

DE UNA TERAPÉUTICA DE ENFERMEDAD A UNA TERAPÉUTICA PERSONALIZADA*

NÉSTOR O. BIANCHI**

Departamento de Genética Molecular Poblacional, IMBICE, La Plata.

Resumen

La amplia decodificación del genoma humano y la simplificación de las técnicas empleadas para detectar polimorfismos y expresión génica han acelerado el desarrollo de la Medicina Predictiva, nueva rama de la Medicina que permite evaluar el riesgo de padecer enfermedades con componente genético desde la vida prenatal. La Terapéutica Individual o Personalizada es un complemento de la Medicina Predictiva y también deriva del proyecto genoma humano. En la Terapéutica Generalizada que se utiliza actualmente, los medicamentos son diseñados para controlar, mejorar, o curar una enfermedad. Alternativamente, la principal finalidad de la Terapéutica Individual es producir medicamentos especialmente diseñados para el enfermo con el propósito de obtener una mejor respuesta terapéutica y evitar los efectos colaterales de la droga. La Farmacogenética y la Farmacogenómica son las dos disciplinas que generan la información necesaria para el diseño de la droga personalizada. La primera disciplina analiza el genotipo individual que metaboliza la droga y predice la estructura molecular de la droga que mejor se adapta al metabolismo del individuo. La Farmacogenómica estudia las mutaciones genéticas y las variaciones en la expresión génica involucradas en la forma clínica de las enfermedades, con el fin de producir compuestos químicos específicos para el genotipo patogénico y de transcripción del paciente. La Terapéutica Individual ya ha producido cambios estructurales en el campo de la investigación farmacológica y en las estrategias comerciales de los laboratorios productores de drogas. Se espera que origine modificaciones marcadas en la práctica de la medicina clínica durante el transcurso de esta década. **Palabras clave:** medicina predictiva; terapéutica individualizada; farmacogenética; farmacogenómica.

FROM A DISEASE THERAPEUTICS TO A PERSONALIZED THERAPEUTICS.

Summary

The extensive decoding of the human genome and the simplification of techniques to detect gene polymorphisms and gene expression have speeded up the development of Predictive Medicine, a new branch of Medicine aimed at assessing the risk of suffering diseases with a genetic component from prenatal life onwards. Individualized or Personalized Therapeutics complements Predictive Medicine and is also a derivative of the human genome project. In the General Therapeutics used nowadays, medicines are designed to control, improve, or cure a disease. Alternatively, the final goal of Individual Therapeutics is to produce medicines tailored for the sick person in order to obtain better therapeutic responses and to avoid drug side effects. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics are the two disciplines producing the information for personal drug design. The first discipline analyses individual drug metabolizing genotypes and predicts the molecular drug structure best suited for individual metabolic pathways. Pharmacogenomics studies gene mutations and variations in gene expressions playing a role in the clinical form of diseases in order to produce chemical compounds adapted to the personal pathogenic genotype and the personal transcription genotype. Individual Therapeutics has already produced structural changes in research and commercial strategies of pharmacological companies and is expected to produce dramatic changes in clinical medicine during this decade.

Key words: *predictive medicine; individualized therapeutics; pharmacogenetics; pharmacogenomics.*

* El autor dictó una Conferencia sobre este tema en el Salón "Borrás" del Círculo Médico de Rosario el 19 de marzo de 2004, como parte del Acto Académico en que se entregó el Premio ARFIC al Joven Investigador Científico, instituido por la Asociación Rosarina para el Fomento de la Investigación Científica.

** Dirección postal: IMBICE, C.C. 403, (1900) La Plata, BA. Correo electrónico: bianchi@satlink.com

Introducción

El desciframiento de aproximadamente un 90% de las secuencias génicas del ser humano ^{1,2} y la implementación de técnicas que permiten analizar los polimorfismos o la expresión de miles de genes en una única reacción, están llevando rápidamente a la aparición de nuevas prácticas médicas, o incluso al desarrollo de nuevas ramas de la medicina.

En muchos casos la enfermedad es la resultante de una ruptura del equilibrio en la interacción entre el genotipo de un individuo y el entorno o medio ambiente en el cual este genotipo se expresa a través del fenotipo que genera. Cuando la agresión del entorno supera el nivel de defensas orgánicas codificadas en los genes, la sensación de bienestar desaparece y el individuo se transforma de normal en enfermo.

