

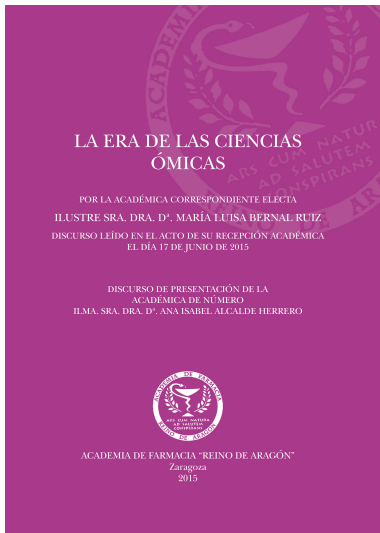
LA ERA DE LAS CIENCIAS ÓMICAS

POR LA ACADÉMICA CORRESPONDIENTE ELECTA
ILUSTRE SRA. DRA. D^a. MARÍA LUISA BERNAL RUIZ
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 17 DE JUNIO DE 2015

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DE LA
ACADÉMICA DE NÚMERO
ILMA. SRA. DRA. D^a. ANA ISABEL ALCALDE HERRERO



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"
Zaragoza
2015



Edita:

Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.

Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z 954-2015

Sumario

<i>Discurso de Presentación</i>	
Ilma. Sra. Dra. D ^a Ana Isabel Alcalde Herrero	5
<i>Discurso de recepción Académica</i>	
Ilustre Dra. D ^a María Luisa Bernal Ruiz	11
1. LA ERA DE LAS CIENCIAS ÓMICAS	19
1.1. El conocimiento del genoma humano.....	19
1.2. Post-Genómica.....	22
1.3. Bioinformática.....	23
2. CIENCIAS ÓMICAS	25
2.1. Genómica.....	25
2.2. Transcriptómica.....	26
2.3. Proteómica.....	27
2.4. Epigenómica.....	30
2.5. Metabolómica	32
2.6. Metagenómica	35
Microbiota intestinal.....	35
Enterotipos de la microbiota humana	36
Biblioteca metagenómica	37
2.7. Farmacogenómica	38
Polimorfismo genético	39
¿Por qué este afán de búsqueda de SNPs?.....	42
Validación clínica/médica de biomarcadores. Utilidad en Medicina Personalizada.....	44
Fármacos etiquetados con información farmacogenómica.....	46
Ejemplos reales	50
2.8. Farmacometabolómica.....	51
3. LIMITACIONES ACTUALES Y SUGERENCIAS PARA EL FUTURO	55
4. BIBLIOGRAFÍA	57

Discurso de presentación

Ilma. Dra. D^a Ana Isabel Alcalde Herrero

Excmo Sr. Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» y Rector Magnífico,

Ilmos Sres. Académicos,

Sr. Presidente y miembros de la Junta del Colegio de Farmacéuticos,

Querida Marisa,

Queridos compañeros, Sras. y Sres.:

Es para mí una satisfacción poder realizar el discurso de presentación de la Dra. Bernal en el acto de su recepción como académica correspondiente, y agradezco por ello que se me haya propuesto para esta tarea.

La Dra. Bernal, Marisa Bernal, estudió la licenciatura de Farmacia en la Universidad de Valencia. Una vez finalizada la licenciatura y sin dar tiempo al reposo, el mismo día que volvió a Zaragoza, se acercó al Colegio de Farmacéuticos para preguntar por las posibilidades de trabajo y en ese mismo momento un farmacéutico al lado de ella, que estaba buscando una adjunta para su farmacia, la contrató. Durante unos meses no dejó de hacer sustituciones en varias oficinas de farmacia.

En esos primeros tiempos, el hecho de dedicarse a la Farmacología siempre le había llamado la atención, aunque la posibilidad de trabajar en el entorno médico hospitalario, le parecía difícil. Sin embargo, el azar quiso que un día en la estación de autobuses de Zaragoza se encontrara con la Dra. Gracia, pediatra del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, que le planteó la posibilidad de realizar la Tesis en Farmacología. La Dra. Gracia conocía a la Dra. Sinués, Profesora de la Unidad de Farmacología del Hospital Clínico Lozano Blesa, y pensaba que existía esa posibilidad. De hecho, Marisa habló con la Dra. Sinués, que con su doble formación farmacéutica y médica, entendió perfectamente la simbiosis, y accedió a incorporarla en la unidad de Farmacología para la realización de la Tesis doctoral. Ello supuso el inicio de la vinculación de Marisa a la investigación y a la Universidad de Zaragoza.

La realización de la Tesis la simultaneó con el trabajo en oficinas de farmacia, hasta que se convocó una plaza para el Centro de Información del Medicamento, a la cual se presentó consiguiendo ocupar por contrato el puesto. El hecho de que estuviera realizando la tesis en Farmacología fue uno de los factores que ayudó

positivamente a ello. Aunque ocupó la plaza poco tiempo, le correspondió empezar un nuevo ciclo, y con ello, una nueva organización del Centro.

Precisamente, la experiencia adquirida en el Centro de Información del Medicamento fue valorada favorablemente, y pudo acceder a una contratación como profesora asociada en Farmacología en la Facultad de Medicina. El puesto de profesor Asociado posteriormente se transformó en profesor Ayudante. Su vinculación con la Universidad fue la causa por la que la Dra. Bernal tuvo que dejar el trabajo en el Centro de Información del Medicamento. De su trabajo en este centro guarda un recuerdo muy grato por la labor realizada y las personas con las que compartió su tiempo.

El trabajo desempeñado por Marisa en los primeros años en el departamento de Farmacología exigía una dedicación muy intensiva y además, abarcando muy diferentes aspectos de la Farmacología. Así, por ejemplo, la sección de Farmacología Clínica del Hospital Clínico Lozano Blesa requería, entre otras actividades, en fin de semana realizar determinaciones de niveles plasmáticos en pacientes. Al mismo tiempo, la Dra. Bernal realizaba su tesis, para lo cual desarrolló estudios de citogenética, mutagénesis y oxidación molecular. Posteriormente comenzó a trabajar en farmacogenética. La actividad de Marisa en este periodo era titánica, dado que empezó a estudiar la Licenciatura de Medicina en Huesca. Al llegar a cuarto curso tuvo que dejar sus estudios de Medicina por incompatibilidad con su trabajo de profesor ayudante en la Facultad de Medicina de Zaragoza.

Una vez que accedió al título de Doctora, y dado su gran interés por la investigación en Farmacología, empezó su periplo postdoctoral en diversos centros: primeramente en Toulouse en el centro de Farmacovigilancia, después en la facultad de Medicina de Badajoz con el Dr. Julio Benítez, director del departamento, el Dr. José Agúndez, responsable de los estudios de genética, y el Dr. Adrán Llerena, experto en cromatografía líquida en aquel momento. Estando en Badajoz, contactó con el Profesor Leif Bertilsson, Professor de Farmacología del Instituto Karolinska, al cual solicitó realizar una estancia larga en su laboratorio. El Profesor Bertilsson la aceptó, tras valorar un proyecto de trabajo que le presentó Marisa para ser desarrollado en una estancia en su laboratorio del Instituto Karolinska de Estocolmo. La estancia en Estocolmo se desarrolló primero en el Hospital de Huddinge, en el Servicio de Farmacología Clínica con el Profesor Leif Bertilsson, trabajando en la Farmacogenética de los antidepresivos (nortriptilina). Posteriormente se trasladó Marisa a la Universidad de Estocolmo a trabajar con el Prof. Magnus Ingelmann-Sundberg, también en Farmacogenética, pero en relación a otros aspectos clínicos, como tabaco o el cáncer. Tras esta larga estancia en Suecia, siguió visitando estos laboratorios, pero ya por cortos periodos de tiempo. El recuerdo que guarda de esa estancia es muy cálida, a pesar de la aparente frialdad de los suecos y de la hostil climatología del país. Estas estancias postdoctorales en Suecia supusieron una experiencia inolvidable para Marisa y le proporcionaron la oportunidad de conocer a muchas personas interesantes, con algunas de las cuales todavía mantiene relación de amistad y de trabajo. Por otro lado, también aprendió Marisa en su estancia en Suecia a convivir con la, a veces impactante, rigidez del sistema.

El retorno desde Suecia a la Universidad de Zaragoza la realizó para concursar a una plaza de Profesora Titular que fue convocada en el departamento de Farmacología de la Universidad de Zaragoza. Marisa ganó por concurso y oposición dicha plaza, que con gran profesionalidad sigue desarrollando en la actualidad.

La actividad investigadora de la Dra. Bernal, se ha basado fundamentalmente en estudios de Farmacogenética en su propio departamento y también en colaboración con el laboratorio de genética y genómica funcional. Ha realizado colaboraciones con el laboratorio Lagenbio, laboratorio de genética bioquímica de la Universidad de Zaragoza, para el desarrollo de terapias con células madre en la recuperación de tendones, realizado en caballos. En la actualidad, e impulsada por su inquietud científica, se encuentra desarrollando aspectos de metabolómica para lo cual cuenta con el apoyo de su doctoranda Mónica que durante cuatro años en Japón, se formó en interesantes aspectos científicos relacionados con el tema. La Dra. Bernal además se encuentra actualmente colaborando con la Unidad de psiquiatría del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, llevando a cabo estudios de Farmacogenética y Metabolómica relacionados con patologías cognitivas. Asimismo pertenece al grupo de investigación «Genética y Genómica Funcional» del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de Zaragoza donde también realiza estudios de farmacogenética y metabolómica en niños con Síndrome de Cornelia de Lange.

Para dar una idea de la dimensión de la actividad científico-profesional de Marisa Bernal, comentaré que ha participado en más de veinte proyectos de investigación y en contratos con empresas farmacéuticas. Pertenece y ha pertenecido a grupos de investigación biomédica importantes, y ha publicado numerosos artículos científicos y capítulos de libro relacionados con su actividad investigadora en Farmacogenética. Ha dirigido varias Tesis doctorales y trabajos académicos. Su pertenencia al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital «Obispo Polanco» de Teruel, así como al Comité Ejecutivo del Centro de Farmacovigilancia e Información del Medicamento de la Comunidad Autónoma de Aragón, indican su relevancia profesional. Su labor docente universitaria, por otro lado, ha estado siempre a la altura de las exigencias de una ciencia de evolución tan rápida como la Farmacología y con un nivel sobresaliente de participación y de calidad en la docencia de primero, segundo y tercer ciclo de medicina.

Toda esta profusa labor ha hecho, según criterio de la junta de Gobierno, y del mío propio, que sea merecedora de ingresar con todos los honores, como académica correspondiente en la institución a la que pertenezco. No quisiera finalizar esta presentación, sin darle mi más calurosa enhorabuena y agradecerle su buena disposición. También me gustaría alentarle a que desarrolle una fructífera labor como académica y desearle, por tanto, éxito en esta labor.

Muchas gracias

Discurso de recepción Académica

Ilustre Dra. D^a María Luisa Bernal Ruiz

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»
y Rector Magnífico,
Excelentísimos e ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,
Queridos familiares y amigos,
Señoras y Señores:

Es para mí un grandísimo honor poder optar a ser recibida como Académica en esta ilustre Academia de Farmacia «Reino de Aragón». Ello ha sido posible gracias a la labor y generosidad del presidente, de los miembros fundadores de la Academia y de los académicos que la constituyen, a los cuales agradezco que hayan considerado que mi trayectoria académica era merecedora de esta distinción. Particularmente al Profesor Jesús Osada, que con su insistencia y perseverancia a la que se ha unido la del Dr. Santiago Andrés, han conseguido que yo, ahora, esté aquí delante de ustedes leyendo este discurso. Asimismo, es mi deseo manifestar mi más profunda deferencia hacia esta institución joven, y mi sentimiento de respeto y proximidad hacia los miembros de la misma, con gran parte de los cuales mantengo una estrecha relación en la actividad universitaria. Particularmente deseo agradecer a la profesora D^a Ana Isabel Alcalde haber aceptado realizar la contestación.

Dado que la Academia de Farmacia «Reino de Aragón» debe ser un referente en la sociedad en los aspectos relacionados con el estudio, la investigación y la difusión de las ciencias farmacéuticas, deseo manifestar que supone para mí una enorme satisfacción personal formar parte de ella, al mismo tiempo que reconozco la gran responsabilidad que representa.

Realicé mis estudios de Farmacia en la Universidad de Valencia, no obstante yo siempre había dicho que quería estudiar Medicina. Debo recordar aquí a mis padres y a mis hermanos, mi familia no vivía en Zaragoza, pero exactamente, el año en que yo empecé la Universidad nos trasladamos todos a esta ciudad. Si yo hubiera cursado la licenciatura de Medicina no tendría que haber ido a otro sitio, pero justo en el último momento decidí estudiar Farmacia y les agradezco infinitamente a mis padres el apoyo que entonces me prestaron sin ponerme ningún obstáculo para que yo fuera a Valencia, una ciudad que en esos momentos estaba a seis horas de camino, como mínimo, y que yo sé que para ellos suponía un

esfuerzo el dejarme ir. Su única niña salía de casa y no a un sitio especialmente cercano. Gracias mamá.

Mi decisión última de estudiar Farmacia fue debida a mi idea de que esa licenciatura unía conceptos de Biología, relacionados con Medicina, y de Química y Física que a mí tanto me gustaban y me negaba a abandonar. Con el paso de los años he comprobado que esa base en Química, Física y por supuesto Biología, me ha sido muy útil para manejarme en el laboratorio y llevar a cabo tanto la investigación, que en estos años he realizado, como mi actividad docente.

Tuve muy buenos profesores y recuerdo con cariño y respeto al Profesor José María Pla, él nos impartía las asignaturas denominadas Química Farmacéutica y Galénica, era muy exigente con los alumnos, y fueron muchas horas las que tuve que dedicar a estas asignaturas para aprobarlas. No obstante, él hubiera estado muy contento si hubiese sabido que parte de lo que él nos explicaba, la Farmacocinética, es lo que nosotros también enseñamos a los alumnos de Medicina en la asignatura de Farmacología.

Al terminar la licenciatura de Farmacia volví a Zaragoza y desde el primer día tuve la suerte de comenzar a trabajar haciendo sustituciones en varias oficinas de Farmacia, pero pronto conseguí un trabajo en este Ilustre Colegio del que tengo un muy entrañable recuerdo. Estuve unos meses como Directora del Centro de Información del Medicamento y de esta forma tuve la oportunidad de conocer el funcionamiento del Colegio y el esfuerzo que en él se hacía para organizar charlas y jornadas científicas, así como la preocupación para que el laboratorio del colegio saliera adelante. Tuve muy buena relación con todo el personal administrativo, el cual siempre fue muy amable conmigo y me ayudó en todo lo que necesitaba. Entre ellas Palmira, una de las pocas personas que aún sigue por aquí.

Al mismo tiempo que estaba haciendo las sustituciones de Farmacia, empecé la Tesis Doctoral con la Profesora Blanca Sinués, a ella le agradezco las facilidades que me brindó para poder empezar a hacer investigación en la Facultad de Medicina. Volver a Zaragoza y poder trabajar en algo totalmente afín a mi carrera de Farmacia, solo podía ser en Farmacología y en la Facultad de Medicina, y lo conseguí. En principio fue la Dra. Mercedes Gracia, Pediatra del Hospital Clínico Universitario y amiga de mi familia la que me facilitó conocer a la Dra. Sinués. Siempre le agradeceré aquella primera oportunidad y que, junto con ella, fuese codirectora en mi tesis doctoral que trató sobre el «Tratamiento del Paracetamol en niños y la búsqueda de biomarcadores de exposición a agentes electrofílicos o mutagénicos». Recuerdo mis pesquisas en el Hospital para conseguir las muestras de los niños y tanto ella, la Dra. Gracia, como su enfermera Silvia fueron una gran ayuda para la realización de la tesis.

He referido el título de la misma, porque la palabra «biomarcadores» que tan actual y novedosa parece ahora ya, entonces, la utilizábamos. Creo que ahora casi todos queremos buscar biomarcadores, ojalá encontremos los necesarios para evitar o curar todo tipo de enfermedades.

De este periodo de trabajo predoctoral guardo un buen recuerdo de los compañeros que allí había, becarios y doctorandos, y de Araceli, la técnico del labo-

ratorio (nos cuidaba como una madre). Fue un tiempo de formación, en que aprendí a desenvolverme en un laboratorio de investigación, pero también de diversión y compañerismo.

Mientras estaba realizando la Tesis Doctoral y gracias a la Dra. Sinués tuve la suerte de acceder a la plaza de ayudante en el Departamento de Farmacología. A la vez que hacíamos investigación empezamos a impartir alguna clase de prácticas a los alumnos de Medicina. Mis conocimientos de Farmacia en Farmacocinética, me fueron de gran ayuda porque eran las prácticas que se impartían.

