenómica, la farmacogenómica se define como una rama de la farmacología que estudia cómo diferentes individuos, con características genéticas distintas, responden de manera también distinta a los medicamentos, basándose principalmente en los síntomas de las enfermedades.

Por otro lado, la farmacogenética se puede definir como el estudio del efecto de los cambios en la secuencia de un gen sobre la actividad o función de la proteína que este gen codifica.

El reciente descubrimiento del genoma humano ha supuesto una gran revolución para el mundo de la farmacogenética y la farmacogenómica. Esto permitirá, en un futuro, personalizar el perfil de un fármaco y su dosis según el grupo genético de población al que pertenezca el paciente, que se podría determinar tomando una sencilla muestra de sangre o saliva.

El estudio de la secuenciación de genes y el de la estructura, la función y la interacción entre las proteínas es un trabajo de gran envergadura que origina una multitud de datos imposibles de analizar sin la tecnología informática. La bioinformática (integración de la biología molecular y las técnicas informáticas) es una ciencia imprescindible para el desarrollo de la farmacogenética y la farmacogenómica.

En el futuro, los fármacos estarán basados en el conocimiento de las estructuras y funciones proteicas, lo que mejorará los resultados y el coste de desarrollo de éstos, proporcionando fármacos más eficaces y seguros.

Aunque actualmente los científicos dispongan de las técnicas para el análisis de los genes y las proteínas junto a la bioinformática, insisten en que se tardará aún

algunas décadas para encontrar el origen genético de las enfermedades, ya que aún queda mucho más camino para conocer las funciones de todos los genes del genoma humano.

No menos importante es destacar las implicaciones éticas, jurídicas y sociales derivadas de la farmacogenética y la farmacogenómica. Algunos científicos insisten en que el desarrollo de fármacos, para determinados grupos poblacionales o incluso individuales, no debe llevar a la exclusión de otros; es decir, se corre el riesgo de adaptar los fármacos a los perfiles genéti-

---

**La farmacogenética  
se puede definir  
como el estudio del  
efecto de los cambios  
en la secuencia  
de un gen sobre  
la actividad o función  
de la proteína que  
este gen codifica**

---

cos más comunes, creando grupos distintos de pacientes «comunes» y otros «no comunes», o incluso discriminar a grupos poblacionales con menos recursos económicos que no podrán pagar los fármacos.

Todo esto sin mencionar los problemas éticos y sociales que pueden derivar del conocimiento del genoma de cada individuo. Por ello, será necesario que exista una gran comunicación entre el médico y el paciente, y que éste sea informado de los aspectos legales, éticos y culturales asociados a este tipo de análisis.

### **Nuevos enfoques terapéuticos**

La farmacogenómica y la farmacogenética prometen nuevos enfoques en la prevención de enfermedades y en el diseño de nuevos fár-

macos. Además, estas disciplinas permitirán a los profesionales sanitarios evaluar con antelación la respuesta de un paciente ante un fármaco. Finalmente, las empresas farmacéuticas desarrollarán fármacos más eficaces y más seguros.

El primer paso es la identificación de un objetivo molecular adecuado para la acción del fármaco.

Con la codificación del genoma humano se podrán establecer las relaciones de secuencia (genes) con determinadas enfermedades. Después será necesario saber cómo se regula la actividad de esta secuencia génica, su importancia fisiológica y la interacción de los productos que codifica: las proteínas. Todo ello llevará a la identificación de los principios genéticos de muchos de los fenotipos patológicos y no patológicos.

Para el desarrollo de los fármacos personalizados se puede seguir dos estrategias: una basada en los síntomas de la enfermedad (farmacogenómica) y otra basada en la causa real de la enfermedad (farmacogenética).

La farmacogenómica basada en los síntomas puede enfocarse de la siguiente manera: una empresa puede solicitar a los médicos la lista de un grupo patológico que responda a un determinado fármaco y la lista de los que no respondan; a continuación, se solicita al paciente la participación en un análisis genético, simplemente tomando una muestra pequeña de sangre o saliva, y se analiza el ADN; a partir de ahí, se buscan secuencias de genes conocidas y se relacionan con la respuesta al medicamento o la aparición de efectos colaterales.

Por otro lado, el abordaje basado en el conocimiento de los genes involucrados en el desarrollo de enfermedades es más complejo, requiere más tiempo y se necesita de la detección en poblaciones más grandes a través del proceso de cribado.

### **Farmacogenética**

La descodificación reciente del genoma humano ha puesto de manifiesto que el genoma de dos

personas distintas difiere en sólo un 0,1%; es decir, el 99,9% de las bases que constituyen el ADN humano es igual para todos los individuos.

De la comparación de este 0,1% distinto entre individuos se podrá conocer la posible relación entre determinadas regiones del genoma y la predisposición genética a determinadas enfermedades, así como identificar mutaciones que puedan explicar las diferencias entre las respuestas individuales ante la enfermedad y los tratamientos con medicamentos.

