

FARMACOGENÉTICA: NO ES EL FUTURO ES YA EL PRESENTE

Dr. Juan Sabater Tobella

European Specialist in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EC4)

Presidente de Eugenomic®

Conferencia del ciclo “Amigos del Dr Ramón Salazar”

Facultad de Farmacia de Barcelona. 5 de Marzo de 2015.

ANTECEDENTES.- En cada siglo se puede definir el hecho o avance más significativo que ha acontecido relacionado con la ciencia y la tecnología y que han marcado un antes y un después. Por lo que respecta a Medicina, por ejemplo, en el **siglo XVIII** el gran avance lo marcó el inglés **Edward Jenner** que en 1796 elaboró por primera vez una vacuna, la vacuna contra la viruela, y a este hallazgo le dió continuidad ya en el siglo **XIX Louis Pasteur**, con la ampliación de las vacunas, entre ellas contra el ántrax (1881) y contra la rabia (1885) y con las vacunaciones se disponía de una eficaz arma preventiva de infecciones con la que se redujo en millones de personas la mortalidad mundial por epidemias microbianas. En el **siglo XX**, el antes y después, lo marcó **Sir Alexander Fleming** que, con el descubrimiento de la penicilina, abrió la era de los antibióticos, y gracias a ellos la humanidad hizo un salto cuantitativo muy importante en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Sin duda el antes y después en Medicina del siglo XXI nos ha llegado muy recientemente, en el año 2003, con la **descodificación del genoma humano**, trabajo dirigido por el Prof. Francis Watson (Premio Nobel de Medicina del año 1962 por el descubrimiento de la estructura de ADN), tras doce años de trabajo con un importante equipo de investigación de los EEUU, cuyos estudios fueron financiados por este país con una inversión de 3.000 millones de dólares, la cantidad más alta que jamás en la historia se había otorgado a un proyecto científico. Quizás valga la pena mencionar en este punto que según el *Washington Wire* del 8 de setiembre de 2010, el coste a los EEUU de la guerra de Afganistán, entre 2009 y 2010, fue de 5.400 millones de dólares al mes. Que cada lector saque sus reflexiones.

LO QUE APORTA LA DESCODIFICACIÓN DEL GENOMA HUMANO.- Podemos preguntarnos ¿Qué es lo que aporta la descodificación del genoma humano? El genoma es el conjunto de nuestro ADN, que es el material que codifica la síntesis de todas las estructuras biológicas que forman nuestro cuerpo y regulan toda su actividad vital. Sabíamos que importantes alteraciones en este genoma, son la causa de las llamadas “enfermedades genéticas” y actualmente hay registradas más de 3.000. Por ello las alteraciones genéticas se han relacionado con enfermedad, de la definición de la enfermedad se pasaba a la búsqueda de la alteración genética que la provocaba. La descodificación del genoma, aporta la composición de todo nuestro ADN, informando base a base como están ordenadas a lo largo de los 3.200 millones de pares de bases (Adenina-Timina, Guanina- Citosina). Esta información del genoma, derivada de tan ingente trabajo, por sí sola no sirve para nada práctico, no es el fin de nada, **es una herramienta para iniciar una nueva forma de hacer Medicina, la puerta del siglo XXI que nos abre a la Medicina Genómica.**

APLICACIONES PRÁCTICAS.- Vamos a ver qué es lo que podemos hacer con esta herramienta. Se ha visto que dos personas no parientes, cuando se estudia el orden en el que están sus bases en esta cadena de 3.200 millones de pares, difieren en un 0.1%, es decir los humanos tenemos el genoma prácticamente igual, como corresponde a una misma especie animal (con el chimpancé nos diferenciamos en un 1%) pero la realidad es que yo con mi vecino, o con mi pareja, me diferencio en unos 3 millones de pares de bases. A partir de este hallazgo están publicándose de forma casi exponencial trabajos de investigación sobre el genoma. Para simplificar los estudios clínicos, por acuerdos de comisiones de científicos se han seleccionado los cambios (SNPs = *Single Nucleotide Polymorphism*) de los genes que se intuye pueden tener una relación directa con la salud y se ha reducido al análisis de unas 500.000 – 1.000.000 variantes, comercializadas en forma de *microarrays* adaptadas a equipos lectores y procesadores de los datos. En estos momentos estos estudios se hacen de forma automatizada con los aparatos llamados lectores de *microarrays* o también con secuenciadores, y lo más complejo es hacer la interpretación de las diferencias entre personas de estos centenares de miles de cambios estudiados. Como ocurrió con la informática que al principio lo caro era el computador y ahora es lo más barato comparado con el coste del software, en genómica lo barato es hacer centenares de miles de SNPs, pero lo caro es el conocimiento para saberlos interpretar con fines clínico-prácticos.

¿Qué están haciendo los investigadores en la actualidad? **Estudian las variaciones del ADN en grupos de personas que tienen diferentes patologías**, por ejemplo diabetes, aterosclerosis, infarto de miocardio, osteoporosis, trombosis, cáncer de mama, cáncer de próstata, o que no toleran determinados medicamentos, y comparan las diferencias de orden de bases que hay en su ADN en relación con personas de las mismas características (sexo, intervalo edad, hábitos de vida etc.) que no presentan dichas patologías. Establecen las diferencias que son estadísticamente significativas, y con ellas se elaboran unos criterios de **factores de riesgo de padecer estas dolencias**. Llegamos a la respuesta de para qué sirve el conocimiento del genoma. **Mientras que grandes cambios en el ADN producen enfermedades, pequeños cambios no producen ninguna enfermedad, pero pueden condicionar un mayor riesgo de padecerlas**. Es decir, permiten hacer una predicción de riesgos a nivel personal, para instaurar una **Medicina Preventiva Personalizada según los riesgos de cada persona de acuerdo con las variaciones de su genoma**.

