

MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN: EL RETO ACTUAL DE LA TERAPÉUTICA

POR LA ACADÉMICA DE NÚMERO ELECTA

ILMA. SRA. DRA. D^a. MARÍA LUISA BERNAL RUIZ

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 28 DE MAYO DE 2019

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
ACADEMICO DE NÚMERO Y VICEPRESIDENTE DE LA ACADEMIA

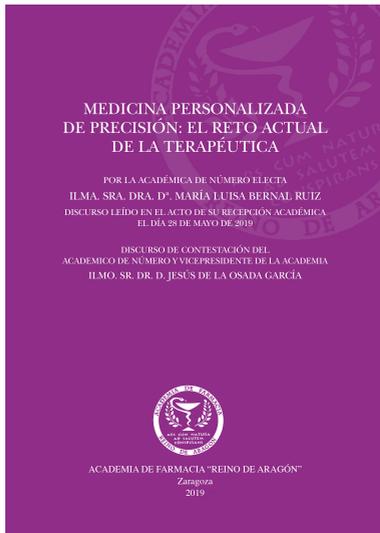
ILMO. SR. DR. D. JESÚS DE LA OSADA GARCÍA



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2019



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 1023-2019

Sumario

<i>Discurso de recepción académica</i>	
Dra. María Luisa Bernal Ruiz	5
AGRADECIMIENTOS	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. ¿QUÉ ES EXACTAMENTE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN (MPP)?	11
2.1. Iniciativas en Europa sobre la medicina personalizada de precisión.....	12
2.2. Iniciativas en España sobre la medicina personalizada de precisión.....	13
2.2.1. Iniciativas en las distintas Comunidades.....	14
2.3. Estrategia estatal de medicina personalizada de precisión en España...	16
3. HERRAMIENTAS ÚTILES EN EL DESARROLLO DE LA MPP.....	19
3.1. Farmacogenómica y Farmacogenética.....	20
3.1.1. Conceptos sobre Farmacogenómica	21
3.1.2. Test Farmacogenéticos aplicados en clínica y útiles en terapéutica.....	23
3.1.2.1. Enzimas del Citocromo P-450 y VKORC1	23
3.1.2.2. Tiopurina metil-transferasa (TPMT) y derivados de Tiopurinas.....	26
3.1.2.3. Dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPYD), Timidilato-sintasa (TS) y tratamiento con 5-FluoroUracilo (5-FU).....	27
3.1.2.4. Proteínas de transporte de fármacos	29
3.1.2.5. Receptores y otras moléculas.....	29
3.2. Metabolómica como base para el desarrollo de la Farmacometabolómica.....	32
3.3. Estudio metabolómico en voluntarios sometidos a estrés inducido....	33

3.4. Farmacometabolómica.....	37
3.4.1 «La Farmacogenómica informada por la Farmacometabolómica».....	39
3.4.1.1. Farmacogenómica informada por la Farmacometabolómica de antidepresivos.....	39
3.4.1.2. Farmacogenómica informada por la Farmacometabolómica de Aspirina.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	43
<i>Discurso de Contestación</i>	
Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García.....	49

Discurso de recepción académica

Dra. María Luisa Bernal Ruiz

Académica de número electa

AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón».
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 y de los académicos que la constituyen, a los cuales agradezco que hayan considerado que mi trayectoria académica era merecedora de esta distinción. Asimismo, deseo manifestar que supone para mí una enorme satisfacción personal formar parte de ella, al mismo tiempo que asumo la gran responsabilidad que representa.

Particularmente, deseo agradecer al profesor D. Jesús de la Osada, compañero y amigo, haber aceptado realizar la contestación, pero especialmente, por ser el primero que me propuso pertenecer a esta Academia para acompañarla en su labor continua. Le agradezco al Presidente D. Santiago Andrés su empeño entusiasta, pero también su insistencia y paciencia, particularmente conmigo, en la lucha por el crecimiento de la Academia, tanto en el número de miembros como en la calidad de la misma. A los que pertenecen a ella, los he ido conociendo paralelamente a su desarrollo y a todos ellos agradezco su amabilidad y disposición cada vez que hemos coincidido. También dar las gracias al Colegio de Farmacéuticos, y a su personal, cuyo trabajo es necesario para que este acto y todos lo que se realizan aquí se lleven a cabo.

Quisiera recordar aquí a nuestros compañeros los profesores Dra. D^a Anabel Alcalde y Dr. D. Manolo López. Por mi condición universitaria mi relación con ellos era frecuente pero aumentó todavía más cuando llegué a la Academia. Anabel, fue quien realizó el discurso de presentación cuando fui nombrada académica correspondiente. Nunca olvidaré la energía y el entusiasmo al presentarme y dirigirme sus amables palabras. Gracias, Anabel, y también gracias, Manolo. En esos

momentos, nuestro ex- Presidente agradeció y elogió mi trabajo, animándome a continuar y desarrollar lo que estaba haciendo. Bien, aquí estoy, siguiendo sus consejos. Por las veces que los nombramos, todos sabemos que fueron y siguen siendo, fuente de inspiración y empuje para la labor que tenemos que realizar en la Academia. Los echamos de menos, pero siempre estarán entre nosotros.

La presentación de este discurso refleja parte del trabajo realizado durante algunos años de mi vida universitaria, por lo que agradezco a mis compañeros de la Universidad, del Departamento de Farmacología y también a los de Fisiología su amistad y su apoyo siempre que lo he requerido. También a todos los que participan conmigo en los trabajos de investigación que desarrollamos, por su compañerismo y entrega para que sigan adelante, y especialmente a la «savía nueva» que empuja y renueva nuestra ilusión por el trabajo y la investigación.

Quiero, asimismo dar las gracias a mis amigos, los que han venido y los que no, por estar cerca cuando los he necesitado dando fe de lo que, realmente, significa la palabra amistad.

Y por último, a mi familia, que representa la base de lo que es ciertamente mi vida. Mis primos y tíos que han venido a oírme en este discurso y que se alegran de mis progresos en la vida. A mis hermanos por el cariño y ese apoyo incondicional que nunca es necesario pedir, lo mismo que a mis cuñadas. También a mis sobrinos que con su fresca y sana alegría siempre transmiten un soplo de confianza y esperanza restándole importancia a los problemas. Y, por supuesto a mi madre, el bastión de la familia cuyo amor, comprensión y dedicación son parte de lo que yo he conseguido. Por último, recordar a mi padre, que aunque ya no está aquí, está a nuestro lado, contento de haber luchado por nosotros y orgulloso de ver hasta donde he llegado.

A todos ustedes, muchas gracias por venir y por escucharme.

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años hemos asistido a una revolución en la investigación biomédica que nos ha capacitado para pasar de estudiar genes únicos, transcritos de RNA mensajero, proteínas o metabolitos a estudiar genomas, transcriptomas, proteomas o metabolomas enteros. Paralelamente a estos cambios, en Farmacología molecular se han producido importantes avances terapéuticos con el desarrollo de fármacos más específicos para algunos tipos de patologías. Especialmente en Farmacogenómica, cuyo desarrollo y aplicación en clínica han permitido un tratamiento personalizado en algunos tipos de enfermedades.

Sin embargo, el principal desafío aún no se ha conseguido vencer. Muchos pacientes siguen sin responder bien a los medicamentos y/o sufren reacciones adversas, necesitando por tanto, mejorar su tratamiento. Por ej. antidepresivos, estatinas, antiagregantes y antihipertensivos son medicamentos ampliamente utilizados por su eficacia, pero cuya administración conlleva efectos colaterales y efectos adversos en mayor número de pacientes del deseado (1). Por ello, la investigación actual, aprovechando el gran paso dado con el desciframiento del genoma humano y el gran desarrollo de la biología molecular se dirige a buscar moléculas o biomarcadores validados que permitan seleccionar fármacos con mayor eficacia que los actuales para tratar estas enfermedades de forma individual.

Las enfermedades humanas expresan gran heterogeneidad fenotípica sugiriendo que estos trastornos no son condiciones unitarias sino una colección de caracteres que aún no están definidos. Esta variabilidad, unida a las diferencias intrínsecas propias de la farmacología hace que sea difícil predecir cómo un paciente va a responder de forma individual a un tratamiento seleccionado. Por tanto, el desarrollo de una medicina personalizada que se acerque con más certeza al medicamento necesario para cada enfermedad y que además tenga en cuenta las características del paciente es cada vez más imprescindible.

Se han estado utilizando varios términos para denominar a este tipo de medicina: medicina personalizada, medicina ó tratamiento individualizado, medicina de precisión, medicina predictiva, etc. En Estados Unidos se utilizaba con más frecuencia el término de Medicina de Precisión, mientras que en Europa recibía el nombre de Medicina Personalizada. Realmente la distinción entre los dos con-

ceptos no está muy clara y las diferencias que los separan son muy sutiles, hasta el punto de que, actualmente, se tiende a unirlos o más bien a plantearlos como una evolución desde la Medicina Personalizada hacia la Medicina de Precisión, integrándolos en uno sólo: Medicina Personalizada de Precisión (MPP) (2).