Tras acabar la Tesis Doctoral seguí trabajando en investigación bajo la dirección de la Dra. Sinués, cuyo tesón y capacidad de trabajo fueron un referente en mis siguientes años. Ella quiso empezar a trabajar en Farmacogenética y a mí me pareció un campo muy nuevo, interesante y con muchas posibilidades en el futuro. Los primeros años fueron costosos y de mucho trabajo y junto a mis compañeros Javier Lanuza, M^a Ángeles Sáenz y un poco más tarde Ana Fanlo, empezamos a recorrer un camino que algunas veces se hacía arduo y costoso, pero que en otras ocasiones se trastocaba en alegre y satisfactorio. Actualmente, luchamos por la Farmacología y a ellos les agradezco el apoyo, compañerismo y amistad que muchas veces me han demostrado durante todos estos años. También recordar a Jorge Vicente y Sonia Santander que se han incorporando al Departamento no hace mucho tiempo y que aportan su energía y vitalidad para que sigamos con nuestra labor, apoyada en todo momento por nuestra técnico, Pilar Jordán. Además de Teresa Cuchi y M^a Victoria Ejea cuya experiencia y conocimientos son muy beneficiosos para la Farmacología.

Algo muy importante a resaltar en estos años dedicados a la Farmacología son mis estancias de investigación. Primero estuve en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Badajoz, allí empecé por primera vez a relacionarme con la Farmacogenética como tal. El Director del Departamento, el Profesor Julio Benítez era una de los pioneros de este campo en España, trabajé con él y con el profesor José Agúndez. Tengo muy buen recuerdo de aquellos meses, seguí formándome en mi faceta de investigadora y, sobre todo, hice buena amistad con los compañeros que allí estaban, como los profesores Adrián Llerena o Juan Antonio Carrillo. Dos años más tarde tuve la suerte de conseguir una beca del Ministerio de Educación e ir a realizar una estancia post-doctoral al Departamento de Farmacología del Instituto Karolinska, bajo la dirección del Professor Leif Bertilsson. Me formé en la investigación más avanzada en Farmacogenética, porque era uno de los Departamentos pioneros en Europa. He de agradecer la ayuda y comprensión de Gunnel Tybring en el laboratorio, la amabilidad de Yolanda Widen a nivel personal, el apoyo de Gunnar Alvan y el del Director del Departamento el Professor Folke Sjoqvist, uno de los grandes jefes de la Farmacología Clínica. Otra parte de mi trabajo de farmacogenética la realicé con el Profesor Magnus Ingelman-Sundberg y Inger Johansson en el laboratorio de Bioquímica de la Universidad, viviendo de esta forma el magnífico ambiente universitario que allí se respira. El recuerdo de los años que pasé en Estocolomo es para mí magnífico. Aún añoro aquellos días en que el trabajo era lo que predominaba, pero donde conocí personas tan maravillosas como sabias que me ayudaron y apoyaron en todo momento. Sobre

todo el Professor Leif Bertilsson con el que continúo manteniendo contacto y al que le tengo un entrañable cariño.

En los últimos años he seguido trabajando en investigación pero con otros grupos nuevos que me han acogido, sin reservas, cuando yo los he necesitado. Por ello quiero manifestar mi agradecimiento a Pilar Zaragoza, Clementina Rodellar e Inmaculada Martín así como a otras compañeras de veterinaria como M^a Jesús Muñoz y Charo Osta que me incluyeron en su grupo de LANGEBIO. A mis compañeros del Departamento de Fisiología con los que también he trabajado como Ignacio Giménez y a Juan Pié y su grupo de investigación al cual pertenezco actualmente. Asimismo, quiero mencionar a Octavio Alda o Joaquín García que al igual que sus compañeros siempre me han mostrado su apoyo e incluso amistad.

Tampoco quiero dejar de mencionar al Dr. Antonio Lobo, Jefe de Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico, que tras mi insistencia y perseverancia para que incluyera la Farmacogenética en Psiquiatría, y casi cuando ya había desistido en el empeño, me llamó para colaborar con él en un proyecto de Esquizofrenia utilizando la Farmacogenómica. Desde entonces he seguido trabajando con su grupo de investigación y actualmente hemos añadido a la Farmacogenética, la Metabolómica y la Farmacometabolómica. Agradezco a todas las personas de este grupo su compañerismo y amabilidad, así como la capacidad de colaboración y trabajo que me demuestran día a día.

No quiero olvidar a los becarios y doctorandos que han pasado por el Departamento y que siempre han contagiado de alegría y vida los pasillos y laboratorios de Farmacología. Debido al numeroso grupo que han sido es muy difícil nombrarlos a todos, así que mencionaré a algunos de los que actualmente están en su fase predoctoral en la Facultad, como Mónica Lorenzo, María Hernández o Laura Martínez. A todas ellas gracias por su trabajo, su dedicación y optimista perseverancia cuando el trabajo se les hace costoso y duro por lo difícil que es, a veces, ver los resultados.

Pido disculpas porque no es posible nombrar aquí a TODOS, compañeros y amigos, como los de Bioestadística o los de Oncología del Hospital Miguel Servet con el Dr. Antonio Antón a la cabeza y tantos otros, que han compartido conmigo tanto experiencias científicas como humanas, durante todo este proceso de crecimiento personal. A todos ellos gracias.

Por último, agradecer a mi padre que ya no está y a mi familia, todo el apoyo que siempre me han brindado. En todo momento han sabido entenderme, sobre todo, en los primeros años cuando mi ausencia se hacía presente en alguna reunión familiar porque estaba trabajando y no podía dejar de acudir al laboratorio. Su cariño y comprensión, tanto de mis padres como de mis hermanos, ha estado siempre patente. Gracias a ellos he conseguido lo que tengo y lo que soy.

El tema que yo hubiera elegido para la alocución de hoy habría sido Farmacogenómica, puesto que ha sido la principal línea de investigación en la que he trabajado en los años de dedicación a la Universidad. No obstante, no ha sido así y el motivo es, el Discurso de Presentación que sobre este tema ya hizo y de

forma brillante nuestro compañero el Dr. D. Ignacio Andrés Arribas. Debido a ello he preferido elegir un tema relacionado, muy actual en nuestros días pero que puede resultar más teórico que práctico en relación a como hubiera sido la presentación de mi investigación como tal. De cualquier forma, considero que las Ciencias Ómicas, es un tema de gran importancia, cuyo desarrollo implica la integración de todas ellas. Esto dará lugar en el futuro a que podamos conseguir que el diagnóstico y prevención de las enfermedades sean muy precisos y, sobre todo, que el tratamiento que se administre a cada persona sea casi exclusivo para ella y su enfermedad.

1. LA ERA DE LAS CIENCIAS ÓMICAS

1.1. El conocimiento del genoma humano

El inicio del siglo XX generó un gran cambio en el concepto biológico de la especie humana. Después de casi dos siglos de dominio del naturalismo observador y contemplativo, se abrió paso la visión biológica del hombre.

A partir de ahí empieza a desarrollarse el conocimiento científico con una velocidad que a final de siglo y en la actualidad puede considerarse vertiginosa. Fue un botánico Danés Wilhelm Ludvig Johannsen (1), quien a principio del siglo XX acuñó, por primera vez, el término gen como la unidad física y funcional de la herencia biológica y además también acuñó los términos de genotipo y fenotipo (2, 3) aunque con una idea más poblacional que individual tal como la conocemos hoy en día (4)

Empieza a aparecer la visión del hombre genómico apoyada, a su vez, por los estudios de Sir Archibald Garrod en 1907, sobre el concepto de la base genética de la fenilcetonuria (una deficiencia en el metabolismo del aminoácido fenilalanina). El haber demostrado que esta enfermedad tiene una base biológica heredable, ha sido uno de los grandes avances, no solo de la medicina, sino del conocimiento universal (5). La propuesta de que muchas enfermedades se producen como errores heredables del metabolismo, contribuyó al desarrollo de la genética humana, una disciplina que nació con los postulados de Gregor Mendel a finales del siglo XIX.

Tras el transcurrir de medio siglo Oswald Avery, Colin McLeod y Maclyn McCarty demostraron la relación entre el material genético, es decir los genes, y las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN) (6). La estructura de este ácido, el ADN, fue propuesta por Watson y Crick en 1953 y significó el inicio de la veloz y acelerada carrera de la Biología Molecular (7), la cual se fundamenta en diversas disciplinas, entre ellas la Genética (es decir, como se transmite la herencia) y la Bioquímica clásica (como transcurren las vías metabólicas).

Se abrieron, por tanto, las puertas para el aprovechamiento del tesoro más preciado que tiene cualquier organismo en la tierra, el ADN o ácido desoxirribonucleico. El genoma, que no es más que ADN, contiene toda la potencialidad biológica de un organismo y es por lo tanto la base de la evolución biológica. Es

así, que después de más de cuarenta años de conocimiento sobre la biología molecular, emprendimos en 1986 una de las aventuras científicas más importantes para la humanidad: el Proyecto Genoma Humano (PGH). El genoma fue secuenciado en sus 3.200 millones de nucleótidos gracias a un esfuerzo internacional liderado por la organización del genoma humano (HUGO) (figura 1).

El primer borrador fue publicado en el año 2001 (8), pero el punto culminante de esta aventura se alcanzó cuando en el año 2003 y coincidiendo con el 50 aniversario de la publicación de la estructura del ADN se publicaron los resultados de los dos proyectos Genoma Humano que se habían ido desarrollando. El Proyecto Genoma Humano original, desarrollado por un consorcio internacional, publicó sus resultados en la revista Nature, mientras que la iniciativa privada, liderada por C. Venter y la empresa Celera, hizo públicos sus resultados en Science (9). La secuencia completa se publicó el 4 de abril de 2004 (10).

Objetivos del PGH	
a)	Identificar los aproximadamente 30.000 genes en el ADN humano.
b)	Determinar la secuencia de los tres billones de bases.
c)	Guardar la información generada en bases de datos.
d)	Mejorar las herramientas de análisis de datos.
e)	Transferir tecnologías al sector privado.
f)	Analizar los aspectos éticos, legales, y sociales aparejados al proyecto.

Tabla 1.

Algunos datos interesantes acerca de los resultados obtenidos por el Proyecto Genoma Humano son los siguientes (figura 1):

- El ser humano tiene solo el doble de genes que la mosca del vinagre, un tercio más que el gusano común y apenas 5.000 genes más que la planta Arabidopsis. El ADN humano es al menos en un 98% idéntico al de los chimpancés y otros primates.
- 3200 millones de pares de bases forman genes, repartidos entre los 23 pares de cromosomas. Los cromosomas más densos (con más genes codificadores de proteínas) son el 17, 19 y el 22. Los cromosomas X, Y, 4, 18 y 123 son los más áridos.
- El equipo de Celera Genomics utilizó para secuenciar el genoma humano muestras de ADN de tres mujeres y dos hombres (un afroamericano, un chino, un asiático, un hispanomexicano y un caucasiano). El equipo de

Celera utilizó ADN perteneciente a doce personas. Cada persona comparte un 99,99% del mismo código genético con el resto de los seres humanos. Sólo 1.250 letras separan una persona de otra.

- Hasta ahora se han encontrado 223 genes humanos que resultan similares a los genes bacterianos.
- Sólo un 5% del genoma codifica proteínas. El 25% del genoma humano está casi desierto, existiendo largos espacios libres entre un gen y otro.
- Se calcula que existen unas 250.000-300.000 proteínas distintas. Por tanto cada gen podría estar implicado por término medio en la síntesis de unas diez proteínas.
- Algo más del 35% del genoma contiene secuencias repetidas, lo que se conoce como ADN basura.
- Se han identificado un número muy elevado de pequeñas variaciones en los genes que se conocen como polimorfismos nucleótidos únicos (SNPs). La mayoría de ellos no tienen un efecto clínico concreto pero de ellos depende, por ejemplo, el que una persona sea sensible o no a un determinado fármaco o la predisposición a sufrir una determinada enfermedad.

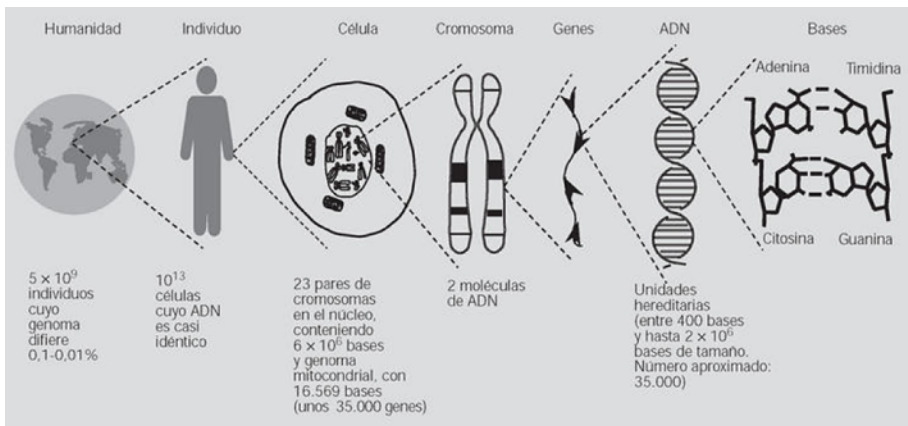


Figura 1.

La información que, a partir de entonces, se ha podido obtener es de gran magnitud y se incrementa teniendo en cuenta que para llegar a reconocer dónde comienzan y terminan los genes e identificar sus exones, intrones y secuencias reguladoras se requieren comparaciones entre secuencias de diversas especies (Genómica comparativa). El mapa de secuencias que se generó por el proyecto se está utilizando como fuente primaria de información para la biología humana y la medicina. El proyecto público liderado por el Gobierno de Estados Unidos y varios proyectos europeos, introdujo toda la información en una base de datos de acceso gratuito (11).

A partir de aquí, el desarrollo y financiación de distintos proyectos de secuenciación masiva ha motivado el perfeccionamiento y desarrollo de nuevas técnicas tanto en el campo de la biología como en el campo de la bioinformática. Los avances logrados en estas áreas han proporcionado una gran cantidad de información a los investigadores, pero también han abierto las puertas a nuevos interrogantes, como son los procesos de regulación de la expresión de los genes o la caracterización de las diferencias a nivel de genoma entre los diferentes individuos de una misma especie, o incluso, de qué manera las más sutiles alteraciones de cada una de estas operaciones predisponen a cada individuo a una enfermedad. El entendimiento de cómo las variantes genéticas regulan el fenotipo de células, tejidos y órganos ocupará la investigación de este siglo XXI. Se calcula que existen unas 8.000 enfermedades hereditarias, pero hoy sólo se pueden detectar unas 200 antes del nacimiento y existen test genéticos para otros pocos centenares. Para dar respuesta a estas preguntas que están más allá de los estudios genómicos se ha desarrollado lo que se conoce como «Post-Genómica» (figura 2).

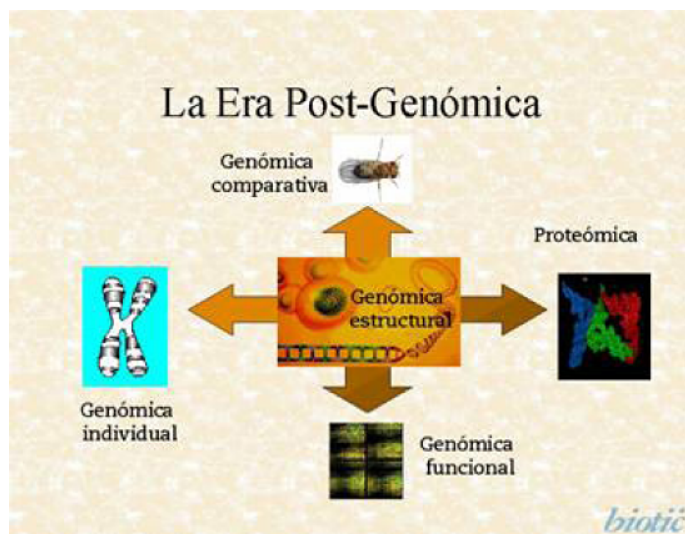


Figura 2.

1.2. Post-Genómica

Este término conlleva una nueva mentalidad en la que se plantea una visión global de los procesos biológicos, y que se ve reflejada en el desarrollo de lo que se ha denominado como «La era ómica». El sufijo «-oma» tiene origen latino y significa «conjunto de». Es por tanto que, la adición de este sufijo a diferentes estudios en biología, cubre las nuevas aproximaciones masivas en las que se está enfocando la biología recientemente. Así, dentro de esta categoría «Post-Genómica» se puede incluir la genómica comparativa, la genómica individual, la proteómica, la transcriptómica y la metabolómica entre otras (12).

El desarrollo de todo este tipo de aproximaciones está inspirado en los estudios genómicos y en la posibilidad de contar con herramientas y tecnologías que permitan y soporten el desarrollo de abordajes masivos propios de las aproximaciones «-Ómicas».

Ha sido en este ambiente en el que las micromatrices de material biológico, microarrays o biochips, han sido desarrolladas como una herramienta más para el análisis y obtención masiva de información biológica. La cantidad de información obtenida con estas técnicas es tal, que sobrepasa el discernimiento humano, por ello van a ser necesarias potentes técnicas estadísticas e informáticas que nos ayuden a interpretar los datos obtenidos, es decir la bioinformática se convierte en imprescindible detrás del desarrollo de cualquier ciencia ómica y necesaria para la integración de las mismas (figura 3).

