

Editorial técnico

¿Y QUÉ SI SOLAMENTE TENEMOS 30.000 GENES?

“Éste es un momento sorprendente: la primera vez en la historia de la vida terrestre que una especie ha leído su propia receta.”

M. Ridley, en Genoma: La autobiografía de una especie en 23 capítulos, 2000.

La Humanidad se ha hecho a sí misma un gran regalo. Con la secuenciación del genoma humano (“el libro de la vida”), hemos recibido las claves para descifrar los secretos de nuestra herencia genética y para encontrar nuestro lugar entre los participantes en la aventura de la vida. En efecto, tras aproximadamente diez años de trabajo y dos antes de lo previsto, el pasado 12 de febrero se presentó en las revistas Science y Nature el mapa (casi) completo del genoma humano. En Science se mostraban los resultados del proyecto privado de la empresa Celera Genomics, y en Nature los del consorcio público internacional. No ha habido vencedores ni vencidos. En realidad, disponer de dos mapas obtenidos mediante filosofías de secuenciación distintas ha enriquecido el resultado final. Dos secuencias son mejor que una sola, y las posibilidades de comparación y convergencia son incommensurables.

Los resultados obtenidos suponen, básicamente, la secuenciación de los aproximadamente 3.200 millones de pares de bases de nuestro genoma -con la excepción de un pequeño porcentaje del mismo que se completará en los próximos dos o tres años-, la identificación del número aproximado de genes y su localización en los cromosomas.

Hasta hace bien poco se estimaba que los cromosomas de la especie humana contenían entre 80.000 y 100.000 genes. Uno de los resultados más sorprendentes de la secuenciación del genoma humano es el descubrimiento de que estamos constituidos por “tan sólo” 30.000 genes. Es decir, cinco veces más que Ps. aeruginosa (4.000), el doble que Drosophila (14.000), y apenas una tercera parte más que un sencillo nemátodo como Caenorhabditis elegans (20.000). Ahora bien, este hecho, lejos de sugerir simplicidad, pone de manifiesto que la sofisticación biológica viene

dada por el desarrollo de mecanismos de expresión génica finamente regulados, más que por un simple aumento en el número de genes.

Si tenemos presente que unas 5.000 enfermedades humanas están directamente relacionadas con alteraciones genéticas y que otras muchas tienen un cierto componente genético, podremos vislumbrar la importancia que tiene la culminación de este proyecto para la salud humana.

Una primera aplicación derivada de la secuenciación del genoma humano se sitúa en el campo diagnóstico. Con la excepción de los gemelos idénticos, cualquier persona presenta diferencias del resto centradas en aproximadamente el 0,1% del contenido genómico. La comparación de esas diferencias será útil para establecer de qué forma intervienen los genes y los factores ambientales en el desarrollo de las enfermedades, fundamentalmente aquellas más complejas como son las de origen poligénico, y entre las que se encuentran algunas de tanta relevancia como las cardiovasculares, la obesidad, la diabetes, la depresión y el cáncer. Es de esperar que se desarrollen pruebas diagnósticas rápidas de identificación que permitan iniciar lo antes posible la prevención y el tratamiento, evitando daños irreversibles, de forma similar a como hoy en día se hace ya para enfermedades como la fenilcetonuria, el hipotiroidismo neonatal o la hemofilia. En definitiva, el análisis de los factores genéticos que predisponen a padecer una enfermedad permitirá adoptar medidas preventivas. Una cuestión que puede suscitarse en el futuro es dónde, de qué manera y bajo qué condiciones y controles se realizarán las pruebas de análisis genómico, particularmente cuando algunas de ellas pueden llegar a ser tan fáciles de realizar como un test de embarazo.

La farmacogenética se ocupa del estudio de la influencia de los rasgos heredables sobre la farmacología y la toxicología. Por otra parte, el estudio de la interacción entre el genotipo y la eficacia de los medicamentos ha venido a denominarse farmacogenómica. Así, pueden identificarse polimorfismos genéticos y desarrollarse procedimientos para seleccionar aquellos pacientes en quienes un determinado fármaco puede ser más seguro y efectivo o, por el contrario, estar contraindicado.