Son muchas las iniciativas que se están desarrollando desde este punto de vista. En 2016, la Casa Blanca anunció la Iniciativa de la Medicina de Precisión (PMI: Precision Medicine Initiative) (<https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>) llamando a la comunidad científica a participar en un proyecto donde se tenía que buscar la tecnología y las disciplinas más adecuadas para permitir el mayor nivel de eficacia en el desarrollo de esta Iniciativa. Para ello disponían de una cohorte de un millón de personas y 223 millones de dólares de financiación. Su principal objetivo era implantar en la Medicina Asistencial la Medicina de Precisión, con la intención de desarrollar una Medicina Preventiva que tenga en cuenta la variabilidad de los genes, la composición del microbioma, los factores ambientales, el estilo de vida y la dieta.

Resalta como uno de los puntos más importantes en esta iniciativa el desarrollo de una Medicina de Prevención. Actualmente, la medicina convencional identifica una enfermedad cuando los síntomas se manifiestan, de tal forma que una persona no se siente enferma, aunque tenga una enfermedad que pueda estar afectándole, hasta que nota síntomas que le alertan de que algo puede estar ocurriendo. Es decir, aunque parezca que estamos sanos no lo estamos porque la enfermedad se está gestando sin tener conciencia de ello.

El 89% de las enfermedades que presentan morbi-mortalidad en los países desarrollados están relacionadas con problemas de cáncer, cerebro y corazón.

Ejemplos de ello son los casos del alzhéimer y el párkinson. «Cuando aparece un trastorno de memoria en el alzhéimer o un trastorno motor en el parkinson son tantos miles de millones de neuronas las que han muerto que ningún medicamento va a resolver el problema por eficaz que sea. No va a resucitar las neuronas muertas. Para ser eficaz en la lucha contra este tipo de enfermedades hay que intervenir muchos años antes» (3).

Actualmente, gracias al conocimiento del genoma humano y el gran desarrollo biológico y tecnológico presente en la sociedad, poseemos las herramientas necesarias para estudiar e investigar cómo podemos prevenir las enfermedades, y así, aplicando la profilaxis adecuada podemos conseguir que no se produzcan o si lo hacen, sean más fácilmente abordables mediante tratamientos más adecuados y personalizados.

La comunidad científica es consciente de ello y no solo EE.UU. ha lanzado iniciativas sobre la MPP, también se han desarrollado en otros lugares como Japón y la Comunidad Europea. Países como Inglaterra, Suecia, Francia, o Alemania entre otros, han presentado proyectos similares, para implementar estrategias y planes a nivel nacional que impulsen el desarrollo de este tipo de Medicina.

2. ¿QUÉ ES EXACTAMENTE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN (MPP)?

De acuerdo con el Consejo Nacional de Investigación de Estados Unidos (United States National Research Council) (4) se puede definir como «la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente».

Pero desde un punto de vista más amplio también se puede definir como «la identificación y aplicación de la estrategia terapéutica, diagnóstica y preventiva más eficaz para cada paciente».

Aún así, sería preciso aclarar que «esto no significa la creación de fármacos o recursos únicos para cada paciente, sino la capacidad de identificar grupos o subgrupos de población con características comunes frente a una enfermedad, ya sea en su biología, pronóstico o en su respuesta al tratamiento». De esta forma se conseguiría que las intervenciones preventivas o terapéuticas se concentraran con más exactitud sólo en los individuos que se vayan a beneficiar de ellas, y se evitarían los problemas que resultarían de aplicarlas en el resto de la población donde podrían llegar a ser hasta perjudiciales.

Esta forma de intervención se percibe como un nuevo paradigma, que representa un cambio relevante respecto a cómo se ha ejercido el cuidado de la salud hasta ahora y que dará como resultado una serie de beneficios en los pacientes y en el sistema sanitario.

Estos beneficios se pueden enumerar en:

1. Centrar el énfasis de la medicina en la prevención, más que en la evolución de la enfermedad.
2. Dirigir el tratamiento hacia un objetivo diana y reducir la prescripción ensayo-error.
3. Reducir los efectos adversos de los fármacos.
4. Revelar usos adicionales de los medicamentos.
5. Incrementar la adherencia de los pacientes al tratamiento.
6. Reducir los procedimientos invasivos de alto riesgo.
7. Ayudar al control del coste del sistema de salud.

En definitiva, el cuidado de la salud personalizada tiene la capacidad de detectar el principio de la enfermedad y sus primeros estadios, anticipar la progresión del daño, encontrar el tratamiento más adecuado y al mismo tiempo, aumentar la eficiencia del sistema de salud mejorando la calidad y accesibilidad al mismo. Supone, por tanto, una herramienta para mejorar la eficacia, evitar efectos secundarios y racionalizar el gasto en el Sistema de Salud (5).

No obstante, todo esto no será posible si no se produce la integración de los datos provenientes de la información clínica, de los hábitos de estilo de vida y del ambiente social con los generados por las diferentes fuentes que componen la base de la Medicina Personalizada (Farmacogenómica, ciencias ómicas, tecnología de imagen, etc.). Este es uno de los principales desafíos a los que se enfrenta la MPP y al cual hay que añadir, además, el registro y análisis de todos estos datos. Es necesaria la implantación de Registros de Salud Electrónicos que serán los repositorios del almacenamiento y organización de los datos, obtenidos de los resultados provenientes de las pruebas y determinaciones que se les haga a los pacientes y de las características genéticas y «ambientales» que los definan. De hecho, los Centros Nacionales de Informática se están consolidando, actualmente, como la herramienta necesaria para responder a las necesidades relacionadas con el almacenaje, procesamiento y uso del gran volumen de datos generados. Diferentes estrategias han mostrado la necesidad de unir los estudios de fármacos y biomarcadores con el análisis de datos a gran escala (Big Data) para generar nuevo conocimiento (6).

Concretamente, el 20 de febrero pasado se realizó una reunión Internacional sobre Investigación Traslacional y Medicina de Precisión centrada en el Big data, la integración de los datos ómicos, los de imagen y los datos clínicos. Una de las propuestas surgidas de la reunión refleja la necesidad de «adoptar parámetros objetivos para acomodar los datos ómicos, junto a algoritmos específicos y nuevas aplicaciones digitales, con el fin de refinar los diagnósticos, retratar las comorbilidades asociadas a las patologías principales y poder anticipar las intervenciones sanitarias». (7). Se animaba a que todos los hospitales dispusiesen de información ómica para integrarla en una misma plataforma común y manejar, de esta forma, datos más fiables y estandarizados.

2.1. INICIATIVAS EN EUROPA SOBRE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

La Comisión Europea, al igual que en Estados Unidos, mediante varias instituciones y consorcios ha estado trabajando en la búsqueda de estrategias y políticas comunes para establecer recomendaciones necesarias que contribuyan al posicionamiento de la Medicina Genómica, o Personalizada de Precisión a nivel Europeo.

Entre ellas **La Medicina Personalizada para la Alianza Europea** (EAMP: European Alliance for Personalised Medicine) centrada principalmente en las enfermedades crónicas y el **Proyecto PERMED** (consorcio compuesto por 27 socios) que tiene como objetivo «desarrollar recomendaciones para fomentar la implementación de la medicina personalizada en relación a los hallazgos de investigación, el

potencial presente y futuro de los sistemas de salud y por supuesto, el beneficio que puede acarrear a los ciudadanos».

La tabla 1 muestra las iniciativas que, además de EE.UU., también han establecido algunos países Europeos (6) y cuyo desarrollo no se puede plasmar aquí por la extensión adicional que supondría para este discurso, pero sí voy a comentar algunas de las iniciativas que se están llevando a cabo en nuestro país.

International initiatives analysis	
Country	Plan or Strategy analysed
United States	The Precision Medicine Initiative (PMI).
United States	Personalised Medicine Coalition (PMC).
United Kingdom	
England	Personalised Medicine Strategy.
Scotland	Scotland's Precision Medicine.
Germany	Personalised Medicine Action Plan.
France	France Médecine Génomique 2025.
Finland	Finland's Genome Strategy.
Estonia	Estonian Genome Project.

Tabla 1. Iniciativas de los distintos países de la Comunidad Europea sobre Medicina Personalizada de Precisión.

2.2. INICIATIVAS EN ESPAÑA SOBRE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

Tres de las iniciativas desarrolladas en España a nivel nacional son:

— **La Red de Excelencia en Investigación e Innovación en Exosomas (Rediex)**

En 2016 diez centros españoles que estudiaban los exosomas crearon REDIEX, iniciativa financiada por el Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) para promover la Medicina Personalizada en España y fomentar la colaboración científica. Tiene como objetivo desarrollar nuevas estrategias terapéuticas en cáncer y enfermedades parasitarias. Centrándose en desarrollar y unificar la metodología y acelerar la identificación y desarrollo de biomarcadores no invasivos, además de buscar nuevas estrategias de control alternativo para este tipo de enfermedades. <http://rediex.org/>.