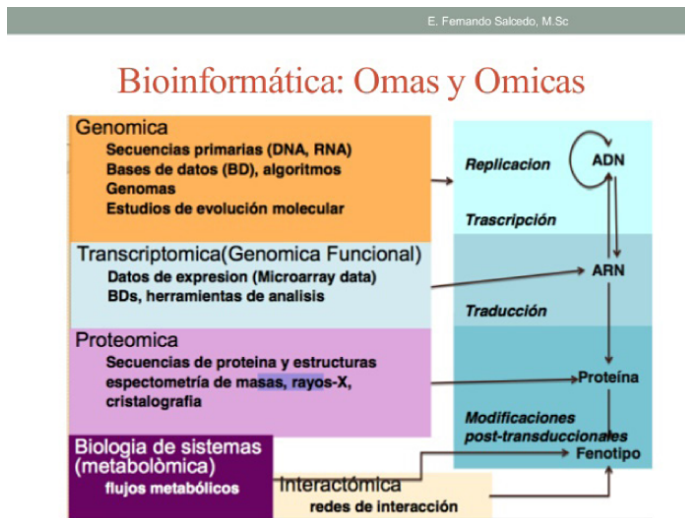


Figura 3.

1.3. Bioinformática

Los términos bioinformática, biología computacional y biocomputación hacen referencia a campos de estudios interdisciplinarios muy vinculados, que requieren el uso o el desarrollo de diferentes técnicas que incluyen informática, matemática aplicada, estadística, inteligencia artificial, química y bioquímica para solucionar problemas, analizar datos, o simular sistemas o mecanismos, todos ellos de índole biológico, y usualmente (pero no de forma exclusiva) a nivel molecular (14).

Una constante en proyectos de bioinformática y en biología de sistemas es el uso de herramientas matemáticas para extraer información útil de datos producidos por técnicas biológicas de alta productividad, con el fin de crear modelos matemáticos predictivos de los procesos celulares, rutas bioquímicas y esclarecer la complejidad de las interacciones entre los sistemas biológicos. El ejemplo más

claro lo presenta la secuenciación del genoma humano (figura 4). En particular, el montaje o ensamblado de secuencias genómicas de alta calidad desde fragmentos obtenidos tras la secuenciación del ADN a gran escala es un área de alto interés. A este objetivo le siguen otros futuros como el estudio de la regulación genética para interpretar perfiles de expresión génica, función de proteínas, ciclos metabólicos y otros, mediante el estudio de datos obtenidos tras la utilización de chips de ADN, microarray o espectrometría de masas.

En definitiva, la bioinformática es la convergencia tecnológica entre la tecnología de la información y las ciencias de la vida, proporcionando las herramientas basadas en la informática que nos van a permitir procesar y convertir esos datos (biológicos) en información valiosa (14,15).

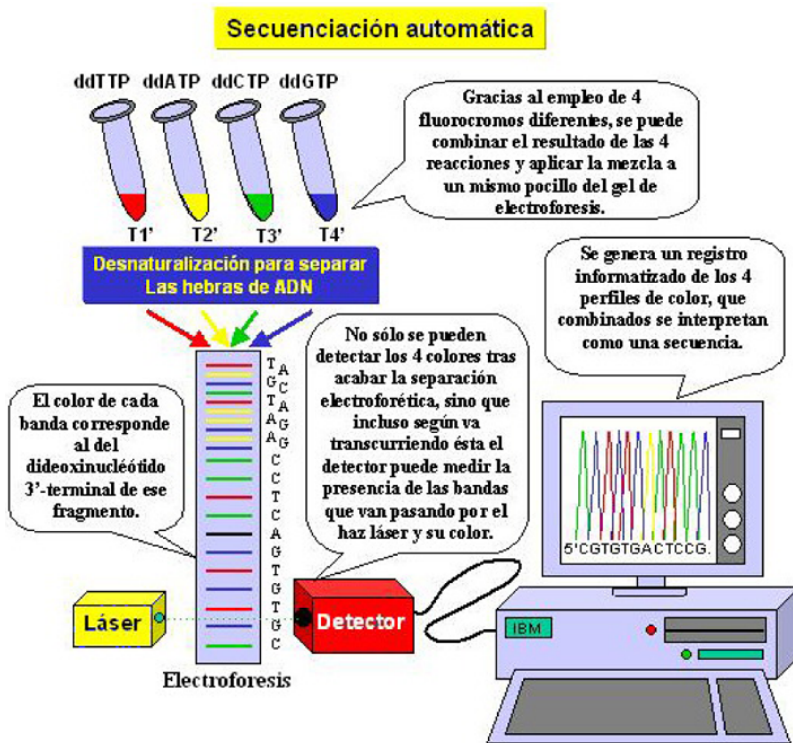


Figura 4.

2. CIENCIAS ÓMICAS

Las principales ómicas desarrolladas durante los últimos años son la **genómica**, la **transcriptómica**, la **proteómica** y la **metabolómica**, sin embargo, cada una de ellas ha ido ramificándose a medida que se van obteniendo un mayor número de datos. Todas ellas aportan grandes avances en el conocimiento básico de los temas biológicos, además de traer consigo un enorme desarrollo en el campo del análisis de la funcionalidad celular y en sus aplicaciones biotecnológicas (16).

2.1. Genómica

La genómica es el campo de la genética que intenta comprender el contenido, la organización, la función y la evolución de la información molecular del ADN contenida en el genoma completo

En el desarrollo de la misma existe una era pre-genómica, en la cual «espíabamos» a los genes, estudiando uno por uno su localización cromosómica, su función y su asociación con patologías específicas, y una era post-genómica, en la que ya no «espiamos» a los genes, sino que «le podemos preguntar» de forma masiva al genoma completo sobre los cambios que se generan a diversos niveles bajo diferentes condiciones o circunstancias.

La genómica se divide en dos ramas principales: La genómica estructural orientada a la caracterización y localización de las secuencias que conforman el ADN, permitiendo de esta manera la obtención de mapas genéticos de los organismos, y la genómica funcional disciplina que se orienta hacia la recolección sistemática de información acerca de las funciones desempeñadas por los genes. Esta última, emplea técnicas de análisis masivo para el estudio de genes, proteínas y metabolitos. Se podría decir que llena el hueco existente entre el conocimiento de las secuencias de un gen y su función, para de esta manera desvelar el entendimiento de los sistemas biológicos. Ambas ramas permiten ir más allá de la simple descripción de un solo gen, ya que permiten conocer las variaciones del genoma a distintos niveles: expresión de ARNs mensajeros, función de proteínas, producción de metabolitos e incluso las interacciones físicas que cada uno de estos componentes celulares establecen para formar las redes que componen un sistema biológico.

En términos generales, la genómica trata de explicar el origen de un fenotipo determinado a partir de los cambios generados en cualquiera de los niveles moleculares antes mencionados. De esta manera, además de estudiar la secuencia del ADN en sí misma, se puede ramificar en otras muchas aproximaciones «ómicas» tales como el estudio de la información de los marcos abiertos de lectura de las unidades de transcripción (**orfeómica**), sus promotores (**promoterómica**), modificaciones epigenéticas como metilaciones (**metilómica**), los ARNs generados (**transcriptómica**), los casos especiales de los gametos (**haplómica**) y de organelos con ADN propio, como mitocondrias y cloroplastos (**mitocondriómica y cloroplastosómica**, respectivamente), así como la manifestación de todos estos en el fenotipo (**fenotipómica**). También toma en cuenta los factores epigenéticos capaces de alterar la expresión de genes sin cambiar la secuencia del ADN (**epigenómica**), como la metilación de las citosinas y la acetilación, o fosforilación de histonas. Actualmente la genómica forma parte integral de las ciencias biomédicas de tal manera que ha comenzando a modificar la práctica médica con el establecimiento de mejores métodos de diagnóstico y pronóstico (17, 18).

Del párrafo anterior se desprende que son muchas las aproximaciones que se pueden encontrar y desarrollar dentro de las ciencias ómicas, debido a ello y a que la capacidad de este texto es limitada, es imposible el abordaje de todas ellas. Por este motivo me centraré en las principales, considerando como tales las más globales y las que actualmente se utilizan con más frecuencia en investigación y aplicación biomédica (19).

Estas van a ser la transcriptómica (la ciencia de lo que parece que está ocurriendo), proteómica (la ciencia de lo que hace que ocurra), metabolómica (la ciencia de lo que ha ocurrido y está ocurriendo), epigenética (la ciencia de lo que a veces, no deja que ocurra) y metagenómica (la ciencia de lo que nuestros microorganismos dejan que ocurra). Todas ellas, con la genómica incluida, nos ayudan a buscar marcadores biológicos de diagnóstico y pronóstico de las enfermedades, pero también ayudan a buscar dianas terapéuticas frente a las cuales podrían desarrollarse nuevos fármacos. En este punto ya avanzamos un paso más porque entramos en la terapéutica y, en este caso, la ciencia ómica principal es la Farmacogenómica, la cual será la que reciba mi mayor atención en el contexto de esta memoria, debido a que ha sido y sigue siendo mi campo de investigación en estos años de trabajo dedicados a la Farmacología.

2.2. Transcriptómica

La Transcriptómica es el estudio del conjunto de ARN (ARNr, ARNt, ARNm, ARNi, miARN) que existe en una célula, tejido u órgano. Como los proteomas, los transcriptomas son muy variables, ya que muestran qué genes se están expresando en un momento dado. Para los científicos son particularmente interesantes, los transcriptomas de las células cancerosas y de las células madre ya que pueden ayudar a entender los complicados procesos de carcinogénesis y de desarrollo y diferenciación celular. Consiste en analizar las miles de moléculas de ARN de todo tipo, es decir, el transcriptoma, mediante diferentes técnicas dentro de las

cuales la más usada es el microarray (micromatrices) de ADN. La idea básica de las micromatrices es construir, sobre una membrana o lámina de vidrio, partes de muestras que contienen fragmentos de ADN. Por otro lado se marca el ARN o el ADN copia (ADNc) de una población celular con fluorescencia o radioactividad, y se usa esta preparación para hibridar con el ADN de la micromatriz. Generalmente se hibrida simultáneamente la misma micromatriz con una muestra de ARN o ADN copia de referencia, para facilitar la comparación. La siguiente figura muestra un ejemplo de hibridación de micromatrices (figura 5) permitiendo así el estudio de los perfiles de expresión genética presentes en el genoma. La transcriptómica es el paso previo a la proteómica, la cual consiste en el estudio completo de las proteínas expresada por el genoma (20, 21).

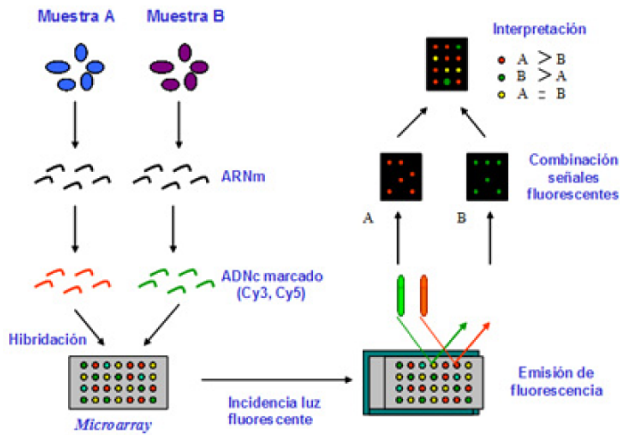


Figura 5. Hibridación de micromatrices.

2.3. Proteómica

Proteómica es el estudio a gran escala de las proteínas, en particular de su estructura y función. Las proteínas son partes vitales de los organismos vivos, ya que son los componentes principales de las rutas metabólicas de las células. El término proteómica fue acuñado en 1997 como una analogía con genómica, el estudio de los genes. La palabra «proteoma» es la fusión de «proteína» y «genoma», y fue acuñada por Marc Wilkins en 1994, mientras trabajaba en ese concepto como estudiante de doctorado.

Las proteínas sufren modificaciones posteriores a su construcción llamadas modificaciones postraduccionales. Esto afecta tanto en la forma como la función de una proteína. Mientras el genoma es prácticamente invariable, el proteoma no sólo difiere de una célula en otra célula, sino que también cambia según las interacciones bioquímicas con el genoma y el ambiente. El proteoma varía de un tipo de célula a otra, de un año a otro, de un momento a otro. Además, las proteínas son más diversas que los genes que las determinan, ya que un solo gen puede codificar diferentes versiones de una proteína, que incluso pueden

tener una función diferente. Por ejemplo, el genoma humano tiene unos 25.000 genes, y su expresión genera al menos unas 500.000 proteínas diferentes, debido a mecanismos como el splicing (corte y empalme) alternativo y a modificaciones post-traduccionales. El proteoma es, por tanto, la dotación completa de proteínas, incluyendo las modificaciones hechas a un conjunto particular de proteínas, producidas por un organismo o sistema.

La proteómica es una ciencia relativamente reciente. Para su despegue definitivo, ha sido necesaria la consolidación definitiva de la espectrometría de masas como técnica aplicada al análisis de moléculas biológicas y el crecimiento exponencial en el número de entradas correspondientes a genes y/o proteínas en las bases de datos. Esto, combinado con el empleo de potentes métodos de fraccionamiento y separación de péptidos y proteínas como el 2D-PAGE (electroforesis de poliacrilamida de dos dimensiones) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), ha permitido consolidar la proteómica, desde mediados de los años 90 del siglo pasado, como ciencia para el análisis masivo de proteínas (21).

Existen tres ramas en la proteómica que tratan de caracterizar el proteoma estudiando distintos aspectos del mismo:

- **La proteómica de expresión** se encarga del estudio de la abundancia relativa de las proteínas y de sus modificaciones postranscripcionales
- **La proteómica estructural** se encarga de la caracterización de la estructura tridimensional de las proteínas
- **La proteómica funcional** se encarga de la localización y distribución subcelular de proteínas y de las interacciones que se producen entre las proteínas y otras moléculas con el fin de determinar su función.

Las aplicaciones de la proteómica son múltiples, pero actualmente se destacan las siguientes:

- Identificación de nuevos marcadores para el diagnóstico de enfermedades
- Identificación de nuevos fármacos
- Determinación de mecanismos moleculares involucrados en la patogenia de enfermedades
- Análisis de rutas de transducción de señales

El estudio y comparación sistemáticos del proteoma en diferentes situaciones metabólicas y/o patológicas permite identificar aquellas proteínas cuya presencia, ausencia o alteración se correlaciona con determinados estadios fisiológicos. En el caso concreto del análisis proteómico asociado a patologías concretas, es posible identificar proteínas que permitirían diagnosticar la enfermedad o pronosticar la evolución de la misma. Dichas proteínas se conocen con el nombre genérico de biomarcadores.

Algunos de los principales biomarcadores ya descubiertos, mediante la proteómica, están relacionados con distintos tipos de cáncer. Éstos son el **antígeno CA15-3** (para el cáncer de mama), **la α -fetoproteína L3** (AFP L3), **la carboxiprotrombina**

(para el carcinoma hepatocelular) y el **antígeno prostático (PSA)** (para el cáncer de próstata). Es importante mencionar que todos estos biomarcadores se emplean actualmente en la clínica (22).

Además, los perfiles de expresión global de proteínas han revelado patrones únicos entre tejidos tumorales y tejidos sin cáncer, así como patrones de expresión diferencial entre pacientes con tumores del mismo grado histopatológico y entre los distintos grados de progresión de un tumor (23). De manera importante, estos estudios han permitido correlacionar los perfiles de expresión de proteínas con la respuesta al tratamiento y con la progresión de la enfermedad y son complementarios a los perfiles moleculares identificados por secuenciación y microarrays.

Otros marcadores descubiertos más recientemente son, **la beta-secretasa** en la enfermedad de alzheimer, su función es la de producir la deposición de el fragmento beta amiloide, (por separación proteolítica de la proteína precursora amiloide), el cual pesa demasiado y queda acumulado formando placas seniles en el cerebro (24). Así como **la interleukina-6, interleukina-8, proteína amiloide A, fibrinógeno, y troponinas** relacionados con la enfermedad cardiovascular (25, 26). Además de ayudar a entender la complejidad de los procesos celulares y las respuestas fisiológicas de las células y organismos a su entorno, la proteómica será crucial para el desarrollo de mejores métodos de diagnóstico y tratamiento.

Actualmente, existen múltiples iniciativas públicas y privadas encaminadas hacia el estudio del proteoma humano, como la «*Human Proteomics Initiative*» que comenzó en el año 2000 (27). Su objetivo es registrar todas las proteínas conocidas y describir todas sus funciones (estructura, función, localización, modificaciones postraduccionales, similitud con otras proteínas de mamíferos, etc.) (figura 6).