En las enfermedades con un marcado componente genético, el entorno puede influenciar el momento de aparición de los síntomas (penetración) y/o el tipo de sintomatología (expresividad) de la afección. En el otro extremo de la escala, por ej., daño por traumatismo, situación donde el entorno parece ser el único responsable de la anormalidad, el genotipo será uno de los factores importantes que determinen la capacidad de recuperación del traumatizado.

El concepto de desequilibrio genotipo-entorno como causal de enfermedad es esencial para descartar la teoría del determinismo genético según la cual el individuo no puede escapar al destino impreso en su genotipo, y también para considerar errónea la teoría del no-determinismo absoluto, según la cual pueden controlarse determinados tipos de anormalidades mediante un medio ambiente apropiado. Aunque una población humana se desenvuelva en un entorno óptimo, aún seguirán existiendo las enfermedades infecciosas, parasitarias y diversas anormalidades psico-sociales tales como el alcoholismo, drogadicción y comportamiento agresivo.

La comprensión del rol desempeñado por el ambiente como inductor de enfermedades dio lugar a la aparición de la Medicina Preventiva y la Medicina Laboral, disciplinas cuyo objetivo es prevenir la aparición de afecciones a través de mejoras en el entorno del individuo. En el último quinquenio, gracias a la información provista por el Proyecto Genoma Humano, ha tenido un gran ímpetu el desarrollo de la Medicina Predictiva, la cual mediante un diagnóstico genético adecuado permite evaluar el riesgo de desarrollar enfermedades a partir de la vida prenatal, facilitando la toma de medidas preventivas individuales que disminuyan sensiblemente este riesgo.

También la Genética Clínica se ha visto beneficiada por el Proyecto Genoma Humano ya que el mejor conocimiento de los genes y sus funciones, y la simplificación de los métodos para identificar mutaciones, están permitiendo establecer correlaciones entre el genotipo del paciente y la forma clínica de la enfermedad.

Sistemas terapéuticos

En la actualidad la mayor parte de las enfermedades es tratada mediante un sistema que puede identificarse con el nombre de Terapéutica Generalizada o por Enfermedad. Sin embargo, ya ha comenzado a aplicarse un nuevo sistema de tratamiento denominado Terapéutica Individual o Personalizada la cual probablemente tendrá en la próxima década un fuerte impacto en la práctica médica.

La Figura 1 ilustra las etapas de las Terapéuticas Generalizada y Personalizada. En el primer caso el individuo afectado consulta al médico quien realiza el diagnóstico de enfermedad y forma clínica, aconseja el tratamiento y observa la respuesta del paciente al mismo. Si el resultado obtenido coincide con el esperado la medicación prescrita se mantiene. Por otra parte, si el enfermo no responde a la medicación o presenta trastornos colaterales indeseables se implementan nuevos métodos terapéuticos hasta encontrar el más efectivo. En este sistema de Terapéutica Generalizada existen tres aspectos sobre los

cuales deseo llamar la atención. El facultativo elige un tratamiento sobre la base de la información publicada y su experiencia personal. De acuerdo a la respuesta del paciente se mantiene el tratamiento elegido o se lo cambia hasta obtener un resultado positivo; en otras palabras, se usa un proceso de acierto y error. Finalmente, los grandes laboratorios de productos medicinales producen medicamentos para enfermedades y no para individuos enfermos. En consecuencia, la cantidad de compuestos para tratar una determinada enfermedad suele ser relativamente limitada.

Cuando se analizan las etapas de la Terapéutica Individual o Personalizada (Fig. 1) se observa la existencia de una etapa de diagnóstico genético, el empleo de sistemas informáticos y la producción de drogas personalizadas en lugar de drogas para enfermedades por parte de los laboratorios medicinales. Cada una de estas etapas merece un análisis más extenso.

Farmacogenética

Existe una demostrada heterogeneidad en la respuesta individual a un compuesto terapéutico, tanto en la eficacia del compuesto como en su toxicidad e inducción de efectos colaterales indeseables. La edad del individuo, la interacción farmacológica entre distintos agentes terapéuticos, el estado nutricional y la eficiencia de las funciones renal y hepática del paciente son algunas de las causas de variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos. Además, desde la década del '50 se sabe que en muchos casos esta variabilidad es heredada y, por ende, tiene un substrato genético. El estudio de la relación entre el genotipo del paciente y la eficacia de un determinado medicamento es el objetivo de la Farmacogenética.