— **El Proyecto Elixir**

Elixir es la infraestructura más amplia sobre datos de las Ciencias de la Vida desarrollada en Europa. Su propuesta es controlar, usar y divulgar la amplia can-

tividad de información que genera hoy la investigación biomédica actual. España empezó a tomar parte de esta infraestructura en 2015 y el Instituto de Salud Carlos III es el organismo que representa a España en Elixir y quien coordina a las instituciones científicas españolas integradas en el Instituto Nacional de Bioinformática (INB), que actúa como nodo científico español.

Estas instituciones son: el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), el Centro de Regulación Genómica (CRG) —que incluye al Centro Nacional de Análisis Genómico—, la Universidad Pompeu Fabra, el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB) y el Centro Nacional de Supercomputación de Barcelona. <https://www.elixir-europe.org/>.

— El Proyecto del Genoma de la Leucemia Linfocítica Crónica (Chronic Lymphocytic Leukaemia Genome Project)

El Consorcio Internacional para estudiar el genoma del cáncer (ICGC: International Cancer Genome Consortium) se creó con la idea de coordinar esfuerzos y compartir conocimientos para avanzar de forma más rápida y eficaz. Su objetivo es crear un catálogo completo de las alteraciones genéticas en los cincuenta cánceres más comunes en la población. Además del compromiso de proporcionar a la Comunidad Científica libre acceso a los datos que se generen, con la idea de acelerar la búsqueda de herramientas de diagnóstico y desarrollar nuevos fármacos para su aplicación en la práctica clínica. España fue uno de los 8 países pioneros del consorcio que obtuvo financiación para llevar a cabo el proyecto sobre el genoma de la leucemia linfocítica crónica (CLL). <http://www.icgc.org>. <http://cancergenome.nih.gov>.

2.2.1. Iniciativas en las distintas Comunidades

En relación con las distintas comunidades se han dado diversas iniciativas en Cataluña, Andalucía, Galicia, Castilla y León, Valencia o Extremadura (6). Algunas, centradas en su mayor parte en Medicina Genómica como Galicia que reconoce a la genómica como una fuerza de cambio en las posibilidades de personalización de los tratamientos y tiene un alto grado de desarrollo en la aplicación de la MPP, o Cataluña mediante la preparación en 2015 de un «Libro en blanco sobre la Medicina Genómica en Cataluña», un plan integral sobre la misma y pruebas piloto para evaluar la eficacia de estrategias basadas en datos genómicos.

Otras, dirigidas hacia la Medicina de Precisión como en Andalucía donde ésta supone una de las prioridades en las principales estrategias de investigación y salud, que incluyen: el Plan Genético de Andalucía, el Plan de Terapias Avanzadas y el Plan de Innovación, Desarrollo e Investigación de Andalucía (PAID 2020).

También Valencia considera la Medicina de Precisión como una de las estrategias fundamentales para el futuro del Sistema de Salud Valenciano. Enfoca sus esfuerzos en invertir en la producción de datos ómicos, y generar bases de datos que los incluyan junto con los datos de imagen e información de consultas directas de los pacientes, así como procurar el almacenaje e interpretación de estos datos.

Otras comunidades como Madrid y Canarias orientan su esfuerzo a mejorar la interoperabilidad de la Historia Clínica Electrónica (HCE) en los distintos servicios sanitarios de su propia comunidad. Confiando en que la armonización de las HCE permitirá en un futuro facilitar la explotación de los datos de interés en el contexto de la MPP (6).

Por último la Comunidad de Extremadura trabaja en el proyecto MEDEA (2014-2020), uno de los más interesantes en lo referente a este discurso. Considera que la Medicina de Precisión es una prioridad en salud y fundamental para conseguir un mejor diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, y resalta la utilidad de la genética, farmacogenómica, farmacovigilancia y tecnologías ómicas como herramientas básicas para llevarlo a cabo. <http://www.proyectomedea.org/>.

Su objetivo es, «generar un Módulo de Prescripción Farmacológica en el Servicio Extremeño de Salud» mediante «la implementación clínica de la Medicina Personalizada de Precisión en los servicios de salud y en la investigación clínica para mejorar la prescripción e incrementar la eficacia de los ensayos clínicos».

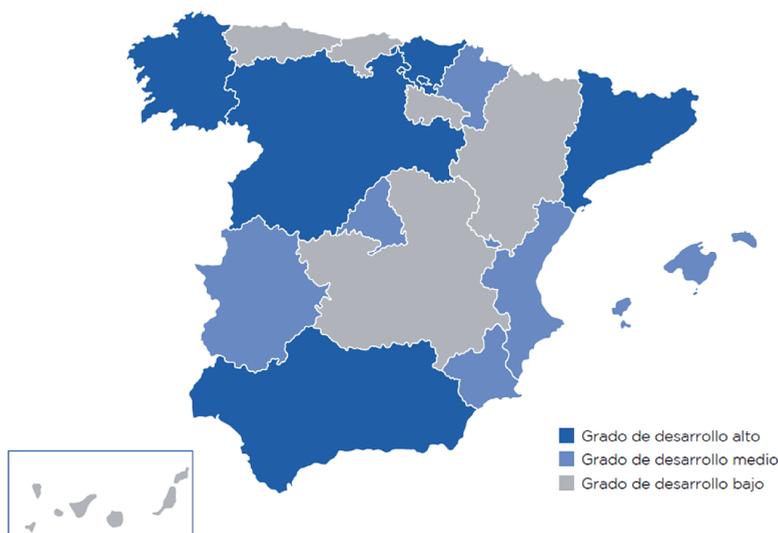
Esto implica dos hechos fundamentales: en primer lugar, la implementación en la práctica clínica mediante la integración de los datos obtenidos de análisis farmacogenómicos y de otras ciencias ómicas con los basados en antecedentes personales, familiares y otros condicionantes fisiológicos de respuesta al tratamiento, supondría guiar la selección del medicamento más adecuado para cada paciente, y en segundo lugar, utilizar la Farmacogenómica en la investigación clínica y en los ensayos clínicos para identificar grupos de población que responden de forma distinta al tratamiento, supondría generar información relevante; primero, en el proceso de evaluación y aprobación sanitaria y segundo y más importante; serviría para definir con mayor precisión los pacientes a tratar, tras la salida del fármaco al mercado. Esta información podría utilizarse para desarrollar un test farmacogenético asociado al medicamento cuyo uso se recomiende o se obligue, si es el caso, en la ficha técnica. Un hecho, por cierto, que la industria farmacéutica está asumiendo actualmente para mejorar los perfiles de eficacia y seguridad de los nuevos tratamiento.

El proyecto contempla asimismo, que los resultados obtenidos sobre el genotipo de cada paciente se incorporen a su registro de salud para que el médico tenga más información a la hora de diagnosticar o de administrar un tratamiento, con el fin de mejorar la eficacia y reducir el riesgo de reacciones adversas. Y también, la posibilidad de que los resultados de análisis genéticos preliminares puedan incluirse en una tarjeta sanitaria para guiar al médico a la hora de prescribir.

Además, se pretende que este nuevo sistema contribuya a seleccionar de manera más eficiente pacientes y voluntarios susceptibles de participar en proyectos del ámbito de la investigación clínica (8).

Como se puede deducir de las iniciativas mencionadas, en diferentes partes de nuestro país existe el empeño de llevar a cabo la MPP, pero son las personas que las han propuesto las que, no solo creen en ellas sino que tienen un ferviente interés en que España avance en su desarrollo y pueda llegar a implementarse en la clínica, al mismo ritmo que Europa o EE. UU. Por ello y para analizar realmente

cual es la situación global en nuestro país, se ha llevado a cabo un trabajo cuyos resultados salieron a la luz el pasado mes de febrero en un documento titulado: «Medicina Personalizada: Mapa de Comunidades» que incluye, como el título indica, diferentes mapas que muestran cómo se está trabajando en las diferentes comunidades autónomas (CC. AA.) para implantar la MPP en el entorno sanitario, empleando, como punto de partida, los elementos clave que tienen en común las principales estrategias de éxito internacionales (8).



*Figura 1. Mapa de comunidades.
Grado de desarrollo de implantación de la Medicina Personalizada de Precisión.*

Tal y como el mapa señala (figura 1), en Aragón, concretamente, no hay nada o casi nada al respecto, pero afortunadamente ya se está trabajando en ello y se cuenta con el apoyo por parte de las Instituciones Sanitarias.