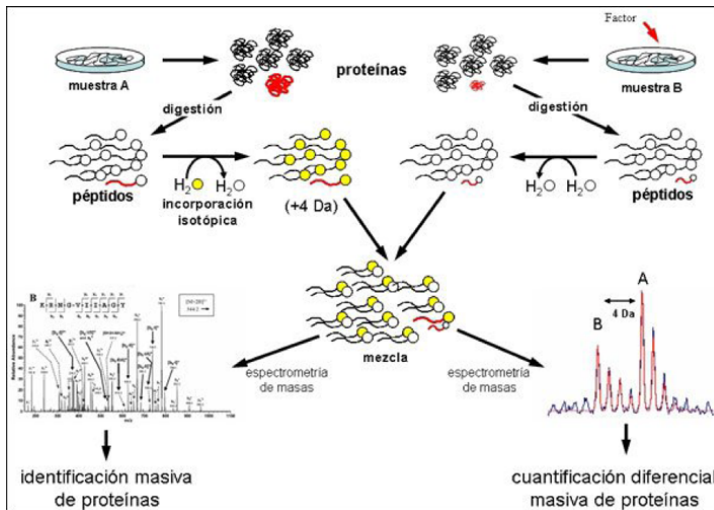


Figura 6. Identificación y cuantificación de proteínas.

2.4. Epigenómica

El estudio del epigenoma humano, que viene a ser la conexión entre el medio ambiente y la expresión de nuestros genes, ha cobrado gran relevancia en la ciencia después de que hace más de una década se empezara la elaboración del mapa del genoma humano. La epigenómica permite identificar secuencias del genoma, importantes para la regulación de la expresión de los genes, que quedan ocultas.

Como el DNA eucariótico no se encuentra desnudo en las células, sino en forma de cromatina —un complejo con proteínas, entre las que sobresalen las histonas—, la expresión de la información contenida en los genes depende en gran medida de la organización de la cromatina y de las modificaciones que sufren las histonas. Por ello la epigenómica se aplica al estudio de las complejas modificaciones que experimenta la cromatina, tanto en su modificación química como en los cambios topológicos condicionados por efectos internos y ambientales. Así pues, el epigenoma incluye las marcas de metilación en el ADN (metilación de citosinas), además de la modificación de ciertos residuos de aminoácidos de las histonas como la acetilación, la metilación o la fosforilación entre otras, que están involucradas en el control celular específico de la expresión de genes (28) (figura 7).

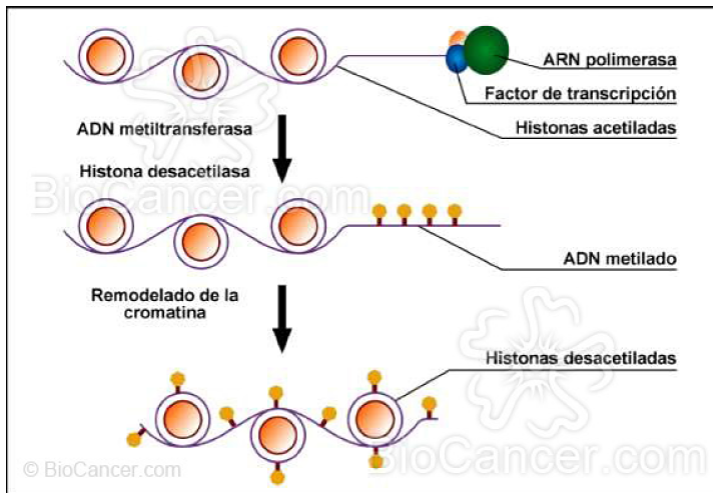


Figura 7. Modificaciones que afectan a la expresión el ADN. Epigenómica.

Actualmente el concepto de epigenoma incluye todos aquellos procesos que alteran la expresión de genes sin cambiar la secuencia del ADN, dichos cambios se van a transmitir a las células hijas. Puesto que los cambios epigenéticos son dependientes de factores internos y externos, no existe un único epigenoma, lo que pone de manifiesto la compleja red de interacciones que generan la gran plasticidad del genoma para ejecutar el programa genético dependiendo de las modificaciones epigenéticas/epigenómicas que son únicas y específicas de la diferenciación celular. La gran mayoría de las enfermedades hereditarias son de naturaleza multifac-

torial, lo que impone un nuevo marco de estudio para definir no solamente los genes involucrados, sino sus relaciones y modificaciones epigenéticas (figura 8).

Un equipo de científicos de Estados Unidos ha revelado el epigenoma (modificación química del ADN en el genoma) de más de una docena de órganos humanos, una investigación que se publica en *Nature*. Los investigadores, del Instituto Salk de La Jolla (EE.UU.), constatan que, si bien el proceso químico conocido como metilación «no cambia la secuencia genética heredada del individuo», sí «tiene un profundo efecto en el desarrollo y la salud».

Los hallazgos del Instituto Salk se suman al esfuerzo por dibujar un mapa del epigenoma humano, anunciado en Estados Unidos el pasado febrero y que pretende localizar las modificaciones (metilaciones del ADN o acetilaciones de histonas, principalmente) que existen en los distintos tipos celulares y las relaciones entre estas y las patologías.

<http://www.jornada.unam.mx/2015/02/19/ciencias/a02n2cie>

<http://www.latercera.com/noticia/tendencias/2015/02/659-617449-9-descifran-el-segundo-mayor-mapa-genetico-del-ser-humano.shtml>

En definitiva, el entendimiento de las complejas interrelaciones epigenómicas, que están condicionadas no solo por factores internos, sino también por ambientales, será la clave para comprender integralmente la enfermedad, además de abrir un nuevo enfoque farmacológico. En este caso, el perfil epigenómico ofrecerá no solo respuestas a los mecanismos asociados con la enfermedad, sino alternativas de tratamiento, además de introducir un nuevo campo de estudio, la Epidemiología Epigenómica (28, 21).

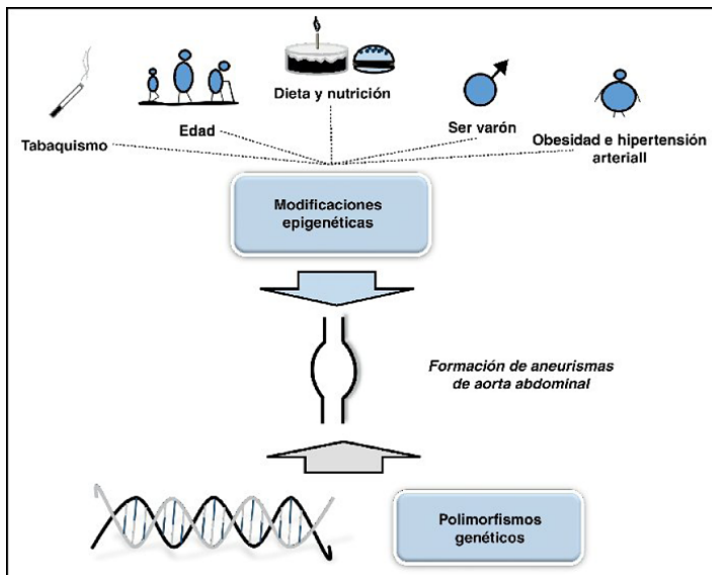


Figura 8. Factores que influyen en los cambios epigenéticos.

2.5. Metabolómica

La metabolómica cataloga y cuantifica a las moléculas pequeñas que se encuentran en los sistemas biológicos. Es una nueva rama en bioquímica analítica que está relacionada con el metabolismo —el proceso de conversión de energía de los alimentos en energía mecánica o calor. Los subproductos del metabolismo, conocido como metabolitos, se encuentran en muestras biológicas tales como orina, saliva y plasma sanguíneo (29). La metabolómica se refiere al estudio de estos perfiles metabólicos como producto de muestras biológicas. En el caso de la biología vegetal, muestras de tejido específico se utilizan para perfilar metabolitos. La metabolómica creció junto con la genómica y la proteómica desde mediados de los años noventa como resultado del proyecto del genoma humano.

Procesos de actividad como la señalización celular, la transferencia de energía y comunicación de celda a celda están controlados por metabolitos de celda. El metaboloma es una colección de todos los metabolitos en una celda en un momento determinado en el tiempo. Los seres humanos tienen muchos tipos de células con metabolomas diferentes, pero la metabolómica se ocupa del estudio de los metabolitos con bajo peso molecular como lípidos, azúcares, aminoácidos y vitaminas (figura 9). Éstos también son conocidos como moléculas pequeñas. Enfermedades genéticas y enfermedades o trastornos ambientales pueden explicarse por el estudio de los cambios en el metaboloma. Por lo tanto, el estudio de los metabolitos, a saber, la metabolómica, puede ayudar a diagnosticar enfermedades o estudiar los efectos de una sustancia o de una intoxicación.

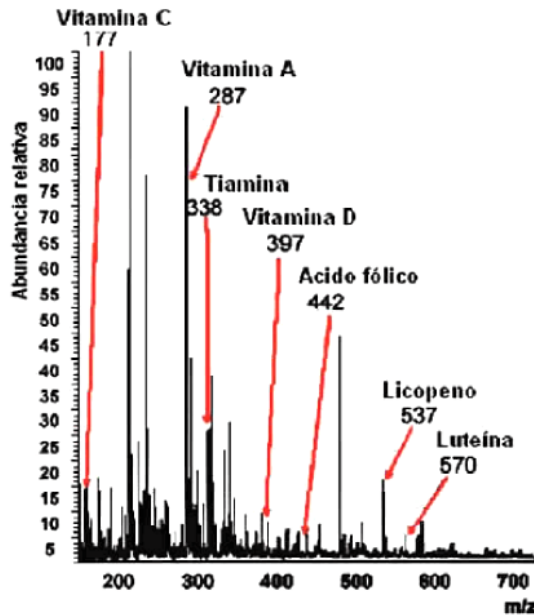


Figura 9. Ejemplo de señales y analitos obtenidos mediante el estudio metabolómico.

Existen dos enfoques complementarios que se utilizan para las investigaciones metabolómicas: diseño de perfiles metabólicos y metabolitos de rastro digital. En la generación de perfiles metabólicos, los métodos de análisis cuantitativos se utilizan para medir metabolitos de una clase determinada. En la huella metabólica, las huellas dactilares se comparan para determinar si los metabolitos han cambiado debido a la enfermedad o la exposición a las toxinas. Para hacer este tipo de comparación podrían utilizarse cromatogramas y métodos estadísticos. Es un método semicuantitativo que realmente puede aplicarse a una amplia gama de metabolitos. Este nuevo enfoque para el estudio del perfil metabólico no se hubiese podido producir sin los últimos avances tecnológicos, tanto en la resonancia magnética nuclear (RMN) como en la espectrometría de masas (MS). No obstante, a su vez, dichos avances no hubieran sido suficientes sin una evolución en paralelo de las herramientas informáticas y de tratamiento estadístico necesario.

Los investigadores esperan que la metabolómica pueda ayudar al cuidado de la salud de muchas maneras. Debe ser capaz de producir medicamentos más seguros y mejorar la identificación de grupos de personas que puedan beneficiarse de un medicamento. También puede contribuir a diagnosticar enfermedades y controlar diversos tratamientos de salud (30,31). Integrada con la proteómica y genómica, la metabolómica se utiliza, por ejemplo, para averiguar por qué algunas personas son más susceptibles a daño hepático por parte de ciertos fármacos. Se espera que el campo desempeñe un papel importante en la biología de sistemas a largo plazo y a corto plazo, se espera que proporcione biomarcadores para estudiar la exposición a enfermedades y toxinas (21) (figura 10).

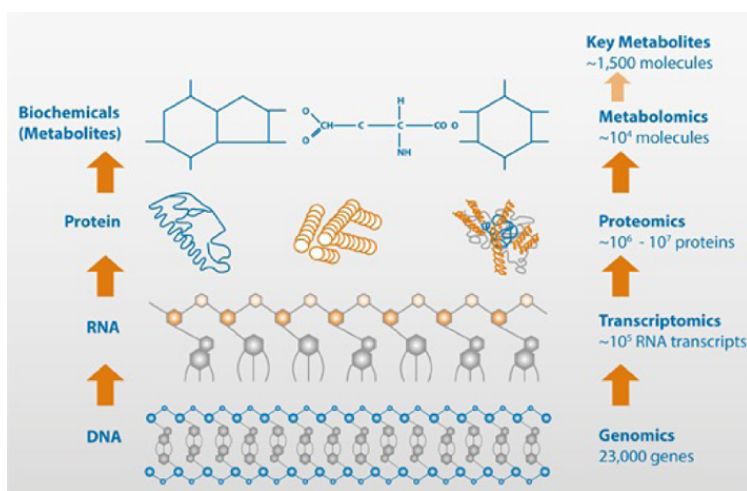


Figura 10. Búsqueda de metabolitos clave (biomarcadores).

Como parte de la genómica funcional, la metabolómica puede ser una herramienta para estudiar la función de los genes, a través de la mutación, delección o inserción de los mismos. En la nutrigenómica, que relaciona a las «ómicas» con la

nutrición humana, la metabolómica podría servir para correlacionar los perfiles de metabolitos de fluidos y órganos con patologías, constitución genética y dietas. En lo que respecta a seguridad alimentaria de nuevos cultivos transgénicos, la genómica, proteómica y metabolómica constituyen las principales herramientas usadas por los expertos en todo el mundo en bioseguridad y análisis de riesgo para concluir sobre la inocuidad alimentaria de estos nuevos cultivos y sus derivados.

Donde realmente puede ser útil la metabolómica es en la medicina personalizada. Actualmente, cuando elegimos un tratamiento para una persona enferma, conocemos muy poco sobre su fenotipo y sobre las probables reacciones frente al tratamiento elegido. El conocimiento de las variables metabolómicas debería servir para predecir la reacción de un ser vivo a la administración de los medicamento y/o alimentos, de tal manera que el tratamiento podría particularizarse para cada individuo, eligiendo el mejor principio activo y la dosis más efectiva.

Otro ámbito realmente interesante al que la investigación metabolómica puede contribuir es la detección de factores de riesgo en poblaciones. A partir de un análisis de orina (o suero), sería realmente extraordinario poder conocer para un individuo determinado, qué factores de riesgo presenta, a qué tipo de enfermedades está predispuesto (antes de desarrollarlas), y una estimación sobre la probabilidad de desarrollarlas. De hecho está resultando muy útil para estudios de obesidad (32), e incluso han surgido nuevas aproximaciones «ómicas» para separar los distintos tipos de metabolitos relacionados con esta enfermedad; lipodómica (estudio de lípidos y ácidos grasos); glucómica (estudio de carbohidratos) y otros (figura 11).

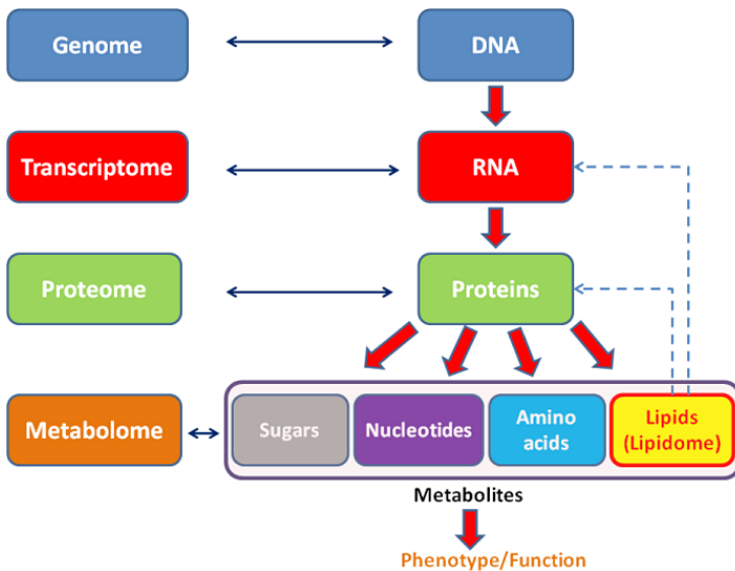


Figura 11. Integración de la metabolómica con las otras ciencias ómicas.

2.6. Metagenómica

La metagenómica, también llamada genómica ambiental o genómica de comunidades, es una rama de la genómica en la que se estudian los genomas de comunidades enteras de microbios, sin la necesidad de aislarlos previamente. En los últimos años, teniendo al Proyecto Genoma Humano como base, se han desarrollado varios proyectos relacionados con este campo: el Proyecto Microbioma Humano (USA) (33, 34) y el Proyecto Europeo MetaHIT (Metagenómica del Tracto Intestinal Humano) (35), con aportación española. Éste último fue seleccionado por la prestigiosa revista científica Science, como uno de los 10 descubrimientos más notorios de 2011.

Ambos se encargan de estudiar los microorganismos que habitan en nuestro cuerpo mediante la metagenómica, la cual analiza el genoma de todos los microorganismos de una población en su conjunto y cómo éstos pueden reaccionar ante distintos estímulos (36, 37).

Microbiota Intestinal

Este conjunto de genomas de los microorganismos que se hallan en el cuerpo humano recibe el nombre de microbioma o microbiota humana y se pueden encontrar en todo nuestro organismo: piel, boca, oído, tracto digestivo y zonas externas del sistema urinario, aparato reproductor y sistema respiratorio, especialmente en las zonas con alta humedad (38).