Cuando un compuesto químico ingresa al organismo, un conjunto de enzimas tiene a su cargo modificar alguno de sus grupos funcionales. Este proceso se denomina fase I, y la Tabla I detalla los genes que codifican las enzimas que intervienen en esta fase y

algunos de los compuestos terapéuticos que controla cada gen.³ Casi todos los genes de fase I son polimórficos; cada variante polimórfica de un gen genera un alelo diferente, y el conjunto de alelos que posee un individuo determina su genotipo y su peculiaridad de reacción a diferentes compuestos químicos.

En la fase II actúa un nuevo panel de enzimas que tiene a su cargo acoplar grupos endógenos al dominio funcional modificado en fase I con el fin de facilitar la metabolización y subsiguiente eliminación del fármaco. La Tabla II detalla los genes que intervienen en la fase II y los compuestos químicos en cuya metabolización interviene cada gen.³ También este segundo grupo de genes es polimórfico y los diversos genotipos que generan estos polimorfismos son la causal de la heterogeneidad de respuesta de fase II.

En ocasiones, una respuesta terapéutica eficaz depende de un transporte eficaz de la droga hasta sus receptores y de la existencia de receptores adecuados para el fármaco. La Tabla III lista los genes que intervienen en el transporte y que codifican receptores específicos para diversos compuestos químicos. Estos genes son también polialélicos y determinantes de la heterogeneidad de respuesta a los medicamentos.

Resulta claro que un estudio del genotipo para todos los genes detallados en las Tablas I-III permitirá predecir la respuesta individual, en términos de eficacia y toxicidad, para la mayor parte de los fármacos del mercado y eventualmente diseñar nuevos fármacos adaptados a la estructura genética de un individuo. Sin embargo ésta es una meta a alcanzar en el mediano plazo. Por el momento los distintos grupos de investigación están analizando la frecuencia poblacional de genotipos con el fin de determinar los más frecuentes. Los resultados obtenidos hasta el momento parecen indicar que las frecuencias alélicas observadas dependen en parte de la estructura étnica de la población analizada. Así por ejemplo, nuestro laboratorio ha estudiado las frecuencias alélicas y las frecuencias genotípicas en Amerindios para los genes CYP2D6 (14 alelos), NAT1, NAT2, GSTM1 y GSTT1 (2 alelos por gen) y las ha comparado con las frecuencias observadas en Europeos

(Bailliet y Bianchi, en preparación). La Tabla IV detalla los datos obtenidos para el gen CYP2D6 y muestra la existencia de diferencias significativas en las frecuencias alélicas entre ambos grupos étnicos, lo cual permite predecir que las poblaciones latinoamericanas con un alto componente genético Amerindio mostrarán una respuesta distinta que las Europeas a los fármacos procesados en fase I.

Farmacogenómica

Gran parte de las enfermedades tienen un marcado componente genético que está vinculado con las variantes clínicas de la enfermedad y, eventualmente con la forma de respuesta al tratamiento. Los diferentes alelos generalmente se originan por la aparición de mutaciones de punto (cambios de un nucleótido) que producen diferentes formas de un mismo gen (polimorfismos genéticos). En la jerga actual estas mutaciones de punto se denominan SNPs por: “*Single Nucleotide Polymorphisms*”. Se estima que el genoma humano contiene unos $3-4 \times 10^6$ SNPs de los cuales, hasta mayo de 2001, se han caracterizado aproximadamente 1.42×10^6 .⁴ Alrededor del 93% de los genes contienen SNPs y 60.000 de los SNPs identificados en los genes ocurren en secuencias codificantes generando alelos con expresión diferente en el fenotipo. La “Farmacogenómica” es una disciplina reciente que se ocupa de estudiar en el individuo enfermo los genes vinculados con la enfermedad y el tipo de fármacos a utilizar para el genotipo del paciente. La diferencia fundamental entre la Farmacogenética y la Farmacogenómica es que la primera analiza los genotipos individuales vinculados con la metabolización, transporte y ligamiento del fármaco a la membrana celular, mientras que la segunda estudia el genotipo de una enfermedad determinada, con el fin de hallar el fármaco más adecuado; en otras palabras la Farmacogenética estudia las variaciones de los genotipos normales que modulan la acción de una droga y la Farmacogenómica las variaciones de los genotipos patogénicos cuyos efectos debe normalizar o paliar una droga.