2.3. ESTRATEGIA ESTATAL DE MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN EN ESPAÑA

A pesar de las iniciativas existentes en las distintas comunidades cada una avanza a su propio ritmo y en función de sus peculiaridades. Por ello, hace unos pocos años se empezó a elaborar un documento de «Propuesta de recomendaciones para la elaboración de una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión en España» (6). Este documento fue realizado por un grupo multidisciplinar de expertos y apoyado por La Fundación Instituto Roche y el aval de diez sociedades científicas. Se pretendía que sirviera de «punto de partida para ver por dónde avanzar hacia algo que ya es una realidad y que hay que impulsar para evolucionar en salud, la MPP».

Tras analizar las recomendaciones y estrategias internacionales el grupo de trabajo distinguió seis ámbitos de actuación sobre los que identificar necesidades a la hora de implantar esta estrategia: la regulación, seguridad y gobierno; la formación y la comunicación; la traslación al modelo asistencial; la cohesión y cooperación; las tecnologías de la información y la comunicación, y la investigación e innovación.

Quiero destacar las propuestas y recomendaciones del área «formación y comunicación» donde se incide, como el texto refiere, en:

- Reforzar el contenido en farmacogenómica, farmacogenética y otras ciencias ómicas en los cursos y grados relacionados con las ciencias de la Salud.
- Aumentar la oferta de programas de masters y especialidad en PPM a los posgraduados con un enfoque multidisciplinar.
- Promover la implicación de sociedades científicas en la formación regular de los post-graduados en PPM.
- Promover la organización de fórums y la publicación del contenido de acceso libre que hace posible publicitar el concepto de PPM e incrementar la concienciación de la sociedad sobre ello.
- Promover la certificación oficial de especialistas en bioinformática, que aseguren la incorporación estable de estos profesionales en el sistema nacional de salud.

El documento, que incluye 56 recomendaciones en total, fue presentado en 2017 al Ministerio de Sanidad para solicitar la financiación necesaria y su objetivo principal se basa en «mejorar los resultados clínicos, la calidad y la cantidad de vida de los pacientes y racionalizar el gasto sanitario, así como posicionar a España a la vanguardia de la medicina del futuro».

Como contestación a esta propuesta el 21 de septiembre de 2017 se creó en el senado *«La Ponencia de Estudio sobre Genómica»*, con el fin de recibir las comparecencias y aportaciones de expertos de reconocido prestigio para la elaboración de una Estrategia en Medicina Genómica y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud y para definir las propuestas regulatorias, organizativas y de cualquier otra naturaleza que permitan una respuesta eficaz, ética y equitativa ante los desafíos sociales y sanitarios de la genómica.

La Ponencia celebró un total de diecinueve sesiones a las que comparecieron 56 expertos representantes de distintos sectores (hospitales, investigadores, sociedades médicas, universidades, laboratorios, asociaciones de pacientes, juristas, etc.). La última de ellas se celebró el 15 de enero de 2019 y en ella se aprobaron, por unanimidad de todos los Grupos Parlamentarios hasta trece Conclusiones y Recomendaciones en relación con la incorporación de la Medicina Genómica al Sistema Nacional de Salud. Siendo la primera de ellas el considerar necesaria la elaboración de una Estrategia en Medicina Genómica, Personalizada y de Precisión para el Sistema Nacional de Salud, que posicione a España en la vanguardia de la sanidad, con planes y objetivos a corto, medio y largo plazo para los próximos diez años (9).

Es obvio que todas las estrategias de la MPP deben de considerar al paciente como el eje principal y deben de fomentar la investigación e innovación que permita la generación de nuevos avances. Entre ellos, y como principal, la aplicación de la MPP en la práctica clínica normal, «mejorando los resultados de salud, y esta-

bleciendo un marco real de transparencia que garantice la igualdad y el acceso». Esto conlleva la implicación de todos los agentes del sector en el desarrollo de la estrategia, desde los profesionales de sistema Nacional de Salud e investigadores, a otros líderes expertos en diferentes áreas de conocimiento, sin olvidar la industria y, por supuesto, el sector del cuidado de la salud.

Aunque en el texto se ha explicado varias veces en qué consiste la Medicina Personalizada es interesante plasmar la definición, desde mi punto de vista más precisa y clarificadora, que refiere el documento.

«La Medicina Personalizada se entiende como la identificación y aplicación del abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico más efectivos para cada paciente, utilizando como herramienta la medicina de precisión, que adapta el tratamiento médico a las características individuales de cada enfermo» (6).

Es decir, es importante abordar la prevención o el diagnóstico, pero adaptar el tratamiento es uno de los pilares fundamentales para el buen desarrollo de la MPP y, resulta lógico pensar que los farmacéuticos y farmacólogos tenemos una responsabilidad ante este reto y que, aunque otros profesionales sanitarios también sean partícipes de él, parece más propio que nos concierne a nosotros el desarrollarlo.

3. HERRAMIENTAS ÚTILES EN EL DESARROLLO DE LA MPP

Para que esta parte de la MPP se lleve a cabo con la mayor diligencia posible, necesitamos utilizar todas las herramientas que tenemos a nuestro alcance. En este momento, además de las habituales en la práctica clínica, el desarrollo de la biología molecular y la tecnología nos ha proporcionado las derivadas de las Ciencias Ómicas, como transcriptómica (estudio del ARN y la expresión del gen), proteómica (estudio de las proteínas), metagenómica (estudio de los microorganismos de una entidad), epigenómica (estudio de la influencia de factores ambientales en la expresión del genoma), metabolómica (estudio de los metabolitos como productos últimos de los procesos biológicos), etc., y la fundamental, en el caso que nos ocupa, la **Farmacogenómica** que relaciona el genotipo con la respuesta al tratamiento y las condiciones ambientales, pero también la **Farmacometabolómica** que nos brinda una realidad objetiva sobre el fenotipo de los individuos. Al fin y al cabo nuestro fenotipo define realmente nuestras necesidades, ya que, como todos sabemos, la información que nuestro genotipo codifica puede variar en función de las condiciones ambientales y no manifestarse tal y como determina su lectura.

De hecho, tres de las principales materias de investigación a desarrollar entre las ocho que presentó el programa promovido por el Presidente Obama (2) fueron:

- 1.– *Descubrir factores de riesgo para enfermedades.*
- 2.– *Farmacogenómica.*
- 3.– *Descubrir biomarcadores para enfermedades* <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine>

Tanto la Farmacogenómica como la Farmacometabolómica van a ayudar a descubrir esos biomarcadores que nos ayudarán a mejorar el tratamiento, pero que también podrían, en algunos casos, indicarnos el riesgo de enfermedad ayudando al diagnóstico y la prevención. Debido a su directa relación con la Farmacología y los medicamentos son las dos aproximaciones a las que me referiré a continuación.

3.1. FARMACOGENÓMICA Y FARMACOGENÉTICA

El principal objetivo de la Implantación de la MPP es que llegue a la práctica clínica de una manera ordenada garantizando la calidad, igualdad y sostenibilidad de nuestro sistema de salud.

Los análisis basados en Farmacogenómica que ya se realizan en algunos hospitales o instituciones sanitarias de nuestro país están ayudando a que esto se cumpla. Existen trabajos publicados tanto a nivel nacional (10, 11) como internacional, donde se demuestra la disminución de reacciones adversas en los pacientes (12-14) y la reducción de costes para el Sistema sanitario (15, 16) tras la prescripción de tratamientos, teniendo en cuenta los datos farmacogenómicos.

Las agencias internacionales como la Agencia del Gobierno de Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos y medicamentos (FDA) y la Agencia de Medicamentos Europea (EMA), ya incluyen en los prospectos de los medicamentos información genética con datos suficientes para guiar las decisiones en el tratamiento (17). Las dos instituciones elaboran tablas de fármacos cuyo efecto terapéutico puede ser afectado por la influencia genética, actualizándolas cuando es necesario. Además de ello, han surgido y están surgiendo nuevos Consorcios en Farmacogenética que elaboran Guías Clínicas Farmacogenómicas. Actualmente, el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC) junto a la red de investigación Farmacogenómica (PGRN) persiguen como objetivo generar guías que faciliten la interpretación de las pruebas farmacogenómicas de laboratorio y así proporcionar ayuda al médico en la prescripción de medicamentos (18,19). Actualmente, este consorcio ha desarrollado hasta 47 guías, divulgadas en el sitio web de PharmGKB (20). <https://www.pharmgkb.org/page/cpic>.

Las guías proporcionan información sobre las variantes genéticas que se deberían estudiar antes de prescribir un tratamiento e informan de la obligación, recomendación o simplemente información a la hora de realizar estos análisis.

En la tabla 2 se muestran algunos de los fármacos que son afectados por las variantes genéticas y las recomendaciones de la FDA en la práctica clínica (21). Hasta ahora, el número de principios activos sobre los que la FDA obliga a poner la información en la ficha técnica supera la centena. El término de «recomendable» indica que el médico ha de advertir al paciente que sería conveniente hacerse el test genético. En otros casos es «obligado» y en otros es sólo «información», pero que es importante tener en cuenta.