El estudio de los genes ha permitido identificar pequeñas secuencias, conocidas como polimorfismos de simples nucleótidos (SNP son sus siglas en inglés), que se asocian con determinadas enfermedades y también son responsables de las distintas respuestas ante un mismo medicamento. Por ejemplo, el receptor del tromboxano A2 en el asma bronquial o la citoquina interleucina-6 en la enfermedad de Alzheimer.

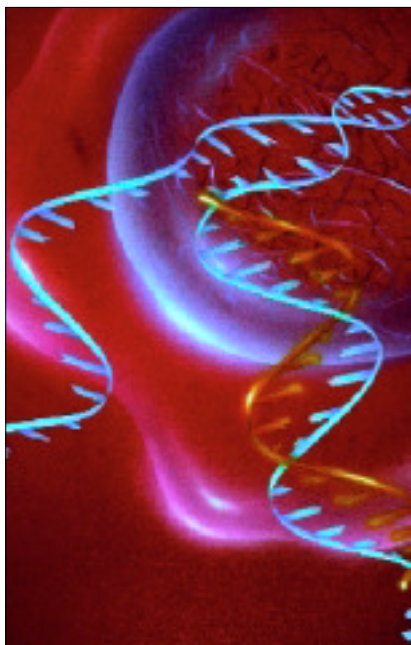
Por otro lado, también es importante destacar el papel de la farmacogenética en el análisis de los genes que intervienen en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos.

Las diferencias en la respuesta clínica a diversos fármacos pueden ser atribuidas a la variación genética existente en estos genes, dentro de las poblaciones humanas.

Los análisis genéticos no pretenden detectar los síntomas de las enfermedades causadas por una alteración genética, sino detectar la propia alteración genética para poder extrapolar conclusiones sobre el fenotipo.

### Farmacogenómica

La farmacogenómica aborda el estudio de los genes desde la perspectiva contraria a la de la farmacogenética. Es decir, estudia los efectos de los fármacos sobre los genomas de los individuos. Permite comprender y caracterizar la respuesta biológica de los medicamentos desde la perspectiva de su eficacia y toxicidad.



El mismo tratamiento aplicado a 2 personas que presentan la misma enfermedad produce resultados distintos y/o efectos secundarios también distintos. ¿A qué se debe esta variabilidad de respuesta? La variabilidad en los genes que codifican para las enzimas metabolizadoras, transportadores de membrana, receptores celulares y otras dianas de los medicamentos está directamente relacionada con la eficacia y toxicidad de los fármacos. Por tanto, un mayor conocimiento científico de estas moléculas permitirá optimizar la terapia farmacológica.

En otras palabras, se trata de los medicamentos personalizados para distintos grupos de pacientes clasificados según sus características genéticas; es lo que algunos medios de comunicación denominan «medicina a la carta».

La farmacogenómica pretende hacer de puente entre el desarrollo de fármacos y los genes conocidos. Puede ser de aplicación inmediata en estudios clínicos de fármacos ya existentes.

Un punto clave de la investigación en esta área será el desarrollo de pruebas diagnósticas que ayuden, de forma rápida y sencilla, a identificar el fármaco adecuado para un individuo en concreto.

El descubrimiento y el análisis sistemático de la variedad genética en la respuesta a los fármacos tam-

bién darán lugar a un desarrollo farmacológico más rentable, ya que, actualmente, un porcentaje muy elevado de los compuestos que se estudian fracasan en los ensayos clínicos.

Es probable que, dentro de varias décadas, realizar el genotipo de los pacientes antes de prescribir ciertas terapias farmacológicas se convierta en algo habitual.

El National Institute for Health de Estados Unidos ya ha puesto en marcha un programa de 36 millones de dólares para detectar los SNP (polimorfismos genéticos simples) que se utilizan para caracterizar la respuesta a los fármacos, la sensibilidad a las enfermedades, e incluso para el estudio de genética de poblaciones.

### Medicina personalizada

Por ahora, el estudio de los genotipos sólo se realiza en investigación. No obstante, existen actualmente muchas empresas que están desarrollando análisis genéticos con fines farmacológicos. Se estima que, en unos pocos años, el estudio del genotipo será una herramienta aceptada en la práctica clínica. La finalidad de este estudio es conseguir el desarrollo de fármacos más eficaces, de alta tolerancia y que se puedan prescribir a una población con un determinado genotipo.

En el futuro, los nuevos productos farmacéuticos deberán comercializarse con el *kit* necesario para poder realizar la respectiva prueba genética, el diagnóstico previo y una prescripción selectiva del fármaco, es decir, la medicina a la carta.

### Ordenadores para descifrar la vida

Todos estos estudios moleculares (la secuenciación del genoma humano, el conocimiento de la estructura de las proteínas y el estudio de su función) originan una gran cantidad de datos.

Las herramientas informáticas resultan imprescindibles para poder almacenar e interpretar todos estos datos. Por ejemplo, las

comparaciones entre estructuras proteicas mediante la biocomputación se hacen a un ritmo tal que en la actualidad, en 10 días, es posible cotejar un volumen de datos que hasta hace poco se hubiera tardado 10 años en procesar.