Para la identificación de un genotipo disfuncional se utilizan dos estrategias: a) una vez diagnosticada una enfermedad se analizan los polimorfismos de todos los genes candidatos vinculados con la afección; b) luego del diagnóstico se determinan los polimorfismos de todos los genes identificados en el proyecto HUGO y se trata de establecer una correlación entre el genotipo del paciente y la sintomatología observada. El objetivo final de estos estudios es determinar el fármaco que más se adapta a la estructura genética del paciente.

El primer sistema es más accesible a las posibilidades de la medicina actual. Sin embargo, tiene la desventaja de basarse sobre la información pre-existente y por lo tanto no está orientado a individualizar nuevos genes o nuevos alelos vinculados con la afección en estudio. Por otra parte, la selección del fármaco que más se adapta al genotipo del paciente debe efectuarse utilizando la oferta de compuestos terapéuticos existentes, los cuales en su mayor parte han sido producidos para el tratamiento de enfermedades y no para el tratamiento del individuo enfermo. En síntesis: el diagnóstico genético descrito en “a” mejora el sistema de terapéutica generalizada, pero no es *sensu strictu* una forma de terapéutica personalizada.

El método “b” de diagnóstico genético, el cual podría identificarse como Diagnóstico Genético Total, comprende las fases detalladas en la Figura 2, y sólo puede ser llevado a cabo por grupos de trabajo de alta complejidad que cuenten con equipos robotizados para secuenciación de DNA y diagnóstico de SNPs y con una financiación anual de varias decenas de millones de dólares. SNP Consortium Ltd, EUA (<http://snp.cshl.org>), CuraGen Corp, EUA (www.GenSet.com), GenSet, Francia (www.Genxy.com), son tres de las empresas en las que desarrollan programas de diagnóstico genético total. De las fases indicadas en la Figura 2, se estima finalizar la etapa I en los próximos dos años, calculándose que en el próximo quinquenio se adelantará lo suficiente con las etapas II y III como para iniciar la etapa IV a partir de 2006-2007.⁵

Estrategias informáticas futuras

El uso de la informática en Medicina es una práctica generalizada. Existen varios bancos de datos en los cuales se centraliza la información sobre los mapas genéticos, las secuencias de DNA humano y de otras especies, los marcadores de ligamiento, los genes candidatos vinculados con diversas enfermedades (www.ncbi.nlm.nih.gov) y los SNPs (<http://snp.cshl.org>). La finalidad de estos bancos de datos es proveer acceso gratuito a los resultados obtenidos con el Proyecto Genoma Humano. Sin embargo, en el último Congreso de Farmacogenética y Farmacogenómica (París, octubre de 2000) y en el X Congreso Internacional de Genética Humana (Viena, mayo de 2001) se delinearon las estrategias de los sistemas informáticos del futuro destinados al médico clínico. Una vez implementado el sistema de terapia individual, el médico podrá enviar por Internet el resultado de los estudios genéticos del paciente a distintos centros especializados, los cuales le aconsejarán el tipo de medicación más adecuada para el paciente. La puesta en marcha de estos métodos de informática clínica requiere el empleo de una nomenclatura uniforme para los SNPs,^{6,7} y el desarrollo de sistemas de computación con capacidad para procesar altísimos niveles de información.¹ Se espera que recién en el mediano plazo (5-10 años) la informática clínica tenga un impacto importante en la práctica médica. Sin embargo también se espera que tenga un valor de comercialización significativo, motivo por el cual diversas empresas privadas tales como Biomax Informatics AG (www.biomax.de), Genomica Corporation (<http://www.genomica.com>), PPGx Inc. (www.ppgxsolutions.com), GlaxoSmithKline (<http://Genetics.Glaxowellcome.com>) están compitiendo en el desarrollo de estos métodos informáticos.