Muchos de estos test genéticos se están realizando antes de administrar el tratamiento a los pacientes y varios de ellos son los que comentaré un poco más adelante, ya que previamente me gustaría explicar de forma breve los conceptos necesarios para que la comprensión de estos ejemplos sea más factible.

Biomarcador farmacogenético	Fármaco	Enfermedad	Clasificación por la FDA	Ficha técnica de la EMA	Objetivo del genotipado
Expresión de <i>CCR5</i>	Maraviroc	Infección VIH	O	SÍ	M
Expresión <i>c-KIT</i>	Imatinib	Tumor estromal gastrointestinal	O	SÍ	M
<i>CYP2C9</i> , <i>VKORC1</i>	Warfarina	Tromboembolismo	R	NO	R
Deficiencia de <i>DPD</i>	Capecitabina 5-FU	Cáncer colorrectal	O	SÍ	R
Expresión <i>EGFR</i>	Erlotinib	Cáncer de pulmón de célula no pequeña	I	SÍ	M
Expresión <i>EGFR</i> más mutaciones en k-ras	Cetuximab panitumumab	Cáncer colorrectal	O	SÍ	M
Deficiencia <i>G6PDH</i>	Rasburicasa	Hiperuricemia	R	SÍ	R
Sobreexpresión <i>HER2</i>	Trastuzumab	Cáncer de mama	O	SÍ	M
<i>HLA-B*1502</i>	Carbamazepina fenitoína	Epilepsia	R	NO	R
<i>HLA-B*5701</i>	Abacavir	Infección por VIH	R	SÍ	R
Cromosoma Ph+	Dasatinib Imatinib	Leucemia linfoblástica aguda	O	SÍ	M
<i>TPMT</i>	Azatioprina mercaptopurina	Leucemia linfoblástica aguda	R	SÍ	R
<i>UGT1A1</i>	Irinotecam	Cáncer de colon	R	NO	R

Tabla 2: Ejemplo de algunos biomarcadores farmacogenómicos validados clínicamente y nivel de recomendación para fármacos relacionados en el contexto de las fichas técnicas de fármacos aprobados por la FDA. Modificado de la FDA²² y Bakhouché y Slanar²³.

3.1.1. Conceptos sobre Farmacogenómica

En primer lugar es importante aclarar las ligeras diferencias que existen entre los conceptos de Farmacogenómica y Farmacogenética, los dos términos se utilizan, a veces, indistintamente, pero realmente existen connotaciones que los separan.

La Farmacogenética estudia la influencia de los genes en la respuesta de cada individuo a los fármacos. Es decir, se refiere siempre a un individuo o grupo de individuos que ante un tratamiento pueden responder de forma distinta a como lo hace el resto. La Farmacogenómica en cambio, debe de contemplarse en un sentido más amplio y bidireccional, estudia la influencia del genotipo pero también de otros factores ambientales que pueden influir en la relación gen-fármaco

encaminada, principalmente, a buscar dianas terapéuticas (o biomarcadores) con el fin de desarrollar nuevos medicamentos dirigidos a ellas.

Por otra parte, las variaciones que se producen en los genes dan lugar al llamado «polimorfismo genético» el cual existe en una población cuando al menos el 1% de los individuos que la componen presenta una variación genética en su ADN distinta al resto de la población. Estos polimorfismos genéticos pueden ser un simple cambio de base (SNP: polimorfismo de nucleótido simple) en algunos de los alelos del gen, deleciones o inserciones de esas bases, o incluso multiplicación de la secuencia del gen que codifica las distintas moléculas o proteínas. Son los responsables de que la población quede dividida en distintos grupos en función de cómo influyen en la respuesta al tratamiento. La biotransformación o metabolismo de los fármacos ha sido el proceso donde mejor se ha estudiado la acción de los polimorfismos y la figura 2 muestra la división de la población caucásica en función de las variantes genéticas que determinan la codificación, y por tanto, la expresión, de la enzima metabólica CYP2D6. Ejemplo que sirve para entender cómo se forman estos sub-grupos en la población.

En general, se considera que la mayor parte de la población que responde al tratamiento (tras la administración de la dosis establecida) presenta un genotipo puro o salvaje y la proteína o enzima que ese gen codifica tendrá una actividad normal (individuos metabolizadores rápidos o eficientes), pero cuando hay polimorfismo en el gen (o mutación) la actividad de la proteína puede ser menor. Si la «mutación» se produce sólo en un alelo los individuos son heterocigotos para la mutación y se clasifican como metabolizadores intermedios, pero si se presenta en los dos alelos el fármaco puede acumularse y dar lugar a reacciones adversas (metabolizadores pobres), mientras que si ocurre lo contrario, que la secuencia del gen se repite, la actividad de la proteína codificada puede ser muy alta y existe riesgo de que tras administrar el fármaco se produzca fallo terapéutico en el paciente (metabolizadores ultrarrápidos) (figura 2).

Estas variaciones en el ADN se producen no sólo en los genes que codifican las enzimas del metabolismo sino también en los que codifican las proteínas de transporte, los receptores, las proteín-quinasa, los canales iónicos y otras tantas moléculas con las que el fármaco pueda interactuar.

Actualmente, son muchos los polimorfismos que se han comunicado y están incluidos en las guías comentadas, no obstante el paso a la clínica no es fácil. De hecho, las tablas muestran el nombre del fármaco, el gen relacionado con el mismo y las recomendaciones sobre el tratamiento (tabla 2), pero la mayoría de las directrices de las agencias son recomendaciones o información y esto es debido a que el polimorfismo genético tiene que ser sometido a un proceso de validación. El problema radica en que los estudios de validación suelen ser costosos en tiempo, deben estar basados en la evidencia científica o en análisis muy concretos y específicos en grandes grupos de población, además de la demostración certera de que son útiles en clínica.

Aún así, estas recomendaciones pueden orientar al médico en su prescripción, sobre todo cuando el médico tiene que «experimentar», ante un paciente que no

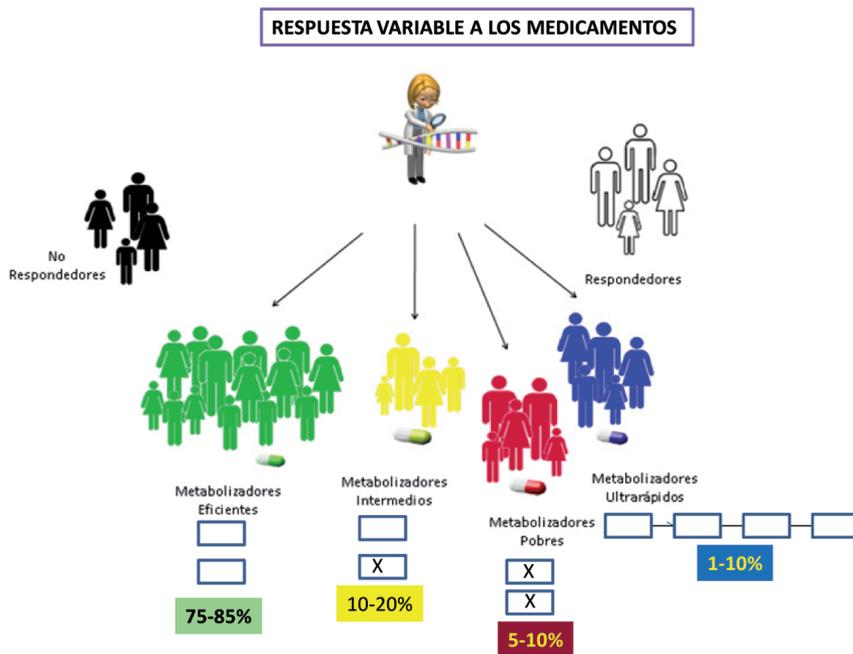


Figura 2: Polimorfismo del gen CYP2D6 en la población caucásica.

responde al tratamiento, cambiándole la dosis o probando con otro fármaco. Si la información sobre el metabolismo, el transporte o las dianas del fármaco está incluida en la tabla, el análisis de los polimorfismos genéticos en el paciente podría ser útil para proporcionar al médico información en su búsqueda del tratamiento más adecuado.

3.1.2. Test Farmacogenéticos aplicados en clínica y útiles en terapéutica

Muchos de estos test genéticos son sobradamente conocidos desde hace tiempo y han ocupado las páginas de unas cuantas revisiones sobre la utilidad de los mismos, incluso revisiones realizadas por compañeros de esta misma academia de farmacia. Por ello, no quiero reiterarme en lo mismo en este discurso, pero sí mostrar los ejemplos que, a día de hoy, han demostrado realmente ser muy útiles en clínica y que se están utilizando en algunos hospitales de España con muy buenos resultados.