Como empieza a aplicarse ya la Medicina Genómica y en que consiste: además de explorar al paciente con todos los protocolos de la Medicina pre-genómica, se pueden hacer unos estudios de la estructura de su ADN que permitan establecer los riesgos que tiene de padecer un gran número de patologías, y con ello se le podrán aconsejar unos hábitos de vida, complementos nutricionales o medicamentos que sirvan para prevenir al menos retrasar dichas enfermedades. **También, y esto está ya muy protocolizado, para conocer si una persona tolera o no un determinado medicamento**, o si este medicamento le hará o no efecto, o si le pueden producir efectos secundarios y ya no solo este medicamento, sino el conjunto de todos los que toma, y todo ello en función de su genoma; esto ya forma parte de una rama de la ciencia llamada **Farmacogenética**.

APLICACIÓN “PRINCEPS” DE LA DESCODIFICACIÓN DEL GENOMA HUMANO: FARMACOGENÉTICA

PORQUÉ LOS MEDICAMENTOS A VECES NO HACEN EL EFECTO DESEADO

Los médicos y farmacéuticos sabemos, y a nivel individual muchos los hemos experimentado o conocemos casos, que un mismo medicamento a unas personas les produce el efecto beneficioso deseado y a otras no les hace efecto terapéutico o incluso les produce efectos adversos, incluso graves. Datos del CDC -USA (*Center for Disease Control and Prevention*) han comunicado que en USA al año hay más de 700.000 ingresos en urgencias debido a efectos adversos a medicamentos, con medicaciones correctamente prescritas según los protocolos. Extrapolando a España podríamos situar la cifra en unos 100.000.

¿Por qué ocurre? Podemos situar la respuesta a dos niveles: el individual y el de la mezcla de medicamentos que se interfieren entre sí. **Vamos a tratar el nivel individual.** La mayoría de medicamentos se eliminan a través de un proceso de destoxificación en nuestro hígado que tiene lugar por la acción de enzimas específicas de medicamento a o grupo de medicamentos. **La eficacia de estas enzimas depende de cambios en nuestro ADN, y de muchas ya se conocen,** y que en las personas que por su ADN tengan poca actividad en la enzima o enzimas que eliminan un medicamento, a medida que tome más dosis se le acumulará y le producirá efectos tóxicos, por el contrario si el cambio en el ADN hace que lo elimine más rápidamente de lo previsto no le hará efecto. **Por lo tanto para asegurar la eficacia de los medicamentos, en muchos de ellos, es necesario conocer determinados cambios de nuestro ADN.** En USA la FDA ya obliga a poner en los folletos de más de 115 principios activos (unos 600 medicamentos de marca en el mercado) el aviso de la conveniencia, y en algunos casos la obligación, de realizar un determinado test genético. **Desde hace unos tres años, en todos los registros de nuevos medicamentos (FDA-USA) ya figura un apartado de sus características farmacogenéticas.** Afortunadamente la EMA lo empieza a incorporar estos conceptos, pero no hace el énfasis que hace la agencia americana, y después se diluye al llegar a la legislación de cada país... una pena y una importante discriminación para nuestros ciudadanos en relación con los de USA.

Pero la polimedición añade otro problema; conocer nuestro ADN es válido para cada medicamento considerado aisladamente, pero si tomamos varios (el 40 % de la población de más de 60 años toma más de 5 medicamentos) aunque para cada uno de ellos nuestro ADN fuese favorable, **entre sí pueden interferirse aumentando o disminuyendo sus efectos de forma cruzada.** Es frecuente ver que un medicamento funciona y cuando este paciente toma otro o toma determinados productos naturales que le prescriben o se auto-receta, ya no le hace efecto o lo produce efectos adversos. En este caso predecir el problema revisando los folletos de los medicamentos es complejo y en general no se hace.

CONCEPTO DE FARMACOGENÉTICA: Es la rama de la genómica que permite en la práctica clínica prescribir los fármacos adecuados, a las dosis correcta, para un buen resultado clínico, EN CADA PACIENTE SEGÚN SUS GENES, y teniendo en cuenta el conjunto de la medicación.

En la conferencia se expondrán de forma práctica estos conceptos y se comentarán algunos ejemplos prácticos.

Conscientes del problema en Eugenomic® hemos desarrollado una **aplicación informática, única en Europa, que correlaciona genes del paciente con los medicamentos que toma y/o se le van a prescribir, y además las interacciones entre todos ellos, dando información de su compatibilidad**, necesidad de ajuste de dosis o recomendación de cambiar alguno de los medicamentos. Nuestro objetivo es facilitar el fármaco adecuado, a la dosis correcta, para cada paciente según sus genes y con el objetivo de una terapéutica eficaz.

Y terminamos con el título: LA FARMACOGENÉTICA NO ES EL FUTURO ES YA EL PRESENTE