Hacia el fármaco personal

La comercialización de un nuevo fármaco para el tratamiento de enfermedades lleva en promedio 10-15 años de investigación y pruebas, y una inversión que oscila entre los 400 y 500 millones de dólares.⁸ Una vez patentado e introducido en el mercado, el Laboratorio productor del compuesto cuenta con la exclusividad de la comercialización del mismo por un período variable que puede llegar a los 10 ó 12 años de acuerdo a la patente otorgada (esta protección comercial sólo es válida para países con leyes de patentamiento de fármacos vigentes, situación inexistente por el momento en Argentina). En la fase post-comercialización el medicamento puede seguir tres destinos: a) el fármaco tiene alto impacto y los valores de comercialización exceden los 1.000-1.500 millones de dólares por año, con lo cual genera enormes ganancias; ClaritinTM (ventas por 2.900 millones en 1998), ZantacTM (3.000 millones por ventas en 1999) son ejemplos de compuestos con alto impacto comercial; b) la mayor parte de los fármacos tienen un impacto comercial moderado, y en estos casos se requiere de un tercio a la mitad del período de exclusividad de ventas para recuperar la inversión efectuada en las etapas de producción; c) finalmente, en otras ocasiones el fármaco presenta efectos tóxicos no previstos en las etapas de investigación clínica que obligan a retirar el compuesto del mercado con pérdida total o parcial de la inversión; la troglitazona y la combinación de los anoréxicos fenfluramina y fentermina (Phen-FenTM) son dos casos que ilustran la situación “c”.

La primera prioridad de los laboratorios farmacéuticos que trabajan en la elaboración de medicamentos personalizados es aumentar sus ganancias, y la segunda prioridad curar pacientes.

Una de las formas de aumentar las ganancias es bajar los costos de producción de los fármacos y la estrategia de los grandes laboratorios farmacológicos para alcanzar este objetivo es asociarse y financiar pequeñas empresas que tienen a su cargo la identificación de SNPs en miles de genes y en miles de muestras de DNA de pacientes. La inversión para

instalar y mantener estos grupos de trabajo es moderada y no excede unas cuantas decenas de millones de dólares, destinados a equipar la empresa con sistemas robotizados que funcionan las 24 horas del día con poco personal. Es interesante como ejemplo citar los datos aportados por Celera Genomics, EUA, la cual tiene más de 100 equipos de secuenciación ABI PRISM 3700 (Hewlett Packard) funcionando en forma continua, requiriéndose unos 15-20 minutos/hombre por día y por equipo para mantener el sistema en funcionamiento. Celera también tiene automatizadas todas las etapas de preparación del DNA previo al proceso de secuenciación.² Otras de las empresas que analizan SNPs son: SNP Consortium, Curagen Corporation, Centre National de Genotypage, Incyte Europe Ltd., Genaissance Pharmaceuticals Inc., Millennium Predictive Medicine, Affymetrix Inc., etc.

El desarrollo de la técnica de *microarray* (micromatriz en español) permite analizar la expresión de miles de genes en miles de individuos en una única reacción que generalmente no excede los 2 a 3 días de trabajo (los principios de la técnica, sus aplicaciones potenciales y un listado de las publicaciones más importantes sobre el tema pueden consultarse en: www.Gene-Chips.com y en www.DNA-Arrays.com). Los estudios de expresión génica han generado una rama de la Farmacogenómica denominada Farmacogenómica de Expresión, la cual tiene como finalidad analizar el genotipo de expresión asociado con distintos tipos de enfermedad. CuraGen Corp. y Affimetrix son dos de las empresas que desarrollan estudios de Farmacogenómica de Expresión.

Para la mayor parte de los genes el producto final es una proteína. Por lo tanto en gran parte de las enfermedades con componente genético el alelo desventajoso produce una proteína anormal. La Proteómica es la disciplina que estudia la estructura de las proteínas asociadas con enfermedades con la finalidad de generar terapias personalizadas.^{9, 10} OGS (www.ogs.com) es una de las empresas recientemente creadas con el fin de utilizar el análisis de estructura proteica para la producción de fármacos. VevescaTM, un potente

inhibidor de la glucosilceramida-glucosiltransferasa es uno de los productos de esta compañía que se halla en la etapa final de pre-comercialización y que está destinado al tratamiento del los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I.

Es difícil saber con exactitud el estado actual de la Terapéutica Personalizada, ya que debido al secreto comercial es restringido lo que alcanza estado público. Sin embargo, es evidente que en no más de un quinquenio comenzará a aparecer en el mercado un número importante de fármacos, muchos de ellos diseñados por computadora, con acciones específicas, no para una enfermedad sino para las formas clínicas de una enfermedad.

En la página inicial que describe las actividades de Millennium Pharmaceuticals Inc, se lee un párrafo que define el objetivo final de la empresa. Creo adecuado terminar esta revisión mediante una transcripción literal de este párrafo, ya que a mi juicio describe con claridad los medios y los fines de la Terapéutica Personalizada.

“We believe that by understanding how specific changes in genes relate to disease, we can deliver precisely the right medicine to precisely the right patient at precisely the right time. The catalyst for this vision is genomics; the force behind it, a unique blend of science and business innovation; the promise, breakthrough therapeutic and predictive medicines that can transform healthcare”.