3.1.2.1. Enzimas del Citocromo P-450 y VKORC1

La familia de enzimas del Citocromo P-450, implicada en el metabolismo, es una de las más estudiadas e incluye, entre otras, dos de las primeras enzimas cuyos polimorfismos genéticos fueron validados: CYP2D6 y CYP2C19.

CYP2D6 y Antidepresivos

La enzima CYP2D6 interviene en el metabolismo de numerosos fármacos psicótrópos, entre ellos los antidepresivos tricíclicos. Estos medicamentos pueden producir reacciones adversas en sujetos metabolizadores pobres por acumulación del fármaco y en cambio no ejercer efecto alguno en los individuos con polimorfismo CYP2D6 ultrarrápido (24,25). Se han publicado varios estudios donde se afirma que realizar la determinación genética de CYP2D6 es útil para los pacientes. Precisamente, en noviembre de 2002, la denuncia de una familia en EE.UU. por las reacciones adversas que presentó uno de los hijos tras tomar el antidepresivo Prozac® (fluoxetina), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, fue uno de los detonantes para que la FDA advirtiese de la importancia de incluir en el prospecto de los medicamentos la información genética necesaria.

CYP2D6 y Codeína

Otro fármaco, la codeína, es metabolizada por la enzima CYP2D6 en su paso a morfina (figura 3). En este caso los metabolizadores ultrarrápidos para esta enzima producen morfina con más rapidez y cantidad, por lo que el riesgo de reacciones adversas como somnolencia, confusión o dificultades en la respiración pueden incluso llegar a comprometer la vida o incluso causar la muerte (26). La FDA en agosto del 2012 recomendó que no se usara este fármaco en niños, ya que se habían presentado casos en los cuales los niños tras una amigdalectomía y/o adenoidectomía habían tenido estas reacciones después de administrarles codeína para calmar el dolor (27). El análisis farmacogenético demostró que eran metabolizadores ultrarrápidos.

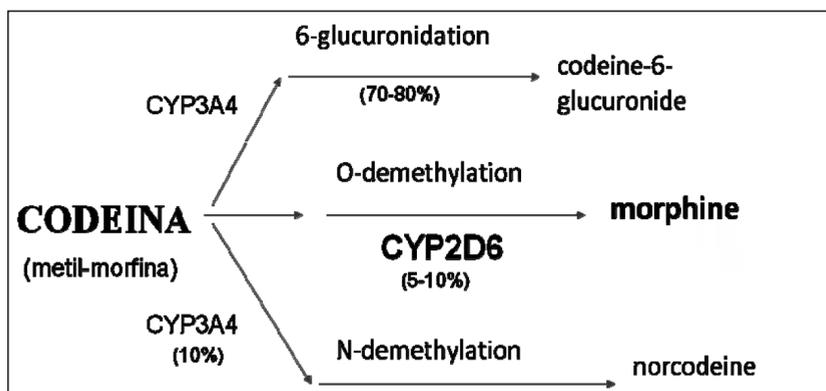


Figura 3: Metabolismo de Codeína.

Algo parecido ocurre con tramadol, tan utilizado recientemente, el metabolito O-desmetiltramadol es formado por la enzima CYP2D6 y presenta unas 200 veces más afinidad por el receptor opioide que tramadol. En este caso, los metabolizadores lentos CYP2D6, presentan menor respuesta a la analgesia por tramadol que los rápidos o tipo puro (tramadol) (28).

CYP2C19 y Clopidogrel

Analizar el polimorfismo de la enzima CYP2C19 ha demostrado ser útil cuando se trata de administrar fármacos como Clopidogrel un profármaco con efecto antiplaquetario que se transforma por medio de esta enzima en el fármaco activo. En los pacientes con problemas cardiacos y actividad reducida de esta enzima (metabolizadores lentos) existe riesgo de aumento de daño cardiovascular, debido a que no se produce el efecto antiagregante esperado cuando se administran las dosis terapéuticas establecidas para la población general (29).

El mismo efecto se produce cuando se administran concomitantemente con clopidogrel, inhibidores de la enzima CYP2C19 como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (figura 4). Teniendo en cuenta que el omeprazol es un IBP frecuentemente utilizado existe mayor riesgo de que se produzca este tipo de interacción. 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» (30).

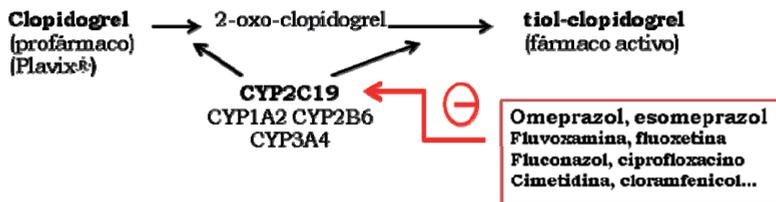


Figura 4: Influencia del polimorfismo del gen CYP2C19 en Clopidogrel.

Este caso pone de manifiesto la utilidad de la Farmacogenética en el hecho de las interacciones entre medicamentos. No sólo sirve para ajustar la dosis y descartar o no un determinado fármaco, sino que también informa sobre las interacciones entre los polimorfismos genéticos del paciente y la medicación que se le administre.

CYP2C9, VKORC1 y anticoagulantes orales: Warfarina

En el caso de los anticoagulantes orales como warfarina es recomendable analizar los genotipos de *CYP2C9* y *VKORC1*. Los pacientes con los alelos *CYP2C9**2 y *CYP2C9**3 presentan menos actividad de la enzima CYP2C9 (80-90% menos) para metabolizar warfarina que los pacientes con el genotipo tipo puro (*CYP2C9**1/*1) por lo que tienen mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento, y por tanto habría que reducirles la dosis considerada como habitual (31). Estos pacientes necesitan también más tiempo hasta que el ratio normalizado internacional del tiempo de protrombina (PT INR) se estabiliza (32).

Por otra parte el gen *VKORC1* codifica la vitamina K epóxido reductasa, que es la enzima encargada de formar vitamina K al reducir su forma oxidada. Las

variantes no codificantes de este gen (*VKORC1 G3673A, rs9923231*) reducen la transcripción del mismo por lo que la enzima VKORC1, que es la diana terapéutica de warfarina, pierde actividad y por lo tanto las dosis habituales de warfarina podrían ser excesivas y provocar reacciones adversas en los pacientes con este polimorfismo. En estos casos se debería de reducir la dosis del fármaco (33).

La FDA presenta una tabla donde se recomiendan las dosis que habría que administrar de warfarina en dependencia de los polimorfismos genéticos relacionados con el fármaco (tabla 3) (34).

<i>VKORC1-1639 G>A</i>	<i>CYP2C9*1/*1</i>	<i>CYP2C9*1/*2</i>	<i>CYP2C9*1/*3</i>	<i>CYP2C9*2/*2</i>	<i>CYP2C9*2/*3</i>	<i>CYP2C9*3/*3</i>
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2
AA	3-4	3-4	0,5-2	0,5-2	0,5-2	0,5-2

Tabla 3. Dosis de Warfarina (mg/día) recomendadas por la FDA (EE. UU.) para alcanzar la INR terapéutica basadas en el genotipo CYP2C9 y VKORC1.

Otras dos enzimas del metabolismo cuyo análisis genético se realiza con frecuencia son: Dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD) y Tiopurina metil-transferasa. Principalmente cuando intervienen en el metabolismo de antineoplásicos y/o inmunosupresores.

3.1.2.2. Tiopurina metil-transferasa (TPMT) y derivados de Tiopurinas

La Tiopurina metil transferasa es una enzima de fase II que interviene en el metabolismo de las tiopurinas como son Azatioprina (AZ), Mercaptopurina (MP) o Tioguaninas (TGN). La AZ, es un fármaco con efecto antineoplásico e inmunosupresor que se utiliza principalmente en enfermedades autoinmunes y también en trastornos inflamatorios del intestino. Mientras que la MP se utiliza también en enfermedades autoinmunes y en algunos tipos de leucemia.

Como se muestra en la figura 5, si administramos AZ ésta se metaboliza a MP con efecto antileucémico. La MP, a su vez, es convertida por la enzima hipoxantina fosforibosiltransferasa (HPRT) en su metabolito activo, nucleótidos de tioguanina (TGNs). Este se incorpora al ADN produciendo su efecto antineoplásico, pero causando también mielosupresión. Por otra parte, la enzima Tiopurina metiltransferasa (TPMT) compite por el sustrato MP, y lo transforma en metil-mercaptopurina (MeMP) que es un metabolito inactivo (35).

El genotipo *TPMT* está asociado al fenotipo, por lo que tras la administración de la dosis convencional, en los pacientes con genotipo tipo puro (wt/wt) que presentan alta actividad de *TPMT* se forma más cantidad de MetilMP y menos de tioguaninas, lo que disminuye el riesgo de mielosupresión aunque aumenta el riesgo de recaída o de leucemia. En cambio, los pacientes homocigotos para

la mutación (mt/mt) que tienen muy poca actividad TPMT, acumulan excesivas cantidades de nucleótidos de TGNs intracelulares, por lo que se produce el efecto antileucémico pero existe también mayor riesgo de mielosupresión e incluso de producción de un cáncer secundario. Por último, en los heterocigotos con un alelo funcional para TPMT (wt/mt) el riesgo de mielosupresión es moderado (30-60%) (36).