Aunque de menor tamaño, las células bacterianas que nos colonizan son más numerosas que las propias de nuestro organismo (la relación aproximada es de nueve bacterias por cada célula humana) y tienen un cometido fundamental en el desarrollo de las funciones fisiológicas e inmunitarias, por tanto van a influir en la regulación de la homeostasis y el mantenimiento de la salud (39).

Los análisis metagenómicos han puesto de manifiesto una enorme biodiversidad presente en el intestino humano. Se estima que el genoma de cada uno de nosotros está constituido por cerca de 23.000 genes, y nuestro microbioma gastrointestinal contiene más de 500.000, correspondientes a unas mil especies bacterianas. Esto representa un enorme potencial como regulador del metabolismo y la inmunidad (40, 41).

Las condiciones a lo largo del tracto gastrointestinal varían mucho y éste puede ser colonizado a diversas profundidades (lumen, capa mucosa y superficie epitelial). Ésta es la causa de la gran variedad de géneros que lo colonizan, destacando: *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Helicobacter*, *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcus*, *Methanobrevibacter*, *Methanosphaera*, *Desulphovibrio*, *Prevotella*, etc. (42, 43) (figura 12).

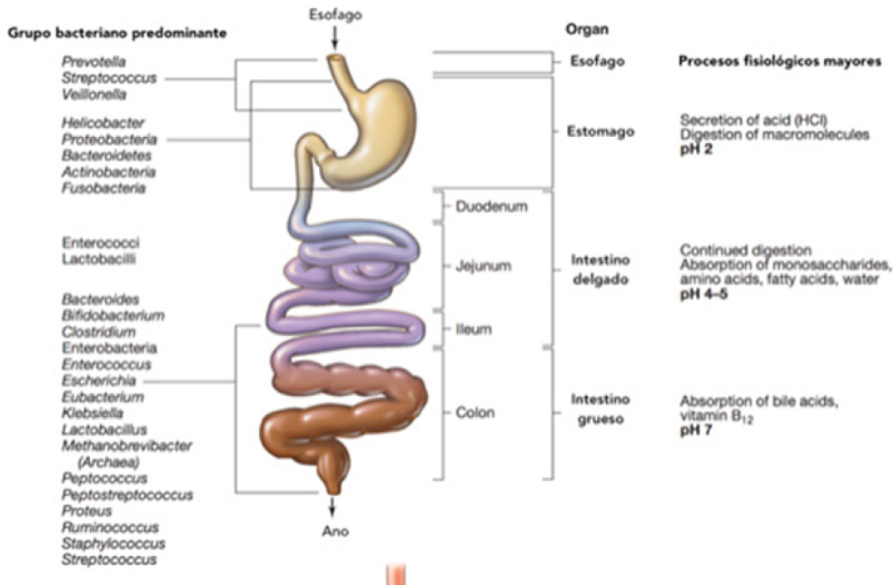


Figura 12 : Microbioma Gastrointestinal.

Enterotipos de la microbiota humana

El equipo de investigación del proyecto MetaHIT ha determinado que se puede clasificar la microbiota intestinal humana, distinguiendo tres enterotipos. Ello no quiere decir que tengamos sólo una clase de microorganismos, sino que predomina una especie sobre las otras y que, por tanto, ejerce una influencia distinta en el intestino.

En el enterotipo 1 predominan las bacterias del género *Bacteroides*, en el enterotipo 2 destacan las del género *Prevotella* y el enterotipo 3 está dominado por el género *Ruminococcus*. Inicialmente se creyó que el género predominante era el 3, aunque las últimas investigaciones en las que se incluye grupos de estudio más amplios, parecen determinar que el grupo más amplio es enterotipo 1 (44, 45).

Estos enterotipos presentan distintas ventajas para el hospedador, como por ejemplo: el enterotipo 1 produce vitamina B₂, B₇ y C, mientras que el enterotipo 2 produce vitamina B₁ y ácido fólico, o el enterotipo 3 que favorece la descomposición de la mucina, estimula las secreciones mucosas en el organismo y favorece la absorción de nutrientes beneficiosos. La distinción de los enterotipos en función de la distinta manera de producir energía, permite separar a los hospedadores en grupos con mayor o menor predisposición para padecer algunas infecciones víricas, bacterianas y enfermedades crónicas, y su estudio puede encaminar los tratamientos médicos (46).

Por ejemplo, ya es conocido que la microbiota intestinal (denominada previamente como flora intestinal) es vital para la digestión de algunos alimentos, sin

estos microbios no seríamos capaces de digerirlos. Sin embargo, nuevas investigaciones están encontrando que la constitución de esa microbiota intestinal tiene una acción aún más sorprendente y desconocida hasta hace poco: influye en la aparición de condiciones como la diabetes y la obesidad (21).

Biblioteca metagenómica

La metagenómica aún es una ciencia muy nueva, pero ya ha producido una riqueza de conocimiento acerca del mundo microbiano, debido a sus radicalmente nuevas formas de realizar la microbiología. Todos los estudios metagenómicos toman el mismo primer paso: La extracción del ADN directamente de los microbios viviendo en un ambiente particular. La muestra mixta de ADN se puede analizar directamente, o clonado de una forma sostenible en bacterias de laboratorio, creando una 'biblioteca' que contiene los genomas de todos los microbios encontrados en el ambiente.

Una biblioteca metagenómica es como miles de rompecabezas mezclados en una sola caja y armarlos otra vez, es uno de los grandes retos de esta ciencia reciente. El enfoque de la metagenómica es ahora posible gracias a la disponibilidad de la secuenciación de ADN a bajo costo y las herramientas informáticas avanzadas, necesarias para dar sentido a las millones de secuencias aleatorias que figuran en las 'bibliotecas'.

Un estudio del metagenoma de los habitantes microbianos del Mar de los Sargazos, por ejemplo, generó secuencias de aproximadamente un millón de genes y reveló clases enteras de genes que son más diversos que nunca y podría haber sido previsto en la base de estudios de los organismos cultivados. En el otro extremo del espectro, los estudios de una simple comunidad de microbios, que vive en agua extremadamente ácida, del drenaje de las minas de metales, ha demostrado el potencial de la metagenómica para diseccionar las interacciones detalladas entre los miembros de la comunidad microbiana (47, 48).

La metagenómica, sin embargo, es algo más que una secuenciación a gran escala. Los millones de fragmentos aleatorios de ADN presentes en una 'biblioteca' son traducidos en proteínas por las bacterias que crecen en el laboratorio. Los clones productores de proteínas 'foráneas' son entonces clasificados por varias capacidades, tales como la producción de vitaminas o resistencia a los antibióticos. Esto permite a los investigadores acceder a la tremenda diversidad genética en una comunidad microbiana sin saber nada acerca de la secuencia del gen subyacente, la estructura de la proteína deseada o el microbio de origen. Se han descubierto nuevos antibióticos y mecanismos de resistencia en funciones basadas en la metagenómica (49).

2.7. Farmacogenómica

Para entender que es la Farmacogenómica deberíamos referirnos antes a la Farmacogenética. Curiosamente, nos podemos remontar al año 510 a.C. cuando Pitágoras observó que la ingesta de habas producía en algunos individuos una reacción potencialmente fatal. Con el tiempo se descubrió que la causa radicaba en la deficiencia de la enzima Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) que producía anemia hemolítica. Ésta se podría considerar la primera observación escrita relacionada con la Farmacogenética. No obstante, hasta 1930 no fue publicado el primer informe sobre la farmacogenética moderna, en ese caso se trataba de la incapacidad de algunos individuos para saborear la feniltiourea (50).

En 1957 Motulsky fue quien primero documentó el concepto de que los defectos heredados en el metabolismo de fármacos podían explicar las diferencias individuales en la respuesta a medicamentos (51) y posteriormente Fiedridch Vogel en 1959 acuñó el término de Farmacogenética definiéndolo como el estudio de la influencia de los genes de un individuo en la respuesta a los fármacos. O dicho de otra manera, el estudio del papel de la herencia en la variación interindividual de la respuesta farmacológica, tanto en lo que se refiere a eficacia en la respuesta como a efectos adversos (52, 53).

El campo de la Farmacogenética fue estimulado en los años 1970 con hechos como la descripción que Robert Smith hizo en 1977 de la deficiencia en el metabolismo de la debrisoquina, cuando personalmente experimentó una importante hipotensión ortostática tras tomar el medicamento (54). Ahora se sabe que el defecto correspondiente es debido a la deficiencia de la enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6).

Actualmente, el objetivo principal de la Farmacogenética es «optimizar el tratamiento de enfermedades a nivel individual» es por tanto una de las principales bases de la medicina personalizada (55, 56).

Posteriormente, en 1998 apareció el término de Farmacogenómica que estudia el total de genes farmacológicamente relevantes, sus variaciones y cómo pueden interaccionar para configurar el fenotipo de respuesta a los fármacos en cada individuo. Va encaminada a la búsqueda de dianas terapéuticas, mediante el análisis del genoma. (57,58).

Concretamente, el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la Food Drug Administration, Agencia de alimentos y medicamentos de Estados Unidos (FDA) define la farmacogenómica como «la investigación de las variaciones del ADN y del ARN relacionadas con la respuesta a medicamentos»; una subcategoría de ella es la farmacogenética, definida como «la influencia de las variaciones del ADN en la respuesta a medicamentos» (59).

Es sabido que no todos los individuos responden igual ante la ingesta de determinados alimentos y /o medicamentos (figura 13). Estas diferencias están basadas tanto en las enzimas metabólicas, como en las proteínas de transporte, así como en moléculas mediadoras que se producen desde que el gen codifica una molécula o proteína hasta que ésta se manifiesta como expresión de esa orden codificadora.

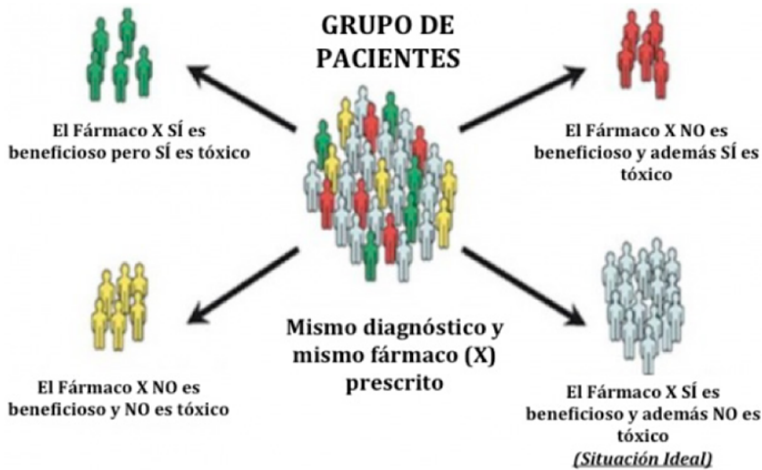


Figura. Fundamentos de Farmacogenética. Opciones de efectividad y toxicidad de un mismo fármaco en base al perfil genético de una población

Figura 13.

Estas diferencias son las causantes de que el tratamiento en los pacientes no siempre sea eficaz, o bien pueda dar lugar a reacciones adversas (responsables de más de un 6 a 7% de las hospitalizaciones) u otras veces (se estima que en el 50% de los casos), el efecto terapéutico no se produzca, conduciendo a lo que se denomina fracaso terapéutico. De hecho, se han retirado del mercado aproximadamente un 4% de los nuevos medicamentos debido a reacciones adversas, con el consiguiente coste para los sistemas sanitarios (60, 61).

Polimorfismo genético

La base genética de la variabilidad en la respuesta a los fármacos se apoya en el polimorfismo genético, definido como la variación en la secuencia del ADN que se encuentra en más del 1% de los individuos de una población, y que puede dar lugar a un carácter distinto en esa población. Dicha variabilidad genética puede ser de distintos tipos:

- Simple sustitución de una base, donde un solo nucleótido (A, C, G o T) es reemplazado por otro (single nucleotide polymorphisms: SNPs) (polimorfismo de nucleótido simple) (figura 14).
- Inserción o deleción de una base en el ADN o de un conjunto de bases, en número de cientos a miles. (deletion insertion polymorphisms: DIPs). (polimorfismos de inserción y deleción).
- Inserción o deleción, repetidas veces, de una o más bases, constituyendo los denominados microsatélites. (short tandem repeats: STRs) (repeticiones de bases conjuntas) (62, 63).

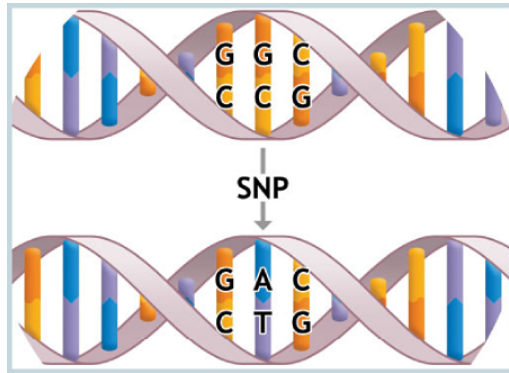


Figura 14: polimorfismo de nucleótido simple.

El principal o más frecuente marcador genético es el polimorfismo originado por el cambio de un solo nucleótido (SNP). El cual puede influir en el metabolismo de los fármacos y en el efecto farmacológico, al modificar la diana o receptor farmacológico del medicamento, es decir, tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico (figura 15). En casi todos los genes que codifican estas enzimas y proteínas se han observado polimorfismos genéticos que han permitido clasificar la población en función de su actividad metabólica (figura 16):

- Con actividad normal o rápida (extensive metabolizer, EM), metabolizadores rápidos: 75-85% de la población.
- Con actividad intermedia (intermediate metabolizer, IM), metabolizadores intermedios: 10-20% de la población.
- Con actividad lenta (poor metabolizer, PM,), metabolizadores lentos: 5-10% de la población.
- Con actividad ultrarrápida (ultrarapid metabolizer, UM), metabolizadores ultrarrápidos: 1-10% de la población.

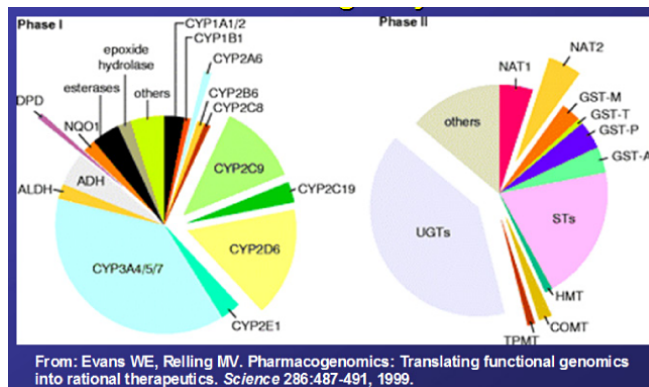


Figura 15 A. Porcentaje de fármacos metabolizados por enzimas a nivel farmacocinético.

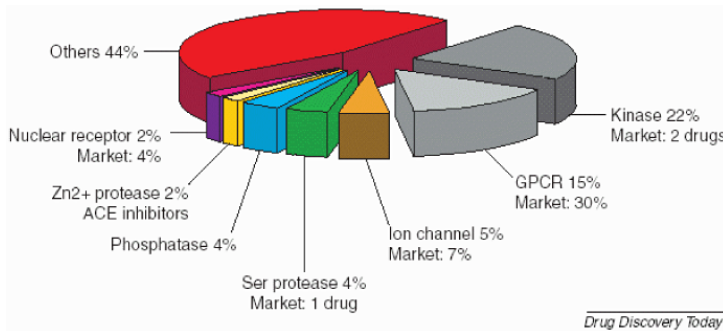


Figura 15 B. Receptores nucleares y dianas de fármacos. Nivel farmacodinámico

Así, aquellos pacientes que presentan una actividad lenta de metabolismo frente a un determinado fármaco, pueden presentar niveles sanguíneos del mismo excesivamente altos que podrían inducir reacciones adversas, mientras que pacientes que presentan una actividad rápida de metabolismo, pueden presentar una acción farmacológica débil y precisar una adecuación de la dosis. Ahora bien, si el medicamento fuese un profármaco el efecto sería el inverso, pues en los IM o PM se convertiría menos porcentaje a la forma activa (64.65) (figura 17).

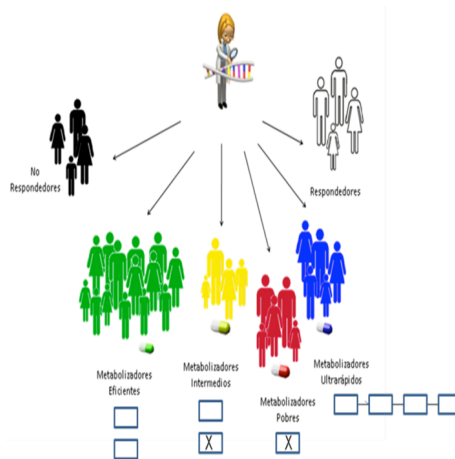


Figura 16: Variabilidad metabólica en la respuesta a los fármacos.