(Recibido: marzo de 2004. Aceptado: abril de 2004)

Referencias

1. Aach J, Bulyk ML, Church GM, y col: *Computational comparison of two draft sequences of the human genome*. Nature 409:856-9, 2001.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, y col: *The sequence of the human genome*. Science 291:1304-51, 2001.
3. Evans WE, Relling MV: *Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics*. Science 286:487-91, 1999.
4. The International SNP Map Working Group: *A map of human genome sequence variation containing 1,42 million single nucleotide polymorphisms*. Nature 409:928-33, 2001.
5. Roses AD: *Pharmacogenetics and the practice of medicine*. Nature 405:857-65, 2000.

6. Shoemaker DD, Schadt EE, Armour CD, y col: *Experimental annotation of the human genome using microarray technology*. Nature 409:922-7, 2001.
7. Weissenbach J: *Progress in sequencing and annotating the human genome (Abstract)*. 10th International Congress of Human Genetics. Viena, mayo 15-19, 2001.
8. Gould Rothberg BE, Ramesh TM, Burgess CE: *Integrating expression-based drug response and SNP-based pharmacogenetic strategies into a single comprehensive pharmacogenomics program*. Drug Develop Res 49:54-64, 2000.
9. Fersht AR: *Mutations and their effect on protein structure (Abstract)*. 10th International Congress of Human Genetics. Viena, mayo 15-19, 2001.
10. Furness M: *Integrating genomics and proteomics to understand cellular physiology and drug action (Abstract)*. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics, Institut Pasteur Euroconferences. París, octubre 12-13, 2000.

Bibliografía recomendada

Arranz MJ, Kerwin RW: *Neurotransmitter-related genes and antipsychotic response: pharmacogenetics meets psychiatric treatment*. Ann Medicine 32:128-33, 2000.

Destenaves B, Thomas F: *New advances in pharmacogenomics*. Curr Opin Chem Biol 4:440-4, 2000.

Drazen J: *Pharmacogenetics of asthma treatment*. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Euroconferences. París, octubre 12-13, 2000. (Solicitar separata al autor a: jdrazen@rics.bwh.harvard.edu)

Fan J-B, Chen X, Halushka MK, Berno A, y col: *Parallel genotyping of human SNPs using generic high-density oligonucleotide tag arrays*. Genome Res 10:853-60, 2000.

Mehr IJ: *Preparing for the revolution - pharmacogenomics and the clinical lab*. Pharmacogenomics 1:1-4, 2000.

Myers G: *Whole-genome DNA sequencing*. Comput Science and Engineering 33-43, mayo-junio 1999. (Solicitar separata al autor a: myersgw@celera.com)

Polymeropoulos MH: *Genetics of Parkinson's disease*. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Euroconferences. París, octubre 12-13, 2000. (Solicitar separata al autor a: mihael.polymeropoulos@pharma.novartis.com)

Pratt RE, Dzau VJ: *Genomics and hypertension: concepts, potentials, and opportunities*. Hypertension 33:238-47, 1999.

Sachse C, Bröckmoller J, Bauer S, Roots I: *Cytochrome P450 2D & variants in a Caucasian population allele frequencies and phenotypic consequences*. Am J Hum Genet 60:284-95, 1997.

Smith G, Stanley LA, Sim E, Strange RC, Wolf CR: *Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility*. *Cancer Surv* 25:27-65, 1995.

Wolf CR, Smith G: *Pharmacogenetics*. *Brit Med Bull* 55:366-86, 1999.

Wolf CR, Smith G, Smith RL: *Science, medicine, and the future: pharmacogenetics*. *Brit Med J* 320:987-90, 2000.

Young RA: *Biomedical discovery with DNA arrays*. *Cell* 102:9-15, 2000.

Tabla I- Genes Fase I (Los genes identificados como CYP corresponden al sistema P450).