El análisis del genotipo es un dato importante que informa y permite ajustar la dosis en cada paciente para intentar mantener el efecto inmunosupresor o anticancerígeno del medicamento, reduciendo el riesgo de que se produzcan reacciones adversas.

Actualmente se está utilizando la inmunoterapia para tratar el cáncer con resultados exitosos. Algunos de estos fármacos están sustituyendo a la AZ, pero la experiencia al utilizar la Farmacogenómica está demostrando que se puede seguir administrando AZ con las dosis adecuadas, consiguiendo el efecto terapéutico deseado y con menor riesgo de reacciones adversas sin necesidad de asumir la carga económica que supone los nuevos fármacos inmunoterápicos .

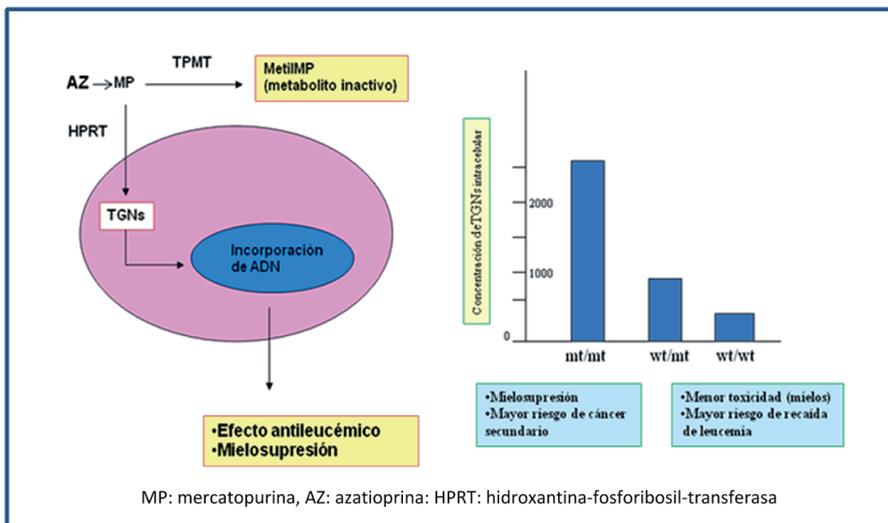


Figura 5. Polimorfismos de Tiopurina Metil-Transferasa (TPMT) y concentración intracelular de Tioguaninas (TGNs).

3.1.2.3. Dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPYD), Timidilato-sintasa (TS) y tratamiento con 5-FluoroUracilo (5-FU).

La primera mutación identificada en el gen *DPYD* se describió como la delección del exón 14, provocada por una transición de Guanina (G) a Adenina (A) que daba lugar a una proteína no funcional (figura 6-a). Dado que la secuencia necesaria para el catabolismo normal de 5-FU a su metabolito dihidro 5-FU no debe de tener la delección, los pacientes que presentaban la mutación no metabolizaban

eficazmente el 5-FU, por lo que reducir la dosis era la recomendable. Actualmente, se han descrito hasta tres variantes genéticas más en el gen *DPYD* que también reducen la actividad de la enzima y que se tienen en cuenta para realizar el ajuste de dosis en los pacientes (37).

Por otra parte, en el tejido tumoral, el metabolito activo de 5-FU, 5-fluorodeoxiuridina monofosfato (5-FdUMP) inhibe la enzima timidilato sintasa (TS). Los polimorfismos de TS afectan a la eficacia de 5-FU. La presencia de repeticiones triples en tándem de 28 pares de bases en la región promotora de TS está asociada con alta actividad y baja probabilidad de respuesta a 5-FU cuando lo comparamos con pacientes que tienen sólo dos repeticiones en tándem (figura 6-b).

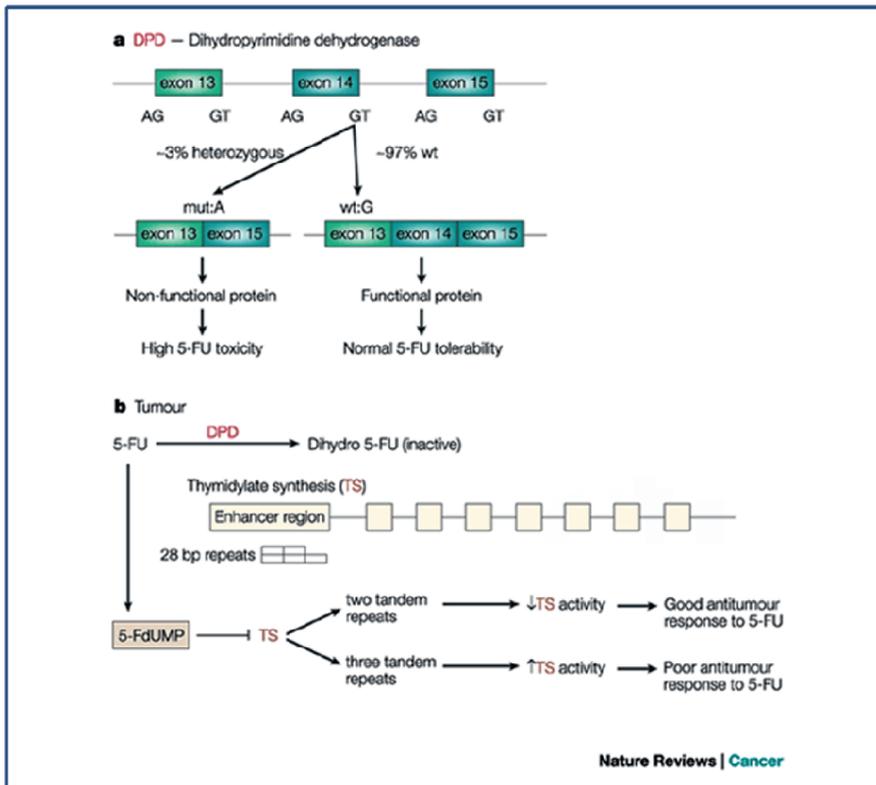


Figura 6: Influencia del polimorfismo genético en la eficacia de 5-FU.

Son varios los estudios de coste-efectividad que ya han presentado resultados favorables al hecho de realizar estos test genéticos antes de administrar 5-FU; uno de ellos, realizado en la Clínica Universitaria de Navarra durante 3 años, demostró que realizar el genotipado de *TS* en pacientes tratados con 5-FU, previamente a la administración del fármaco resultaba ser coste-efectivo (38). Otros trabajos posteriores en 2018, muestran que administrar la dosis a los pacientes basándose

en el genotipo *DPYD* aumenta la seguridad y eficacia del tratamiento con fluoropirimidinas o 5-fluoro-uracilo (39).

3.1.2.4. *Proteínas de transporte de fármacos: Glicoproteína-P y Proteínas transportadoras de Estatinas*

En el conjunto de moléculas o proteínas que se incluyen relacionadas con la farmacocinética también se encuentran, además de las enzimas del metabolismo, las proteínas de transporte, cuya acción sobre los fármacos también puede variar, de unos individuos a otros, en función de los polimorfismos del gen que las codifique.

La Glicoproteína-P, encargada de expulsar a los fármacos de las células una vez que han penetrado en ellas, se le ha atribuido ser la causante de la resistencia a algunos fármacos. Perteneciente a la familia de transportadores dependientes de ATP: ABC (ATP-binding-cassette) y presenta un polimorfismo en el gen que la codifica; *MDR-1* (*multi-drug resistance*), causante de alta actividad de la proteína y como consecuencia de la resistencia a muchos de los fármacos conocidos (40). También los polimorfismos de las proteínas de transporte relacionadas con estatinas se están analizando para evitar las reacciones adversas de estos fármacos. Concretamente **la proteína transportadora de simvastatina** (OATP1B1: proteína transportadora de aniones orgánicos) puede ver mermada su actividad si el gen que la codifica *SLCO1B1* (*solute carrier organic anion transport*) presenta, entre otros, el polimorfismo *SLCO1B1**5. Como consecuencia, aumentan los niveles plasmáticos del fármaco y el riesgo de que se produzcan efectos adversos.

3.1.2.5. *Receptores y otras moléculas*

Como he mencionado anteriormente, las variantes genéticas no solo afectan a las enzimas relacionadas con el metabolismo sino que también influyen en la expresión de receptores, proteínas y de cualquier molécula con la cual los fármacos puedan tener relación. Prueba de ello son las siguientes.