La búsqueda del impacto de las variaciones del genoma humano en la respuesta a los medicamentos se ha extendido en los últimos años gracias a la culminación del Proyecto Genoma Humano y, más recientemente, del Proyecto HapMap Internacional (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) el cual define patrones de asociación entre diferentes variantes génicas y permite seleccionar un mínimo de SNPs que capturen la máxima diversidad del genoma humano; el uso de tales SNPs evita tener que genotipar todos los alelos.

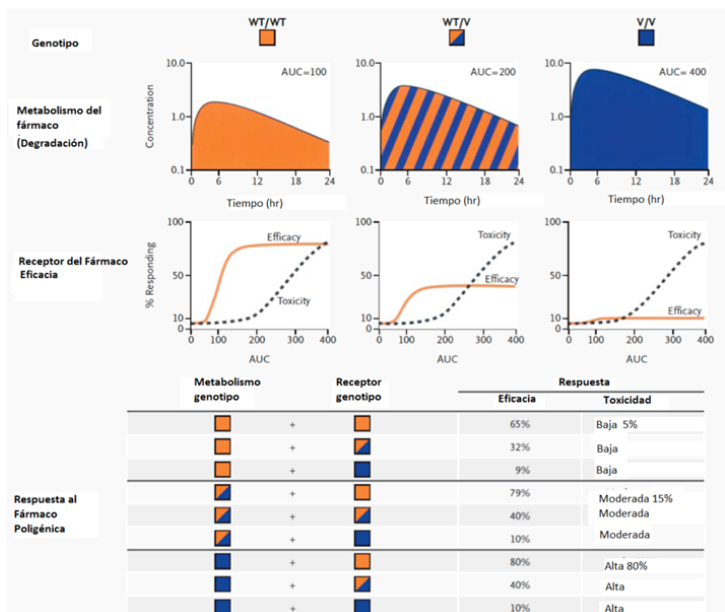


Figura 17: Determinantes poligénicos de la respuesta a los fármacos. Efectos potenciales de dos polimorfismos genéticos, el de las enzimas que metabolizan fármacos determinado por el aclaramiento del fármaco (medido por el área bajo la curva AUC tiempo-concentraciones plasmáticas) y el de la afinidad o sensibilidad de los receptores por el fármaco. Se muestran en tres grupos de pacientes: homocigotos para el alelo tipo puro (WT/WT), heterocigotos para un alelo tipo puro y otro alelo variante o con mutación (WT/V) y homocigotos para la mutación (V/V). Se muestran las nueve combinaciones potenciales de los genotipos de metabolismo y de los receptores del fármaco y los correspondientes fenotipos calculados desde los datos de las gráficas presentadas.

Actualmente, los SNPs suponen alrededor de 90% de la variación genética y ya son alrededor de cuatro millones los que están registrados en las bases de datos, las cuales se actualizan de manera constante y a las que se puede acudir libremente (www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP).

¿Por qué este afán de búsqueda de SNPs?

La respuesta la tenemos en la utilidad práctica de los mismos. Ya se ha demostrado con algunos medicamentos que es necesario realizar el análisis del genotipo de los pacientes, en ciertas patologías, antes de administrarles el tratamiento. El problema es que, en la práctica clínica, aún no son muchos los casos en que esto se utiliza y la causa radica en varios puntos difíciles de superar en la actualidad, entre ellos, la relación coste-beneficio, las repercusiones que puede tener desde el punto de vista ético el conocimiento del genoma de cada individuo (66), el desconocimiento o más bien desconfianza de la trascendencia que puede tener la aplicación de la farmacogenómica a la hora de diseñar y realizar los ensayos clínicos sobre medicamentos, la falta de información que tanto el personal sani-

tario como los pacientes tienen aún sobre la farmacogenómica, y por último, la efectividad de la tecnología o validación de los marcadores genéticos que permiten adaptar la intervención terapéutica de forma individualizada en cada paciente. Este es realmente el principal escollo con el que se encuentra la farmacogenómica a la hora de trasladarse a la práctica clínica y que considero importante dedicarle un poco de tiempo.

La validación sirve para confirmar que un genotipo determinado se corresponde realmente con el fenotipo, es decir que el carácter que se expresa en un individuo es exactamente el que el gen codifica. En los primeros años en que la investigación en Farmacogenética empezó su trayectoria, una parte del proceso de validación se realizaba administrando la misma dosis de un fármaco patrón a un grupo de individuos que previamente habían sido genotipados. Determinando los niveles plasmáticos a distintos tiempos del fármaco administrado y del metabolito producido por la enzima, que se estaba estudiando, se realizaba el área bajo la curva, tanto del fármaco como de su metabolito. Un ejemplo de ello fue la enzima CYP2D6 que metaboliza la Nortriptilina a OH-Nortriptilina, el estudio se realizó en un grupo de pacientes a los que se les había genotipado previamente, obteniendo subgrupos de metabolizadores pobres, intermedios, rápidos y ultrarrápidos para el gen CYP2D6 y a los que se les administró 25 mg de Nortriptilina, excepto al grupo de metabolizadores ultrarrápidos que se les administró 50 mg. Comprobamos que, efectivamente, el genotipo y el fenotipo se correspondían (67) (figura 18).

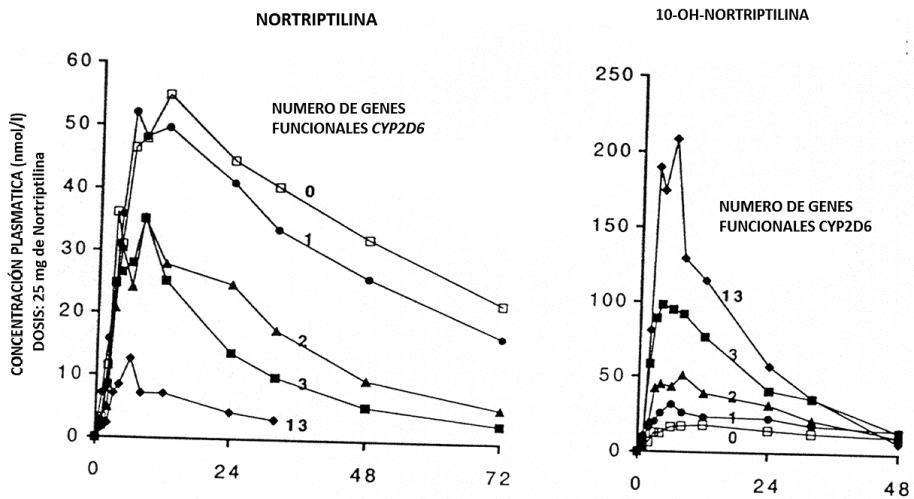


Figura 18: «Hidroxilación de Nortriptilina en Caucásicos con 0, 1, 2, 3 y 13 genes CYP2D6 funcionales».

Actualmente, el avance de la biotecnología y la bioinformática ha ayudado a que la validación se realice con técnicas más sofisticadas y costosas, pero también más exactas.

Validación clínica/médica de los marcadores. Utilidad en Medicina Personalizada

Los marcadores genéticos, además de validarse científicamente, deben validarse clínicamente, es decir, debe demostrarse que su aplicación en la práctica clínica es útil y que se trata de marcadores fiables. En el caso de enfermedades complejas, algunos de los marcadores identificados solo tienen una pequeña contribución al fenotipo final, por lo que, aunque cumplieren con estos criterios, su utilidad clínica o médica podría ser muy limitada.

FDA y EMA (European Medicines Agency. Agencia de Medicamentos Europea) han desarrollado un esquema conjunto de validación de biomarcadores donde se ha definido la hoja de ruta de la validación y las responsabilidades de los equipos de revisión. Es importante enfatizar en este punto que el objetivo es la validación de un protocolo particular de farmacogenómica, no solo una asociación entre un SNP y una respuesta a un fármaco. Estos estudios de validación son generalmente ensayos clínicos, controlados, randomizados (Randomized Controlled Trials) y, aunque permiten obtener las evidencias adecuadas entre el perfil genético y la enfermedad, resultan costosísimos, lo que limita su ejecución.

Por otra parte, en Estados Unidos se ha creado la iniciativa «Biomarkers Consortium», una asociación público-privada con participación de agentes gubernamentales, industria, academia y asociaciones de pacientes. Entre sus objetivos se encuentran la identificación y validación de nuevos biomarcadores con el fin de acelerar el desarrollo de nuevas tecnologías, medicas y terapéuticas para prevención, detección temprana, diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

En la actualidad se comercializan test que permiten detectar variantes de enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, que ayudan a individualizar el tratamiento de cada paciente, para reducir los efectos adversos y mejorar la eficacia. En concreto, **el AmpliChip® del CYP450.**, que identifica 29 variantes de *CYP2D6* y *CYP2C19* (68) (figura 19), o **el BRAINchip®** que estudia el *CYP1A2* y *CYP2B*. Nos permiten detectar variantes de genes implicados en el metabolismo de un gran número de fármacos, incluyendo **antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, analgésicos, antieméticos, bloqueantes β-adrenérgicos, anticonvulsivos, inhibidores de la bomba de protones, anticoagulantes, benzodiazepinas y antipalúdicos.** Existen asimismo dos test aprobados para la detección **de los alelos 2 y 3 del gen CYP2C9 y un polimorfismo del gen VKORC1,** relacionados con la sensibilidad a **warfarina.**, con el nombre de **Infinity Warfarin Assay™** y **Verigene® Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test** (69).

No obstante, la precaución es necesaria porque a pesar del desarrollo de estos test, los resultados clínicos sólo suelen ser concluyentes para los casos de las variantes de metabolizadores lentos (PM), en tanto que para los intermedios (IM) y ultrarrápidos (UM) todavía no son determinantes debido a la heterogeneidad de los estudios publicados.

Además de los nombrados, posteriormente se han desarrollado otros tipos de test como el denominado **MammaPrint®** que permite conocer el pronóstico del cáncer de mama.

CYP450 2D6 y CYP2C19

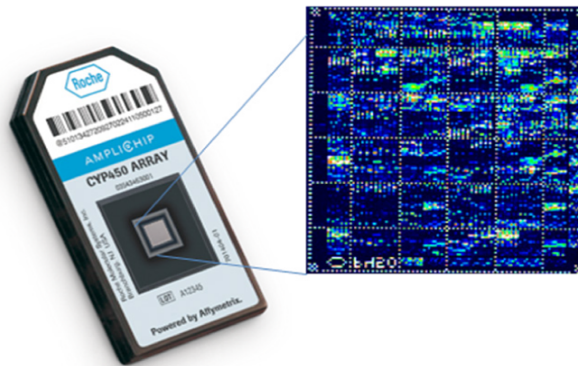


Figura 19 : AmpliChip® del CYP450.

A partir de una biopsia tumoral se puede conocer la capacidad metastásica del tumor. Mediante la medida del patrón de actividad de 70 genes y a través de un algoritmo, se obtiene el riesgo que presenta la paciente de sufrir metástasis, lo cual ayuda a decidir en cuanto a la necesidad de un tratamiento quimioterapéutico posterior a la cirugía o no. Por su parte el **Oncotype DX®, para Cáncer de Mama** (2004), permite predecir la probabilidad de metástasis distal en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios tempranos de la enfermedad, así como la magnitud del beneficio de la quimioterapia adyuvante, mediante el análisis de la expresión de 21 genes relacionados con la evolución de la enfermedad y el uso de un algoritmo que permite relacionarlos con 5 genes de referencia (70). Se usa en pacientes con cáncer de mama en estadio inicial: receptores de estrógenos positivos (ER+), ganglios linfáticos negativos (LN-) y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 negativo (HER2-). Se trata de pacientes en los que la decisión de prescribir quimioterapia no es clara. El test mide la presencia de características biológicas dentro del tumor que pueden indicar si la probabilidad de que el cáncer reaparezca es alta o baja (figura 20). Esta información, unida a otros datos clínicos y patológicos, permite al médico saber con mayor seguridad si es recomendable el uso de quimioterapia o no. Se evitan así tanto los sobretamientos no necesarios como los tratamientos insuficientes.

Otro de los test validado en varios estudios es el **Oncotype DX® para Cáncer de Colon** (2010) que examina la actividad de 12 genes en el tejido tumoral para predecir, de forma individualizada, el riesgo de recidiva en los estadios II y III de Cáncer de Colon. Concretamente, en pacientes con Cáncer de colon estadio II, ayuda a determinar, de manera personalizada, si la quimioterapia debe formar parte del plan de tratamiento del paciente. En el caso de pacientes con estadio III, ayuda a determinar qué tipo de quimioterapia es mejor para el paciente (71). Para obtener más información sobre las pruebas de Oncotype DX, visite: <http://www.OncotypeDX.com> y <http://www.mybreastcancertreatment.org>.

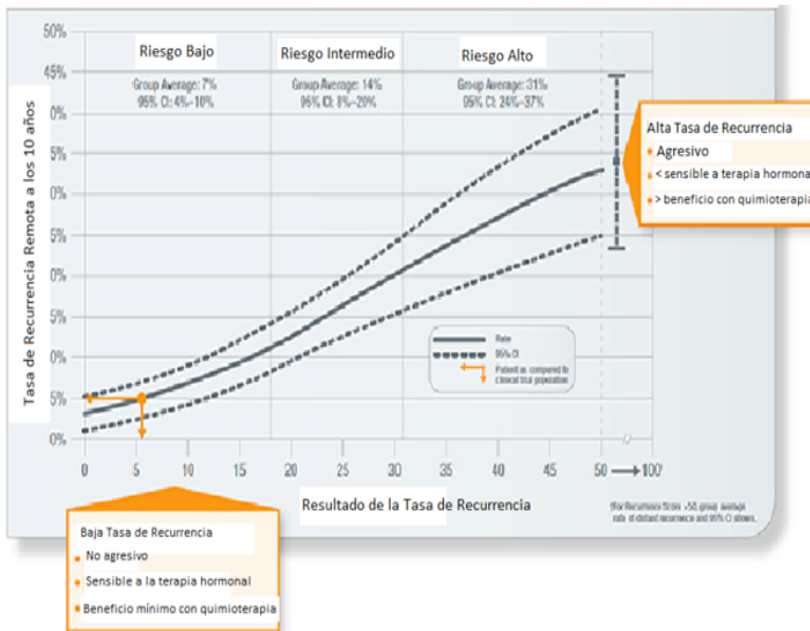


Figura 20. Resultados del test Oncotype DX® para cáncer de mama. El resultado de la tasa de recurrencia refleja las características biológicas del tumor de un individuo.

En 2013 se presentó también el Oncotype DX® para cáncer de próstata, pero en este caso los especialistas consideran que aún no ha pasado el tiempo suficiente para tener la garantía de su efectividad. Los resultados más recientes se acaban de presentar hace unos días (2 de Junio) en el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) (72).

Fármacos etiquetados con información farmacogenómica

La Farmacogenética, como se ha dicho, va dirigida hacia la Medicina Personalizada y con ese fin la FDA está incluyendo en la ficha técnica de medicamentos información genética o farmacogenómica.

En el caso de nuevos medicamentos se incluye directamente en el momento de la autorización, y en el caso de medicamentos ya autorizados se modifica y actualiza esta información en la ficha técnica. Este tipo de información puede describir:

- Exposición al fármaco y variabilidad en la respuesta clínica.
- Riesgo de efectos adversos.
- Dosificación específica relacionada con el genotipo.
- Mecanismo de acción del fármaco.
- Dianas terapéuticas polimórficas y características del gen.

TABLA DE BIOMARCADORES GENÓMICOS VALIDOS EN EL CONTEXTO DE LAS ETIQUETAS DE FÁRMACOS APROBADOS EN ESTADOS UNIDOS

Marcador	Fármaco	Etiquetado
EGFR	Cetuximab	Obligatorio
Sobre-expresión Her2/neu	Trastuzumab	Obligatorio
CCR-5	Maraviroc	Obligatorio
Cromosoma Phl	Dasatinib	Obligatorio
Variantes CYP2C9	Warfarina	Recomendado
Variantes VKORC1	Warfarina	Recomendado
Proteína C	Warfarina	Recomendado
TPMT Actividad baja e intermedia	Azatioprina	Recomendado
Alelo UGT1A1*28	Irinotecán	Recomendado
LDL-R	Atorvastatina	Recomendado
HLA-B*1502	Carbamazepina	Recomendado
HLA-B*5701	Abacavir	Recomendado
UCD	Ácido valproico	Recomendado
Del(5q)	Lenalidomida	Información
EGFR	Erlotinib	Información
Expresión C-KIT	Imatinib, mesylate	Información
Variantes CYP2C19	Voriconazole	Información
Variantes CYP2C9	Celecoxib	Información
Variantes CYP2D6	Fluoxetina Atomoxetina	Información
Deficiencia DPD	Capecitabina	Información
Deficiencia G6PD	Rasburicasa, primaquina	Información
Variantes NAT	Rifampina, isocianida, pirazinamida	Información
UGT1A1	Nilotinib	Información

Tabla 2.