ENZIMA	MEDICACIÓN
CYP1A1	Benzo(a)pireno, fenacetina
CYP1A2	Acetaminofeno, amonafida, cafeína, paraxantina, etoxiresorufina, propranolol, fluvoxamina
CYP1B1	Metabolitos de estrógeno
CYP2A6	Cumarina, nicotina, halotano
CYP2B6	Ciclofosfamida, aflatoxina, mefenitoína
CYP2C8	Ácido retinoico, paclitaxel
CYP2C9	Tolbutamida, warfarina, fenitoína, anti-inflamatorios no esteroides
CYP2C19	Mefenitoína, omeprazol, hexobarbital, mefobarbital, propranolol, proguanil, fenitoína
CYP2D6	Beta-bloqueantes, anti-depresivos, anti-sicóticos, codeína, debrisoquina, dextrometorfano, encainida, flecainida, guanoxano, metoxianfetamina, N-propilalimalina, perexilina, fenacetina, fenformina, propafenona, asparteína
CYP2E1	N-nitrosodimetilamina, acetaminofeno, etanol
CYP3A4 / 3A5 / 3A7	Macrolidas, ciclosporina, tacrolimus, bloqueantes del canal de calcio, midazolam, terfenadina, lidocaína, dapsona, quinidina, triazolam, etoposida, teniposida, lovastatina, alfentanil, tamoxifeno, esteroides, benzo(a)pireno
Dehidrogenasa-aldehído (ALDH2)	Ciclofosfamida, cloruro vinílico
Dehidrogenasa-alcohol (ADH3)	Etanol
Dehidrogenasa-dihidropirimidina	Fluororacil
NQO1 (DT-diaforasa)	Ubiquinonas, menadiona, mitomicina C

Tabla II. Genes Fase II

ENZIMA	MEDICACIÓN
N-acetiltransferasa (NAT1)	Ácido p-aminosalicílico, ácido p-aminobenzoico, sulfametoxazol
N-acetiltransferasa (NAT2)	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafida, procainamida, dapsona, cafeína
Glutación-transferasa GSTM1	Aminocromo, dopacromo, adrenocromo y noradrenocromo
Glutación-transferasa GSTM3	
Glutación-transferasa GSTT1	
Glutación-transferasa GSTP1	Ácido 13-cis-retinoico, ácido etacrínico, acroleína, epirrubicina
Sulfotransferasas	Esteroides, acetaminofeno, estrógenos, dopamina, epinefrina, naringenina
Catecol-O-metiltransferasa	Estrógenos, levodopa, ácido ascórbico
Histamino-metiltransferasa	Histamina
Tiopurina-metiltransferasa	Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina
UDP-glucuronosil-transferasa UGT1A1	Irinotecan, bilirrubina
UDP-glucuronosil-transferasa UGT2Bs	Opioides, andrógenos, morfina, naproxeno, ibuprofeno

Tabla IIIA. Genes de Transportadores Genes de Receptores de Fármacos

TRANSPORTADOR	MEDICACIÓN
BSEP	Conjugados
MDR-1	Drogas anticancerosas de productos naturales, sustratos CYP3A4, digoxina
MRPs	Glutación, glucuronida, y conjugados sulfato, antivirales nucleosídicos

Tabla IIIB. Genes de Receptores de Fármacos

RECEPTOR DE MEMBRANA	MEDICACIÓN
Receptor β 2-adrenérgico	Albuterol
Promotor de 5-lipo-oxigenasa	ABT-761 (zileuton)
Enzima angiotensina-convertora (ACE)	Enalapril, lisinopril, captopril
Proteína de transferencia colesterol-éster	Pravastatina
Promotor de estromelina-1	Pravastatina
Receptor de angiotensina-II T1	Perindopril, nitrendipina
Receptor de sulfonilurea	Tolbutamida
Receptor de 5-hidroxitriptamina 2C	Clozapina
Receptor de 5-hidroxitriptamina 2A	Clozapina y otros neurolépticos
Promotor transportador de serotonina	Fluvoxamina
Receptores de dopamina D2 y D3	Antipsicóticos
Receptor de vitamina D	1,25-dihidroxitamina D3
Receptor de glucocorticoides	Dexametasona
Receptor nicotínico	Acetilcolina (-) nicotina
Receptor de delta-opioides	Heroína
Canales de potasio HERG KvLQT1 hKCNE2	Quinidina, cisaprida Terfenadina, disopiramida, meflaquina Claritromicina
Canal de sodio SCN5A	Mexiletina
Inositol-p1p	Litio
HLA-DRB1	Ciclosporina A
Apolipoproteína E4	Tacrina
Receptor de rianodina	Halotano o succinilcolina
Protrombina	Anticonceptivos orales
Receptor de peroxisoma activado	Insulina

Tabla IV. Distribución de frecuencias alélicas del gen CYP2D6 en poblaciones amerindias

