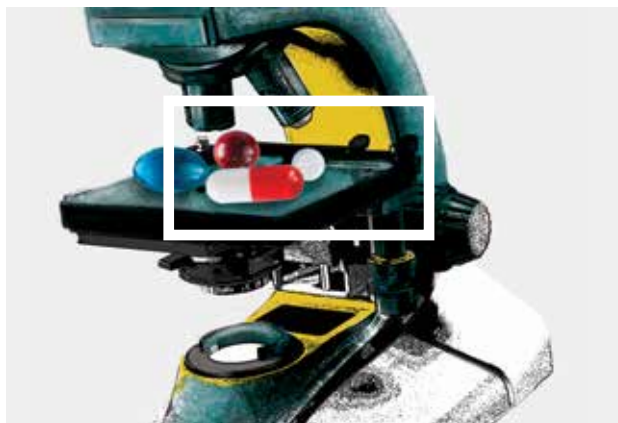




Farmacogenómica y medicina personalizada en la UAEM

Por David García Vilchis

Ilustración digital: Gustavo Contreras



Si bien en el aspecto humanista los hombres y las mujeres somos iguales, en el ámbito biológico nuestra carga genética impone grandes diferencias. Quién no se ha percatado de lo distintos que son nuestros gustos, habilidades y capacidades; todo esto es lo que nos hace únicos. Algo similar sucede con el efecto de los fármacos en el organismo; estos se administran de manera eficiente a gran parte de una población, pero existe una variabilidad en la respuesta de cada individuo: en un grupo de pacientes con el mismo diagnóstico y tratamiento observamos subgrupos en los que el medicamento resulta benéfico, inocuo o tóxico, debido a factores genéticos y no genéticos; en estos últimos: edad, sexo, peso, porcentaje de grasa corporal, función renal, hepática, cardiovascular, consumo de alcohol y tabaco, entre otros.

FARMACOGENÓMICA

La farmacogenómica se encarga del estudio de los factores genéticos responsables de estas variaciones (Pirmohamed, 2001). El genoma humano contiene aproximadamente 3 mil millones de pares de bases, los cuales se encuentran en 23 pares de cromosomas en el núcleo de nuestras células; cada uno contiene cientos de genes con las instrucciones para hacer proteínas. La información es codificada en la secuencia en la que se encuentran los nucleótidos adenina (A), timina (T),

guanina (G) y citosina (C), que indican el aminoácido que formará parte de determinada proteína (Alberts *et al.*, 2015). Cualquier cambio en la serie causa que se incorpore el aminoácido incorrecto, proceso conocido como polimorfismo.

Las proteínas tienen una gran cantidad de funciones; un grupo llamado enzimas son las encargadas del metabolismo de los fármacos y algunas de ellas son los blancos de los principios farmacológicos. Los polimorfismos, en consecuencia, pueden modificar la afinidad de los principios farmacológicos por sus blancos o por la velocidad con la que algunas enzimas metabolizan los medicamentos (Pirmohamed, 2001).

VARIABILIDAD GENÉTICA

La variabilidad en la secuencia de nucleótidos del ADN entre un individuo y otro es frecuente; se cree que es uno de los conductores de la evolución, debido a un mínimo porcentaje de error inherente a las enzimas encargadas de copiar el ADN, el cual se hereda a través de los óvulos y espermatozoides (Alberts *et al.*, 2015).

El polimorfismo de nucleótido, único (SNP, por sus siglas en inglés: single nucleotide polymorphism) corresponde a la variación de la secuencia que afecta a una sola base; es decir, se sustituye una A por una T, o una C o por una G o cualquiera de las combinaciones posibles, aunque también puede deberse a la desaparición del nucleótido, evento conocido como delección (Alberts *et al.*, 2015; Pirmohamed, 2001).

Además, existen modificaciones en el número de copias de un gen, CNV (copy number variation). Este cambio estructural es una parte del genoma que se duplica o se elimina, y modifica la cantidad

de proteína sintetizada por el organismo (Alberts *et al.*, 2015; Pirmohamed, 2001).

IMPACTO DE LA VARIABILIDAD GENÉTICA

La farmacocinética abarca todas aquellas modificaciones o acciones que ejerce el organismo sobre el fármaco, como la absorción, distribución, metabolismo y excreción (Katzung, 2019). La variabilidad genética puede impactar en cualquiera de estos pasos; sin embargo, los SNPs, o la variación en el número de copias de un gen, alteran la velocidad a la que se metabolizan los fármacos, proceso con el que se puede clasificar a los individuos portadores de estos como metabolizadores lentos, intensivos, extensivos, rápidos y ultrarrápidos. Entre las enzimas más importantes está la familia de proteínas del citocromo P450, acetilasas y metiltransferasas (Katzung, 2019). Con excepción de los profármacos, en los rápidos y ultrarrápidos no se observará el efecto, debido a la gran velocidad con que se procesa el principio activo a subproductos sin actividad biológica; los lentos pueden experimentar una sobredosis al acumular el medicamento y sobrepasar las concentraciones plasmáticas seguras para el paciente.

Por otra parte, la farmacodinamia es todo aquello que el fármaco hace sobre

el organismo; esto es el mecanismo de acción del efecto farmacológico (Katzung, 2019). Como se mencionó, la variabilidad genética puede modificar la afinidad de principio activo por la proteína blanco: si disminuye, no se genera ningún efecto, pero si se incrementa, sucede lo opuesto.

MEDICINA PERSONALIZADA

El conocimiento previo de la secuencia genética de un paciente permite predecir el comportamiento de un medicamento particular; en otras palabras, saber si será efectivo o no en el individuo, incluso tóxico. En esto consiste el paradigma de la medicina personalizada: dar a cada paciente el tratamiento más efectivo de acuerdo con sus características genéticas (Di Sanzo *et al.*, 2017). En la actualidad, es posible acceder a este servicio debido a la disminución de los costos de la secuenciación, al conocimiento de las bases genéticas de ciertas enfermedades y de los mecanismos bioquímicos involucrados en el metabolismo de los fármacos, además de un repertorio de pruebas genéticas ya disponibles en los laboratorios.

Dada de la importancia de esta nueva área de estudio, la Facultad de Química de la UAEM incorporó la materia de Farmacogenómica al programa de la carrera Químico Farmacéutico Biólogo. Los egresados del nuevo plan de estudios serán los primeros que aplicarán los conocimientos de esta innovadora rama de la biología, la farmacia y la química en su vida profesional. 

Referencias

- Alberts, Bruce *et al.* (2015). *Molecular Biology of the Cell*. Nueva York: Garland Science.
- Di Sanzo, Mariantonia *et al.* (2017). "Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge" en *Current pharmaceutical biotechnology*. Netherlands, vol. 18, núm. 3, pp. 194-203. <doi:10.2110.2174/1389201018666170224105600>.
- Katzung, Bertram (2019). *Farmacología básica y clínica*. Nueva York: McGraw-Hill.
- Pirmohamed, Munir (2001). "Pharmacogenetics and pharmacogenomics" en *British journal of clinical pharmacology*. Inglaterra, pp. 345-347. <doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01498>.



David García Vilchis es químico farmacéutico biólogo por la UAEM, maestro y doctor en Ciencias por la UNAM. Actualmente es profesor y miembro del Laboratorio de Biología Molecular y Neurociencias de la Facultad de Medicina de esta casa de estudios. Su línea de investigación es la organización del ADN en el núcleo celular.