Junto a estos avances, en el análisis molecular de proteínas mediante la computarización será posible analizar miles de muestras de forma simultánea y prever nuevos enfoques integrados en cuanto a los diagnósticos.

Por otro lado, con el fin de detectar estas pequeñas diferencias del genoma humano (SNP), responsables de enfermedades o de la variabilidad en la respuesta a un fármaco, se están desarrollando los denominados microchips de ADN, que revolucionarán el mundo de la medicina personalizada.

## Beneficios

El desarrollo de la farmacogenética y la farmacogenómica hará que los medicamentos sean más eficaces, puesto que las compañías farmacéuticas podrán crear fármacos basados en el conocimiento de las proteínas y los genes asociados a determinadas enfermedades. También serán fármacos más seguros. El médico podrá solicitar un análisis genético y, en función del resultado, prescribir una terapia más apropiada, asegurando la eficacia e incrementando la seguridad.

Basándose en el perfil genético del individuo, se desarrollarán métodos más precisos para poder determinar una dosis más ajustada del fármaco. Esto maximizará el valor de la terapia, pudiéndose resolver los problemas derivados de las sobredosis.

Si conocemos con antelación la susceptibilidad a presentar una enfermedad, podemos llevar una adecuada monitorización de ésta e introducir el tratamiento en el momento preciso para poder maximizar la terapia.

Finalmente, el coste y el riesgo de los ensayos clínicos serán menores, ya que el grupo de pacientes respondedores a un fármaco en estudio será más concreto.

## Implicaciones éticas, jurídicas y sociales

La información derivada de los análisis farmacogenómicos o farmacogenéticos, además de dar información para el tratamiento médico, también se puede utilizar para fines contrarios a los intereses de los pacientes.

Los intereses de los profesionales sanitarios pueden ser muy diferentes de los de una compañía de seguros que, conociendo el perfil genético de un individuo, podría disminuir sus riesgos incurriendo en un comportamiento oportunista, aplicando diferentes cuotas en función de la predisposición a presentar determinadas enfermedades. Es un tema de confidencialidad de datos que debe regularse de forma estricta antes de que se den los primeros casos de discriminación genética en cualquier ámbito de la vida de una persona: el trabajo, la medicina o las compañías aseguradoras.

Si conocemos  
con antelación  
la susceptibilidad  
a presentar una  
enfermedad, podemos  
llevar una adecuada  
monitorización de ésta e  
introducir el tratamiento  
en el momento preciso  
para poder maximizar  
la terapia

El problema es más complejo cuando nos referimos al ámbito familiar. Un paciente puede hacerse unas pruebas genéticas para iniciar un determinado tratamiento y conocer, de forma accidental, la predisposición a presentar otra enfermedad, ya que, algunas veces, enfermedades que fenotípicamente parece que no tienen ninguna relación están fuertemente relacionadas genéticamente. Entonces el médico tendrá que plantearse dis-

tintas cuestiones como, por ejemplo: ¿Cuál es el derecho del individuo a saberlo o no saberlo? Algunos pacientes pueden preferir no saberlo y, si se trata de una enfermedad hereditaria, las implicaciones familiares pueden ser mucho más complejas.

Los avances en la genómica conducirán al desarrollo de los análisis genéticos en la práctica médica habitual, ampliando el abanico de herramientas disponibles para los médicos y completando así los métodos de diagnósticos.

La farmacogenómica ayudará a realizar diagnósticos más rápidos, la aplicación de terapias más efectivas y evitará la prescripción de fármacos potencialmente tóxicos para determinados individuos. Pero, por otra parte, no hay que olvidar que será muy importante regular la privacidad y confidencialidad de los resultados de los análisis genéticos, y que para que estas técnicas sean aceptadas y utilizadas de forma éticamente aceptable será necesario la formación y educación de los profesionales sanitarios y de la sociedad en general. □

## Bibliografía general

- Cantor ChR. Pharmacogenomics and the future of medicine. Abril de 2000 [Consultado 26/08/2002]. Disponible en: <http://www.geneletter.org/04-01-00/features/pharmacogenomics.html>.
- Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutic. *Science* 1999;15:487-91.
- Human Genom Project Information. An introductions to Pharmacogenomics. Agosto de 2002 [Consultado 26/08/02]. Disponible en: <http://www.pharmacogenomicsonline.com/links/index.html>.
- Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF. Drugs and pharmaceutical science. Pharmacogenomics. Suiza: Marcel Dekker, 2001;113.
- Kroll C. Diseño arquitectónico de los medicamentos. Enero de 2001 [Consultado 26/08/02]. Disponible en: <http://compnias.ehealthla.com/lib/ShowDoc.cfm?LibDocID=259&ReturnCatID=16>.
- Minker T. Farmacogenómica: Fármacos personalizados y medicina personalizada. [Consultado 26/08/02]. Disponible en: <http://www.jrc.es/pages/ptsreport/vol38/spanish/FUT3S386.htm>.