Se conocen ya varios ejemplos de la influencia de la farmacogenómica en la farmacocinética de los medicamentos:

—La existencia de hasta 50 isoenzimas del citocromo P-450, implicados en el metabolismo oxidativo de un gran número de fármacos y otros xenobióticos, que producen diferencias en su eliminación y, por consiguiente, en sus concentraciones plasmáticas.

—Dihidropirimidina deshidrogenasa, la cual participa en el metabolismo del 5-fluorouracilo, y cuya deficiencia provoca acumulación y toxicidad del antimetabolito.

—*Tiopurina metiltransferasa, que cataliza la metilación de tioguanina, mercaptopurina y azatioprina, y para la que se conocen tres fenotipos que difieren en la detoxificación de estos compuestos, lo cual se correlaciona con su efectividad terapéutica y sus efectos adversos.*

Además, también existen ejemplos de la influencia de la farmacogenómica en la farmacodinamia de los medicamentos:

—*La proteína transferidora de ésteres de colesterol, implicada en el metabolismo del colesterol-HDL, que parece influir sobre la efectividad y la toxicidad de los inhibidores de la HMGCoA reductasa (pravastatina).*

—*El mayor y más prolongado efecto de los IECA (enalapril) en los pacientes homocigotos para un alelo inserto en el gen DCPI, el cual codifica el enzima convertidor de la angiotensina.*

—*La menor respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluvoxamina) en los pacientes homocigotos para la denominada variante larga del promotor del gen que codifica el transportador de serotonina.*

—*La menor respuesta a tacrina que presentan los enfermos de Alzheimer que poseen el subtipo de proteína apo E4.*

—*La detección de la expresión del gen codificante del receptor de estrógenos en tumores de mama con el fin de valorar la susceptibilidad al tratamiento con tamoxifeno.*

—*El mayor riesgo de trombosis cerebral en mujeres que toman anticonceptivos orales y son portadoras de una variante del factor V de la coagulación.*

Es más que probable que en el futuro cada paciente disponga de una especie de informe o perfil de sensibilidad farmacológica en el ámbito de su enfermedad, el cual permitirá seleccionar para cada enfermo el tratamiento más específico, efectivo y seguro.

Hace ya varios años que la industria médico-farmacéutica ha apostado por la biología molecular y la genética. Por un lado, hay que considerar que la mayoría de los fármacos actúan por unión a determinadas proteínas (receptores, enzimas), provocando cambios en su actividad. El conocimiento de nuevos genes significa disponer de nuevas dianas sobre las cuales podemos actuar, así como la posibilidad de descubrir nuevas proteínas que por su actividad puedan ser empleadas en terapéutica, tal como ya ocurre con insulina, eritropoyetina, hormona del crecimiento, etc. De hecho, el número de solicitudes de aprobación para fármacos obtenidos mediante métodos ligados a la biotecnología se ha incrementado notablemente. No en balde, las empresas dedicadas a la biotecnología han experimentado una espectacular revalorización bursátil en los últimos años. En realidad, todos estos hechos ya están afectando notablemente a la industria farmacéutica. Por otro lado, la farmacogenó-

mica permitirá el desarrollo de medicamentos mejor adaptados a la idiosincrasia genética de la enfermedad en cada paciente.

Se estima que aproximadamente un 10% de los genes humanos pueden ser dianas farmacológicas de enfermedades socio-económicamente importantes. Ahora bien, 3.000 genes candidatos suponen apenas 30 genes para cada una de las 100 principales compañías de investigación médico-farmacéutica, lo que da para unos pocos años de competitividad feroz. Por ello, y al ritmo de investigación y desarrollo actuales, algunos autores ya han pronosticado que “el final del principio” de la era genómica puede desembocar rápidamente en “el principio del final”.