La FDA exige (en más de 150 principios activos) incluir en el folleto y las fichas técnicas del medicamento, información farmacogenómica, recomendando también las pruebas que deben realizarse. Ello supone que alrededor de 500-600 medicamentos en el mercado ya disponen de esta información. Algunos de ellos están incluidos en la tabla 2.

(http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm).

Algunos ejemplos de estos fármacos serían **el irinotecan, la warfarina, 6-mercaptopurina, azatioprina y atomoxetina**. Recientemente, atendiendo a nuevas evidencias científicas, se ha reetiquetado el fármaco para **el** tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) **Ziagen® (Abacavir)**. Los pacientes que portan **el alelo HLA-B*5701** presentan un elevado riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad grave que puede conducir a la muerte, por lo que se ha incluido en el prospecto la recomendación de que anteriormente al inicio de la terapia se realice una análisis farmacogenético para detectar este alelo (73).

Otra recomendación importante a añadir está relacionada con el uso de **codeína** en niños. La FDA y la EMA informaron de nuevas restricciones del uso de la misma como antitusígeno en pediatría. La causa radica en que la codeína es metabolizada por la enzima CYP2D6 a morfina, causante de la acción sedante. Los metabolizadores ultrarrápidos tienen riesgo de intoxicación morfínica y en el caso de los niños, puede ser peligroso y causar muerte por depresión respiratoria (74).

La información sobre el **clopidogrel**, fármaco antiagregante-antiplaquetario, también ha sido actualizada en Estados Unidos. Existe riesgo de un incremento de daño cardiovascular en pacientes con actividad reducida de la enzima CYP2C19. Clopidogrel es un profármaco que mediante esta enzima se convierte en fármaco activo. Las personas que son metabolizadoras lentas pueden tardar más tiempo en producir el fármaco activo y por tanto, tener un efecto terapéutico más tardío. Este efecto también se produce cuando se administran al mismo tiempo inhibidores de la enzima CYP2C19 como los inhibidores de la bomba de protones. De igual forma, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha desaconsejado el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol o con otros inhibidores de CYP2C19, (donde se incluyen fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol), excepto que sea «estrictamente necesario». (<http://www.infosalus.com/actualidad/noticia-sanidad-desaconsejar-usar-clopidogrel-omeprazol-20100426185510.html>)

Entre los fármacos utilizados para mantener los niveles adecuados de colesterol, las **estatinas** son uno de los grupos farmacológicos de uso más habitual. Según datos de la Memoria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos del año 2009, se vendieron en España más de 37 millones de unidades, y el coste fue de más de 830 millones de euros. Mantener los niveles adecuados de colesterol es necesario y mejora el riesgo de episodios cardiovasculares. Sin embargo, como todos los medicamentos, las estatinas tienen también efectos adversos, y el más destacado es el de la inducción de mialgias y miopatías, que afectan a un 10-12% de la población que las utiliza. Ante la dificultad de conocer la etiopatogenia de

las miopatías asociadas a las estatinas, se llevó a cabo un estudio de asociación del genoma completo (Genome Wide Association Study, GWAS) para estudiar 300.000 polimorfismos en un grupo de pacientes tratados con estatinas y que presentaban miopatía frente a un grupo control sin tratamiento. De los 300.000 polimorfismos sólo dos demostraron ser significativos, y ambos del gen *SLCO1B1*, que codifica la proteína que transporta las estatinas desde la sangre al interior del hepatocito. Pues bien, la conclusión más importante es que los pacientes que tengan el polimorfismo **c.521T>C del gen *SLCO1B1* (rs4363657)** no deben tomar estatinas (75).

Investigaciones más recientes en Francia indican la muerte de 213 pacientes por paro cardíaco tras tomar **domperidona**. Tras los resultados de varios trabajos, se recomienda hacer el estudio de los polimorfismos de los genes *ABCB1* (gen que codifica la glicoproteína-P o proteína de transporte de fármacos) y *CYP3A4*, antes de prescribir domperidona y al mismo tiempo, consultar las interacciones con otros posibles fármacos que también utilizan la Glicoproteína-P para su transporte o que inducen o inhiben la enzima CYP3A4 (76).

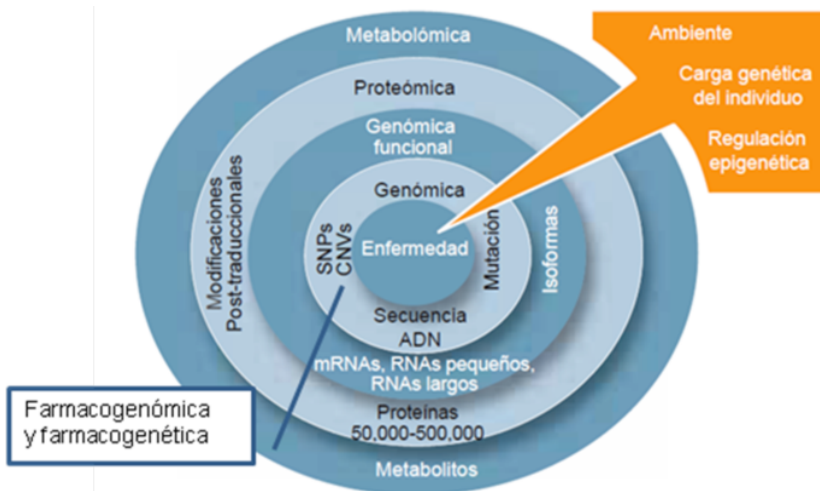


Figura 21: Integración de la Farmacogenómica con las Ciencias Ómicas.

En definitiva, el desarrollo de la Farmacogenética va dirigido hacia la medicina personalizada, porque sabiendo el genotipo de un individuo podremos saber la dosis de fármaco adecuada para tratar su patología. Pero la integración de la Farmacogenómica con el resto de ciencias Ómicas, (figura 21) añadido a los avances conseguidos gracias al Proyecto de Genoma humano, la biotecnología y el creciente desarrollo de bases de datos biológicos a gran escala, ha dado lugar a que términos como Medicina Predictiva y/o Medicina de Precisión empiecen a adquirir gran importancia en los sistemas sanitarios. De esta forma, no solo estaremos hablando de tratar las enfermedades, sino también de prevenirlas y precisar el tratamiento más adecuado de forma más personalizada.

Algunos ejemplos reales

http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/22623/1/Etica-Farmacogenomica_MMMoreno.pdf

Me gustaría comentar cómo se llegó al desarrollo de test farmacogenéticos en algunos de los ejemplos ya comentados, además de otros nuevos que nos indican cómo la farmacogenómica puede influir en la sociedad, tanto a nivel económico como a nivel ético o social, confirmando así, la utilidad de su función en algunas ocasiones.

Medicamento: Seldane® (Terfenadine)

En 1998, la FDA obligó a Hoechst Marion Roussel (Aventis) a retirar del mercado un fármaco antialérgico, el Seldane (600 millones de dólares anuales) . La razón: pequeñas diferencias farmacogenéticas en un segmento muy pequeño de pacientes (< 0,5% tienen una variante del gen CYP3A4 que les hace incapaces de metabolizar Seldane en presencia del antibiótico eritromicina, provocando cardiotoxicidad severa).

Si hubieran tenido un test a tiempo para identificar la pequeña población que presenta reacciones adversas con este fármaco, Seldane no se habría retirado. Aventis tuvo que desarrollar otro antihistamínico (Allegra®, *fexofenadine*), con el coste económico que ello supuso.

Medicamento: Herceptin® (trastuzumab)

Por el contrario –*Genentech* comprobó que su fármaco Herceptin contra el cáncer de mama fue efectivo sólo en el 25% de mujeres cuyos tumores generaban exceso de proteínas a partir del gen HER2.

La compañía pudo mantener el fármaco en el mercado suministrando un test farmacogenético para identificar a los pacientes idóneos.

Medicamento: Ziagen® (Abacavir)

Ziagen es un tratamiento frente al virus del sida HIV, que puede originar reacciones adversas de hipersensibilidad grave y potencialmente mortal en el 5% de la población con cierto marcador genético.

Para rescatar este producto, con ventas anuales de 200 millones de dólares, GlaxoSmithKline desarrolló un test para identificar candidatos probables a reacciones adversas.

Medicamento: Prozac® (fluoxetina)

En Georgia, Nov. 2002: Aunque el test del citocromo P450 (CYP2D6, concretamente) no era estándar en su momento, unos padres denunciaron al médico que prescribió Prozac a su hijo, porque presentó reacciones adversas frente al fármaco. En los tribunales se determinó que Lilly, fabricante de Prozac, no publicó los resultados que mostraban que algunas personas con una mutación del gen CYP2D6 eran «metabolizadores lentos» del Prozac. La demanda fue estimada en los tribunales.

2.8. Farmacometabólica

Por último, me gustaría decir unas palabras sobre la metabolómica. Anteriormente la he citado como una más de las ciencias ómicas y ahora me refiero a ella porque las circunstancias por un lado, y la utilidad que tiene por otro, me han llevado a elegirla como línea de investigación que completa a la farmacogenómica.

La metabolómica es el estudio de los metabolitos, productos últimos de cualquier ciclo metabólico y que por tanto muestran realmente el fenotipo de un individuo cuando nos referimos al metabolismo y transformación de cualquier sustancia ya sea endógena o exógena al organismo. Por tanto, podríamos decir que la metabolómica cierra el ciclo, cuando queremos estudiar el efecto de un medicamento en un individuo desde el genotipo hasta el fenotipo.

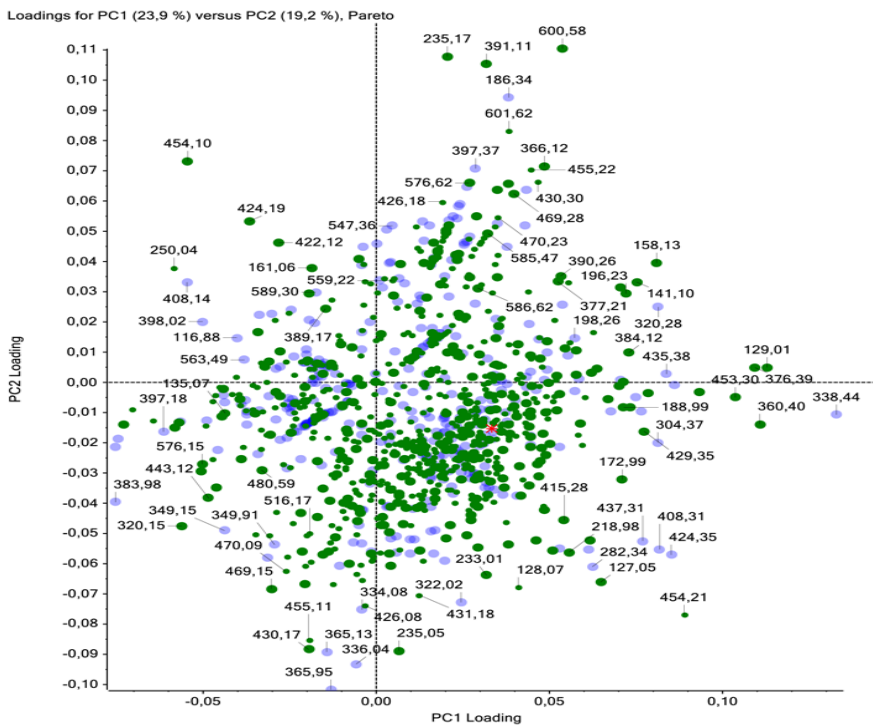


Figura 22. Estudio metabólico en distintos individuos en fase de relajación y en fase de estrés.

Para investigar en este campo, una de las técnicas utilizadas es la espectrometría de masas, con la que, recientemente, hemos conseguido analizar los metabolitos contenidos en muestras biológicas mediante la infusión directa de las mismas en el espectrómetro. La infusión directa garantiza que la pérdida de componentes de la muestra sea mínima y por tanto, que se obtengan todos los metabolitos existentes, conocidos y desconocidos. Un ejemplo de ello lo podemos ver en la figura 22. Es el primer estudio que hemos realizado con esta técnica y hemos

podido comprobar la eficacia de la misma. Se trata de analizar los metabolitos en un grupo de individuos en dos fases diferentes, en estado relajado y en estado estresado. Actualmente, estamos en fase de estudio y de desvelar exactamente los metabolitos encontrados, pero en principio ya podemos ver que la gráfica muestra diferencias muy claras entre los dos estados. La mayor confluencia de puntos nos indica el estado estresado de los individuos, mostrándonos la cantidad de metabolitos que se producen cuando esto ocurre, siendo la otra parte de la gráfica, con muchos menos puntos, la que corresponde al estado relajado.

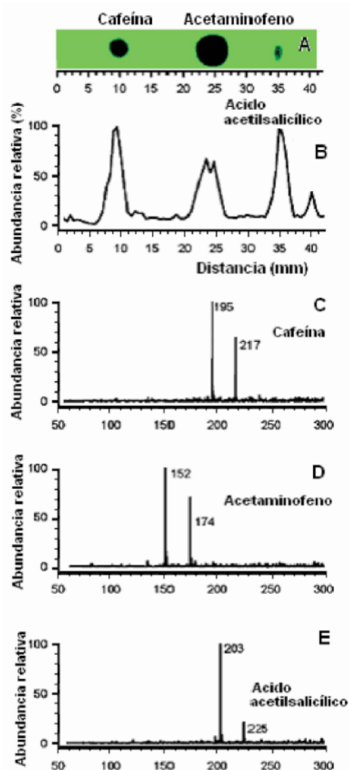


Figura 23: Determinación de fármacos y sus metabolitos mediante la metabolómica: Farmacometabolómica.

De esta forma ya podemos entrar en otra línea de investigación La Farmacometabolómica, la cual no solo va a proporcionar información adicional a los tests farmacogenómicos sino que además, mediante la captura de influencias a nivel medioambiental en la respuesta a los fármacos (análisis de metabolitos), servirá de complemento a los resultados farmacogenéticos obtenidos (figura 23). Es decir, mediante la farmacogenética obtenemos el genotipo, pero mediante la farmacometabolómica ya podemos hablar directamente de fenotipo puesto que supone el último paso en el proceso de los fármacos en el organismo (77) (figura 24)

Es una nueva área de investigación que puede afectar a la farmacología, a la farmacología clínica, al descubrimiento y desarrollo de fármacos, a los ensayos clínicos y a la medicina personalizada.

Permítanme añadir una reflexión que, al mismo tiempo que estoy terminando este discurso, se me acaba de ocurrir. Podría considerar que con la Farmacometa-bolómica cierro un ciclo de mi vida laboral, es muy probable que de aquí en adelante siga desarrollando esta línea de investigación junto con la Farmacoge-nómica. Curiosamente, estoy recordando que, sin pensar en nada de esto último, al principio de mi alocución me referí al Profesor Pla, aquel que me enseñaba Química Farmacéutica y que para mí fue una de las asignaturas que más me gustó, pero que a la vez con más ahínco tuve que estudiar. Bien, la Farmacometa-bolómica necesita como herramientas a la Química Farmacéutica y la Química Orgánica, con ellas se pueden interpretar los resultados que arrojan las gráficas del espectró-metro de masas, de ahí que sin quererlo haya encontrado esta curiosa conexión, pensando así que realmente, poco sabemos de cómo va a transcurrir nuestra vida, y que ésta nos da gratas sorpresas por las cuales realmente merece la pena vivirla.

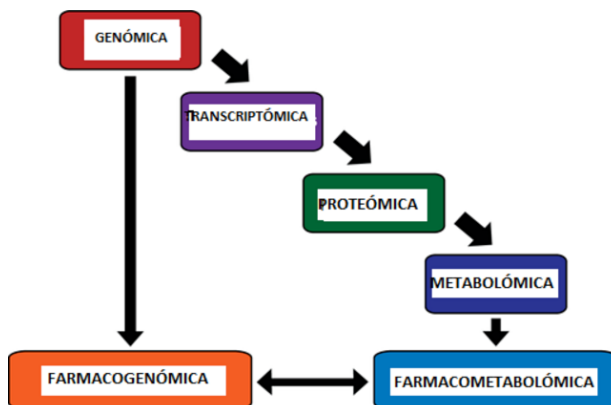


Figura 24. Integración de las Ciencias Ómicas.

3. LIMITACIONES ACTUALES Y SUGERENCIAS PARA EL FUTURO

Sería magnífico pensar que la aplicación de las ciencias «ómicas» va a ser inmediata en todos los ámbitos, pero no es así, aunque existe gran esperanza de que lo sea en el futuro, y no muy lejano.

De todo el texto anterior se pueden deducir algunas limitaciones que con el tiempo esperamos que se consigan salvar y sugerencias que, debido a la acelerada y masiva irrupción que las «ómicas» están teniendo en la ciencia y la investigación, aún no ha dado tiempo a que se conviertan en realidades.