POBLACIONES	ALELOS							
	1	2	4	6	8	12	14	15
Jujuy 2N=34	12 0,34	10 0,28	6 0,18	3 0,09	2 0,06	1 0,05	-	-
Wichi 2N=28	13 0,46	2 0,07	11 0,39	-	-	2 0,07	-	-
Toba 2N=12	1 0,08	7 0,58	1 0,08	3 0,25	-	-	-	-
Ayoreo 2N=20	3 0,15	13 0,65	-	-	-	4 0,20	-	-
Lengua 2N=16	3 0,18	3 0,18	4 0,25	-	2 0,13	1 0,06	1 0,06	2 0,13
Mapuche 2N=6	3 0,50	-	1 0,17	-	-	-	2 0,33	-
Tehuelche 2N=8	1 0,125	6 0,75	-	-	1 0,125	-	-	-
TOTAL 2N=24	36 0,29	41 0,33	23 0,19	6 0,05	5 0,04	8 0,06	3 0,02	2 0,02
Europeos 2N=124	429 0,36	382 0,32	244 0,20	11 0,01	-	-	-	1 0,08
χ^2 207.36 * p<0.001				**	**	**	**	**
Actividad metabólica ***	ME	MI	ML					

* Método χ^2 de comparación de frecuencias alélicas entre europeos (Sachse y col., Am J Hum Genet 60:284, 1997; y el presente trabajo).

** Diferencias significativas (p < 0,001)

*** ME = Metabolización extensiva (alelo 1)

MI = Metabolización intermedia (alelo 2)

ML = Metabolización lenta (alelos 4-15)

Figura 1: Características de la terapéutica general o por enfermedades, y de la terapéutica personal o individual.

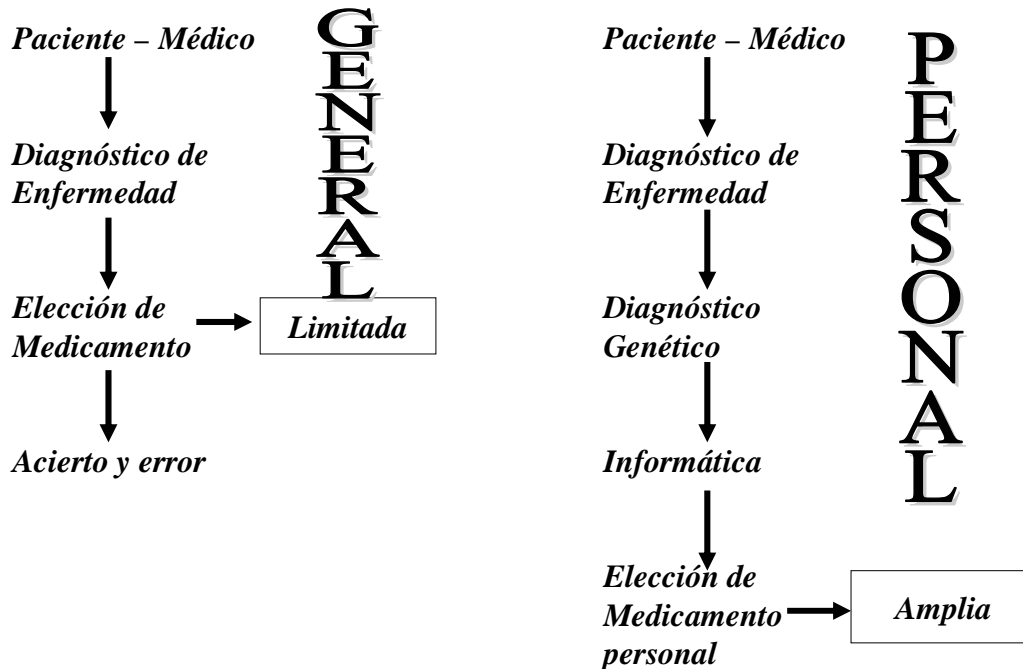


Figura 2: Fases del procedimiento para producir fármacos personalizados o individuales.

Diagnóstico Genético Total

Fase I: Identificar todos los NIPs existentes en los genes.

Fase II: Identificar todos los genotipos metabolizantes de fármacos y los genotipos de enfermedades.

Fase III: Diseño de fármacos adaptados al genotipo. Ensayos a gran escala; 1000 – 1500 casos a testificar.

Fase IV: Seguimiento post-marketing. Evaluación de resultados en decenas de miles de pacientes tratados.