También se beneficiará del estudio genómico el campo de la terapia génica, que consiste en la introducción de material genético al interior de células diana con fines terapéuticos. Nuestro país ha entrado ya de lleno en la experimentación de la terapia génica. El Ministerio de Sanidad ha autorizado la realización de cuatro ensayos clínicos, en enfermos de cáncer de cuello, cabeza, páncreas e hígado. En todos los casos se trata de pacientes con cáncer avanzado y sin otras posibilidades de tratamiento activo. El objetivo de estos ensayos no es la curación, sino demostrar que la técnica es segura.

Aunque no directamente relacionada con el genoma humano, otra aplicación de interés farmacológico está basada en el estudio del genoma de bacterias y virus, que permitirá determinar la sensibilidad o resistencia de los microorganismos a los antibióticos, y obtener nuevas moléculas con actividad antimicrobiana. En este sentido ya existen ejemplos significativos como la distinción entre pacientes sensibles o no al tratamiento con interferón a través de la genotipación del ARN del virus de la hepatitis C.

Finalmente, hay que citar las estrategias post-genómicas, es decir, el estudio de las diferencias en la expresión de los genes (formación de ARN: transcripción; y síntesis de proteínas: traducción), las cuales también pueden afectar a la respuesta farmacoterapéutica. Ello llevará al estudio del proteoma, es decir, del conjunto de proteínas que son codificadas por nuestros genes, su función exacta y su relación con otros factores genéticos y ambientales.

Obviamente, los avances científicos que se deriven de todas estas investigaciones propiciarán una mejora de la salud y de la calidad de vida, pero no es menos cierto que sin un adecuado progreso social es imposible un desarrollo científico pleno. Así pues, es esencial considerar en qué medida y hacia qué dirección se deben enfocar los esfuerzos, tanto de tiempo como de dinero, para no caer en aquello de “matar moscas a cañonazos”. En ocasiones, y por desgracia, se invierten grandes esfuerzos en proyectos rentables económicamente pero poco rentables socialmente. En

este sentido, es importante optimizar los recursos y definir unas pautas éticas que permitan la llegada de los futuros avances al mayor número posible de personas.

Las implicaciones éticas, legales y sociales respecto a la responsabilidad de la obtención de los datos genéticos y el manejo de los mismos constituyen un aspecto fundamental, que requieren de un consenso lo más amplio posible. Es evidente que dichos datos en ningún caso deben ser utilizados para generar una situación social discriminatoria, ya sea en el campo laboral, en el de los seguros sanitarios, etc, y que por tanto debe salvaguardarse la estricta confidencialidad de los mismos. Deben desarrollarse leyes que garanticen taxativamente estos principios básicos, tal como se recoge en la Declaración de la UNESCO sobre la Protección del Genoma Humano.

En conclusión, la secuenciación del genoma humano traerá consigo un importante aumento de los conocimientos relacionados con las bases genéticas de la enfermedad y de su tratamiento. En este contexto, el farmacéutico de hospital debe estar preparado y dispuesto para liderar el desarrollo y la aplicación clínica de la farmacogenética y la farmacogenómica, como herramientas para alcanzar un uso más seguro, efectivo y ético de los medicamentos. Hagámoslo, el futuro está en nuestros genes, y en nuestras manos...!

J. M. González-Valls, C. L. Ronchera-Oms

*European Institute for Pharmaceutical Research and Education.
Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud.
Universidad Cardenal Herrera CEU. Moncada. Valencia*

Bibliografía

1. Rioux PP. Clinical trials in pharmacogenetics and pharmacogenomics: methods and implications. *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57: 887-901.
2. Jasny BR, Kennedy D. The human genome. *Science* 2001; 291: 1153.
3. Claverie JM. What if there are only 30,000 human genes?. *Science* 2001; 291: 1255-1257.
4. Carrico JM. Human genome project and pharmacogenomics: implications for pharmacy. *J Am Pharm Assoc* 2000; 40: 115-116.