- 1°. Es evidente que todas las «ómicas» por sí solas pueden dar valiosa información, pero todas ellas son herramientas que deben incluirse en una visión más global de la enfermedad y de su tratamiento.
- 2°. Son altamente dependientes de la instrumentación, dependen sobremedida de la bioinformática, requieren una adecuada interpretación biológica de los datos y precisan de muestras biológicas de alta calidad.
- 3°. La búsqueda de marcadores y la validación de los mismos implica un coste elevado, tanto económico como humano. La Biotecnología nos ha abierto las puertas, pero pueden pasar años antes de poder llevar sus resultados a la praxis diaria, si no se demuestra que a la larga son coste-efectivas.
4. Actualmente, la falta de información en el personal sanitario y en los pacientes, es uno de las limitaciones para la aplicación de estas técnicas en la práctica clínica. Algo que es necesario abordar de forma inmediata por las Autoridades Sanitarias.
- 5°. Es necesario que se realice la integración de todas las ciencias «ómicas» en un campo de investigación multidisciplinar. Solo de esta manera se podrá llegar a comprender el mecanismo biológico del cuerpo humano y así abrirnos las puertas a nuestro último objetivo: la prevención de las enfermedades, o en el caso de enfermedades crónicas tener la llave de acceso para conocer el tratamiento adecuado que las mejore o cure.

Como conclusión final y desde el punto de vista sociológico, no nos olvidemos de que nuestra ciencia es para servir a la sociedad, me gustaría hacer referencia al Dr. Fernando Peláez que nos hace tomar conciencia de lo importante que es

la transferencia de conocimientos y el crecimiento de la ciencia en función de las posibilidades prácticas.

El Dr. Fernando Peláez, Director de Programas de Biotecnología del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), resaltó el beneficio que aporta la ciencia ómica (o la biología a gran escala) en el desarrollo de nuevos fármacos. *«Ante la crisis de la Industria Farmacéutica, ya que el aumento de inversión en I+D no se ha traducido en un mayor registro de nuevos medicamentos, las ciencias ómicas nos ofrecen nuevas posibilidades en la identificación y desarrollo de nuevos agentes farmacológicos; sin duda, aportan un valor añadido para mejorar la productividad de la Industria Farmacéutica»,* aseguró. *En el largo y costoso proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, las ciencias ómicas emergentes pueden ayudar tanto en sus fases iniciales (en la identificación de dianas y desarrollo de ensayos de screening) como en fases más avanzadas (la toxicogenómica en estudios de seguridad preclínicos, la proteómica/metabolómica en la búsqueda de biomarcadores o la Farmacogenómica en el diseño de ensayos clínicos con humanos).* Fernando Peláez; en este sentido, puntualizó que **«la identificación y validación de dianas terapéuticas puede ser la principal aportación de este tipo de ciencias, ya que disponiendo de «targets» adecuados y precoces es mucho más fácil, ágil y eficaz el proceso de desarrollo de nuevos y mejores fármacos».**

4. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Johannsen, Wilhelm Ludvig. Über Erbllichkeit in Populationen und reinen Linien. Eine Beitrag zur Beleuchtung schwebender Selektionsfragen [On heredity in pure lines and populations. A contribution to pending questions of selection]. Jena: Gustav Fischer, 1903.
- 2) Churchill, Frederick B. «William Johannsen and the Genotype Concept.» *Journal of the History of Biology*, 1974; (7) 5-30.
- 3) Hall, Brian K. «Unlocking the Black Box between Genotype and Phenotype: Cell Condensations as Morphogenetic (Modular) Units.» *Biology and Philosophy*, 2003; 18: 219-47.
- 4) Wanscher, Johan Henrik. «An Analysis of Wilhelm Johannsen's Genetical Term 'Genotype' 1909-26». *Hereditas*, 1975; 79: 1-4.
- 5) Bearn AG, Miller ED. Archibald Garrod and the development of the concept of inborn errors of metabolism. *Bull Hist Med*. 1979 Fall; 53 (3): 315-28.
- 6) Avery OT, Macleod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. Oswald Theodore Avery (1877-1955). *Clin Orthop Relat Res*. 2000 Oct; (379 Suppl): S3-8.
- 7) Hagemann R. [The Watson-Crick model of the DNA doublehelix. The history of the discovery and the role of the protein paradigm]. *Acta Hist Leopoldina*. 2007; (48): 113-58. German. PMID:18447191
- 8) Lander ES, Linton LM, Birren B et al. International Human Genome Sequencing Consortium Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409 6822): 860-921.
- 9) Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., Smith, H. O., Yandell, M., Evans, C. A., Holt, R. A., et al. The secuencia of the human genome . *Science*, 2001; 291: 1304-1351.
- 10) Istrail S, Sutton GG, et al. Whole-genome shotgun assembly and comparison of human genome assemblies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101 (7): 1916-21.

- 11) Bases de datos de ácidos nucleicos
EMBL (European Molecular Biology Laboratory). <http://www.ebi.ac.uk/embl/indes.html>
GenBank del NCBI (National Center of Biotechnology Information). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Entrez>
DDBJ (DNA DataBank of Japan) <http://www.ddbj.nig.ac.jp>
- 12) Curtis, H., Schnek, A. (2008). Curtis. Biología. Ed. Médica Panamericana.
- 13) Virgili, O., Vidal, J. (2006). Genoma Humano: Nuevos Avances en Investigación, Diagnóstico y Tratamiento. Edicions Universitat Barcelona.
- 14) Sinard JH. Practical Pathology Informatics. Demystifying informatics for the practicing anatomic pathologist, chap. Chapter 1. The Scope of Pathology Informatics. Springer, 2006:1-17.
- 15) Jagarlapudi SA, Kishan RV.. Database systems for knowledge-based discovery. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), 2009;575:159-172.
- 16) Biotic: Area de informática y salud pública. Instituto Carlos III- Proyecto Genoma Humano. Madrid. España 2014. <http://infobiochip.isciii.es>
- 17) López, E. (2012). Aspectos Moleculares Del Envejecimiento. 1ª Edición, México.
- 18) Pierce, B. (2009). Genética: Un Enfoque Conceptual. Ed. Médica Panamericana.
- 19) www.e-allscience.com/blogs/news/tagged/biologia-molecular
- 20) Genética, <http://www.unavarra.es/genmic/docbiomica/transcriptomica.pdf>
- 21) Ciencias ómicas. <http://cienciasomicas.wordpress.com/>
- 22). Cho WC. Contribution of oncoproteomics to cancer biomarker discovery. Mol Cancer. 2007; 6:1-13.
- 23). Kerschgens J, Egner-Kuhn T, Mermod N. Protein binding microarrays: probing disease markers at the interface of proteomics and genomics. Trends Mol Med. 2009; 15(8):352-358.
- 24) Murphy Mp, Levine H. Alzheimer's disease and the B-Amyloid Peptide. J. alzheimers dis, 2010; 19: 311-323
- 25) Bruna Gigante, Rona J. Strawbridge, [] and Ulf de Faire. Analysis of the Role of Interleukin 6 Receptor Haplotypes in the Regulation of Circulating Levels of Inflammatory Biomarkers and Risk of Coronary Heart Disease. PLoS One 2015; 10(3): e0119980
- 26). Barallobre-Barreiro J, Chung YL, Mayr M. Proteomics and metabolomics for mechanistic insights and biomarker discovery in cardiovascular disease. Rev Esp Cardiol. 2013;66(8): 657-61.
- 27) O'Donovan C¹, Apweiler R, Bairoch A. The human proteomics initiative (HPI). Trends Biotechnol. 2001 19(5): 178-81.
- 28) García Vallejo F. El Epigenoma humano: hacia una comprensión integral de la enfermedad. Iatreia Revista médica Universidad de Antioquia. ISSN 0121-0793/ISSN-e 2011-7965.

- 29) A. Gupta; M. Dwivedi; A. A. Mahdi; C. L. Khetrapal; M. Bhandari. Broad Identification of Bacterial Type in Urinary Tract Infection Using ¹H NMR Spectroscopy. *J. Proteome Res.* 2012; (11): 1844-1854.
- 30) G. J. Patti; O. Yanes; L. P. Shriver; J.-P. Courade; R. Tautenhahn; M. Manchester; G. Siuzdak, Metabolomics implicates altered sphingolipids in chronic pain of neuropathic origin. *Nat. Chem. Biol.* 2012; (8): 232-234.
- 31) O. Yanes; J. Clark; D. M. Wong; G. J. Patti; A. Sanchez- Ruiz; H. P. Benton; S. A. Trauger; C. Despons; S. Ding; G. Siuzdak. Metabolic oxidation regulates embryonic stem cell differentiation. *Nat. Chem. Biol.*, 2010, 6, 411-417.
- 32) Abu Bakar MH¹, Sarmidi MR, Cheng KK, Ali Khan A, Suan CL, Zaman Huri H, Yaakob H. Metabolomics – the complementary field in systems biology: a review on obesity and type 2 diabetes. *Mol Biosyst.* 2015 Apr 28. [Epub ahead of print].
- 33). Turnbaugh P. J, et al. The human microbiome project. *Nature.* 2007; (449):804-810.
- 34) DNA sequencing: bench to bedside and beyond Clyde A. Hutchison III, J. Craig Venter Institute, 9704 Medical Center Drive, Rockville, MD 20850, USA. 2007.
- 35) MetaHIT Consortium. MetaHIT draft bacterial genomes at the Sanger Institute. <http://www.sanger.ac.uk/resources/downloads/bacteria/metahit/>
- 36). Fanjul S. C. Domadores de microbios. *El País Semanal.* N° 1849. 2012.
- 37) Gupta S. S, et al. Metagenome of the gut of a malnourished child. *Gut Pathogens.* 2011; 3: 7.
- 38) Wilson M. *Microbial Inhabitants of Humans.* Cambridge University Press. 1^a ed. Reino Unido. 2005.
- 39) Bevins C. L, Saltzman N. H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nature Rev Microbiol.* 2011; (9): 356-368.
- 40) Qin J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464: 59-67.
- 41) Canny, GO, MacCormick, BA. Bacteria in the intestine, help full residents or enemies from within?. *Infect Immun.* 2008; 76: 3360-3373.
- 42) Hansen E. E, et al. Pan-genome of the dominant human gut-associated archaeon, *Methanobrevibacter smithii*, studied in twins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 4599-4606.
- 43) Kurokawa K, et al. Comparative metagenomics revealed commonly enriched gene sets in human gut microbiomes. *DNA Res.* 2007; 14: 169-181. [PubMed: 17916580].
- 44) Tap J, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental Microbiology.* 2009; 11: 2574-2584.
- 45). Arumugam M et al.*, Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011; 473 (7346): 174-180. doi: 10.1038/nature09944.

- 46) Holt RA, Warren R, Flibotte S, Missirlis PI, Smailus DE (2007) Rebuilding microbial genomes. *Bioessays*. 2007; 29: 580-590.
- 47) Willianson SJ, Rush DB, Yooseph S, Venter JC et al. The Sorcerer II Global Ocean Sampling . Expedition: Metagenomic Characterization of Viruses within Aquatic Microbial Samples. *PLoS ONE*. 2008; 3 (1): e1456.
- 48) Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Venter JC et al. *Science*. 2010; 329 (5987): 52-56.
- 49) Gibson DG¹, Benders GA, Axelrod KC, Zaveri J, Algire MA, Moodie M, Montague MG, Venter JC, Smith HO, Hutchison CA 3rd..One-step assembly in yeast of 25 overlapping DNA fragments to form a complete synthetic *Mycoplasma genitalium* genome.. *Proc Natl Acad*. 2008; 23; 105(51): 20404-9. doi: 10.1073/pnas.0811011106.
- 50) Snyder, L. H. Studies in human inheritance. IX. The inheritance of taste deficiency in man. *Ohio J. Sci*. 1932; 32: 436-440.
- 51).Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. *JAMA*. 1957; 165: 835-7.
- 52).Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348:529-37.
- 53) Tabarés B, Frías J. Farmacogenética: hacia una terapia personalizada más segura y eficiente. *Genoma y Medicina*. Spainfo SA; 2004. p. 55-80.
- 54) Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith LR. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet*. 1977; 2:584-6.
- 55) Tello ED. Actas Dermo-sifiliográficas [internet] 2006. Recuperado a partir de <http://www.actasdermo.org/es/farmacogenetica-i-concepto-historiaobjetivos/articulo/13095244/>.
- 56) Andrés Arribas I; Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Discurso leído en el Acto de su Recepción académica el día 23 de marzo de 2010.
- 57) Evans WE, Relling MW. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999; 286:487-91.
- 58) .Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001; 2: 9-39.
- 59) Food and Drug administration Genomics: genomics overview. Accessed at www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics, 2010.
- 60) Lazarou J, Pomeranz BH, Copey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *The journal of the American Medical Association*, 1998; 279:1200-1205.
- 61) Carrasco-Garrido R, de Andrés LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jimenez-Garcia R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalization in Spain (2001-2006). *BMC Health service Research*. 2010;13:10:287.

- 62) Sherry ST, Ward M, Sirotkin K. dbSNP-database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. *Genome Res* 1999;9:677-679.
- 63) Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, et al. dbSNP: theNCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res* 2001;29:308-311.
- 64) Weinshilboum RM, Wang L (2006). Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:223-245.
- 65) Brockmüller J, Tzvetkov MV (2008). Pharmacogenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64 (2): 133-57.
- 66) Rogausch A, Prause D, Schallenberg A, Brockmoller I, Himmel V. Patient's and Physician's perspectives on pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics*, 2006; 7:49-59.
- 67) Dalén P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0,1,2,3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:444-52.
- 68) Cortés A, Paré, L. Sedano L, del Río E, Baiget Bastús M. Utilidad del AmpliChip CYP450 para el genotipado del citocromo CYP2D6. *Química Clínica* 2007; 26 (5) 231-236.
- 69) Food and Drug Administration: FDA clears genetic lab test for warfarin sensitivity [press release]. September 17, 2007. Available at <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01701.htm>,
- 70) Oncotype DX® website (Genomic Health). Accessed 12-08-2011 [<http://www.oncotypedx.com/en-US/Colon.aspx>]
- 71) Gray RG, Quirke P, Handley K, Lopatin M, Magill L, Baehner FL, Beaumont C, Clark-Langone KM, Yoshizawa CN, Lee M, Watson D, Shak S, Kerr DJ. Validation Study of a Quantitative Multigene Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Assay for Assessment of Recurrence Risk in Patients With Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (35): 4611-4619. [<http://jco.ascopubs.org/content/early/2011/11/03/JCO.2010.32.8732.long>]
- 72) Multiple Oncotype DX® Presentations at the American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting Highlight Genomic Health's Leadership in Personalizing Breast, Prostate Cancer Care. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting,. McCormick Place in Chicago. 2015, May 29-June 2. <http://www.prnewswire.com/news-releases/oncotype-dx-presentations-at-asco-in-breast-and-prostate-cancer-reinforce-genomic-healths-leadership-in-optimizing-cancer-treatment-300090935.html>
- 73) Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701

screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568-79. doi: 10.1056/NEJMoa0706135.

- 74) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría. 13 de marzo de 2015
- 75) The SEARCH Collaborative Group at the Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, University of Oxford (UK). SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy – A Genomewide Study. *N Engl J Med* 2008; 359 (8): 789-799.
- 76) Hill C¹, Nicot P, Piette C, Le Gleut K, Durand G, Toussaint B. Estimating the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015; (5):543-7. doi: 10.1002/pds.3771.
- 77) Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM, Pharmacometabolomics: Implications for Clinical Pharmacology and Systems Pharmacology. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2014;95: (2): 154-167. doi:10.1038/clpt.2013.217.

Direcciones electrónicas

- GeneReviews; <http://www.geneclinics.org/>: recurso de información pública sobre genética médica (fenotipo, clasificación y genes de enfermedades genéticas).

- *Human Genome Variation Society*; <http://www.hgvs.org/mutnomen>: portal sobre la nomenclatura de las variaciones de la secuencia del genoma.

- *Nacional Center for Biotechnology Information*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>: portal de información en biología molecular; NCBI crea bases de datos públicas y desarrolla herramientas de análisis de datos genómicos. Difunde información biomédica e incluye un número amplio de bases de datos como PubMed relativo a bibliografía biomédica, genes, mapas genéticos, proteínas, estructuras moleculares, etc.

- *Online Mendelian Inheritance, OMIN* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>: catálogo sobre genes humanos y enfermedades genéticas desarrollado por Victor McKusick en la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, EE.UU. desde 1967.

- *The Human Gene Mutation Database HGMD'O*, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>: base de datos y registro de mutaciones génicas humanas gestionada en Cardiff, Reino Unido.

- *The Internacional HapMap Projec*, <http://www.hapmap.org/>: soporte electrónico del The International HapMap Project; Mapa de polimorfismos SNPs y haplotipos en cuatro poblaciones humanas, caucásica de origen europeo, africana y oriental (china y japonesa). Ayuda a los investigadores a encontrar genes asociados a enfermedades humanas y respuesta a fármacos.

- *Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels*», http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm

Portales informativos sobre enfermedades raras y asociaciones de enfermos y familiares, Federación Española de Enfermedades Raras: <http://www.enfermedades-raras.org/>, European Organisation of Rare Diseases <http://www.eurordis.org/>, Oficina Norteamericana de los National Health Institutes <http://rarediseases.info.nih.gov>.