HLA Y Abacavir

El análisis de las variantes del gen *HLA-B* (antígeno leucocitario humano B) para prevenir la hipersensibilidad a abacavir, fármaco utilizado en el virus del Sida (VIH), fue una de las primeras recomendaciones realizadas por la FDA. El alelo *HLA-B*57:01* es el responsable de esta reacción de hipersensibilidad con un valor predictivo del 100% y tanto la FDA como la EMA indican el análisis farmacogenético previamente a la administración de abacavir (41). Ocurre lo mismo con Carbamazepina, un antiepiléptico que puede producir el síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica asociadas a una mortalidad del 10 al 30% respectivamente. En cambio, en ciertos grupos étnicos asiáticos (Tailandia, Malasia) el alelo responsable de estos efectos con un valor predictivo del 100% es el *HLA-B*15:02* (distinto al anterior). Este es un claro ejemplo de la influencia de la etnia en el genotipo y la frecuencia de polimorfismos, un punto importante

que siempre tenemos que considerar dado el mundo globalizado en el que actualmente vivimos (42)

Receptor HER2 y Trastuzumab

El receptor de crecimiento epidérmico humano (EGFR) que pertenece a la familia de receptores tirosina quinasa, está representado por 4 miembros (HER1 o EGFR, HER2, HER3 y HER4). El EGFR tiene un papel fundamental en el desarrollo tumoral, ya que la unión a sus ligandos da lugar a proliferación celular. Este receptor asociado al cáncer de mama presenta diferentes mutaciones que se correlacionan con un peor pronóstico. Aproximadamente de un 20% a un 30% de cánceres de mama primarios presentan sobreexpresión de HER2 en las células, y son estos tumores los más agresivos. Este receptor fue una de las primeras dianas terapéuticas encontradas contra las que se pudo sintetizar un anticuerpo monoclonal que inhibiera su acción. Los anticuerpos monoclonales son fármacos biológicos cuyo número va en aumento en la actualidad. Se han ido produciendo a la par que se encontraban biomarcadores frente a los que podían ser eficaces. El trastuzumab es uno de ellos y tiene la capacidad de neutralizar al antígeno-receptor e inhibir la proliferación de las células tumorales que lo sobreexpresan. Se administra por tanto a pacientes con cáncer de mama con el receptor HER2 sobreexpresado. (Figura 7) (43).

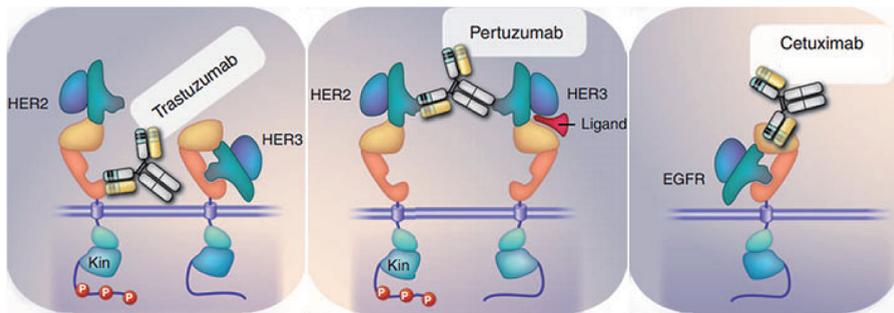


Figura 7. Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y tratamiento con Trastuzumab.

Además de trastuzumab que se une al receptor HER2 podemos observar otros anticuerpos monoclonales sintetizados posteriormente y que tienen la capacidad de bloquear los distintos miembros del receptor. Cetuximab que bloquea EGFR ha demostrado ser eficaz para cáncer colorrectal positivo en este receptor (44).

Receptor de Estrógenos y Tamoxifeno

Tamoxifeno es un fármaco que sólo se administra en cáncer de mama dependiente de estrógenos. El tamoxifeno se une al receptor estrogénico e impide la proliferación celular y la progresión del tumor que se produciría si en vez del fármaco fueran los estrógenos los que se unieran al receptor. El receptor constituye aquí, por tanto, una diana terapéutica fundamental para la administración del

tratamiento. Igualmente, en este caso, cabe resaltar la importancia del metabolismo del fármaco, dado que la enzima CYP2D6 que lo metaboliza, lo transforma en endoxifeno, su fármaco activo. Esto significa que si los pacientes son metabolizadores lentos para CYP2D6, tamoxifeno podría no pasar en el tiempo o forma adecuada a su fármaco activo y por tanto disminuir la eficacia del tratamiento.

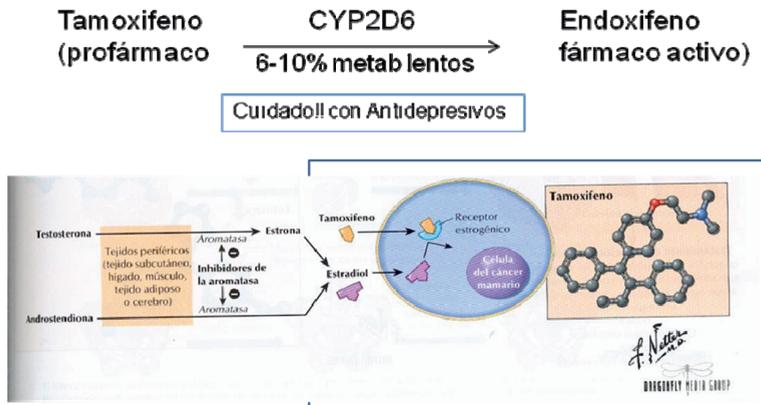


Figura 8: Metabolismo de tamoxifeno y su aplicación como fármaco antiestrogénico.

Además, también es un ejemplo que sirve para ilustrar el papel que puede desempeñar la Farmacogenética en las interacciones entre fármacos. Como mencioné anteriormente, algunos de los fármacos antidepresivos se metabolizan por CYP2D6, esto quiere decir que pueden inhibir la acción de esta enzima para otros fármacos que también se metabolizan por ella. Por consiguiente, si se administran conjuntamente con tamoxifeno, existe riesgo de que se produzca la interacción y la consecuente falta de eficacia del fármaco antineoplásico (45).

Relacionados con el cáncer, como estos últimos ejemplos se podrían nombrar muchos más. A día de hoy el número de fármacos específicos que mejoran la supervivencia porque van dirigidos específicamente frente a moléculas expresadas por células cancerosas es considerable (alrededor de 73% de melanomas, 56% de tiroides, 51% colorrectal, 43% de endometrio, 41% de pulmón, 41% de páncreas y 37% de mama, entre los más representativos) siempre, por supuesto que el tratamiento esté personalizado en función de los marcadores genéticos del tumor (5, 46).

Los ejemplos expuestos, entre otros tantos que también podrían explicarse, los he elegido porque actualmente se están utilizando en la práctica clínica. Todos ellos han dado resultados muy prometedores tanto a nivel de calidad de vida de los pacientes como a nivel de recursos humanos disminuyendo el gasto sanitario en el sistema de salud. Aunque no en todos sitios se está utilizando la farmacogenómica, es necesario insistir en que resulta imprescindible hacerlo para llevar a cabo el desarrollo de la MPP. Hay más polimorfismos y pueden aparecer nuevos cuyo análisis en los pacientes, previamente a la administración del tratamiento,

puede ayudar a mejorar la eficacia del mismo. No obstante, esta breve muestra es suficiente para reafirmar el compromiso que tenemos de asumir este reto con la sociedad, y también con nosotros mismos. Somos quienes tenemos la capacidad para progresar en este desafío y las herramientas para investigar y seguir buscando nuevos biomarcadores. La Farmacogenómica es una de ellas, pero entre todas las derivadas de las Ciencias Ómicas quiero destacar la metabolómica que, en nuestro contexto, y cuando esté relacionada con los tratamientos recibe el nombre de Farmacometabolómica.

3.2. METABOLÓMICA COMO BASE PARA EL DESARROLLO DE LA FARMACOMETABOLÓMICA

Si bien la Farmacogenómica puede ser muy útil porque a través de ella se puede ajustar la dosis de los fármacos a la composición genética de cada individuo, es conocido que no siempre lo que los genes codifican es lo que se manifiesta en un individuo. O dicho de otra forma, los genes no nos informan demasiado sobre otros factores que afectan a la acción de los fármacos como pueden ser las bacterias de nuestro intestino o lo que hayamos comido por la mañana. De ahí que surja una nueva disciplina, la Farmacometabolómica que analiza realmente el perfil de metabolitos generados por nuestro organismo en su respuesta al tratamiento, es decir el fenotipo. Es todavía un campo incipiente en terapéutica pero su integración en la Medicina Personalizada presagia un futuro muy prometedor. Se basa principalmente en Metabolómica que se define como «el estudio de los metabolitos como productos finales de cualquier proceso molecular en el organismo, o también en una célula o un tejido». Los metabolitos capaces de ser determinados por la metabolómica, abarcan diferentes compuestos que pueden provenir tanto de fuentes endógenas (aminoácidos, ácidos grasos, lípidos, alcaloides, ácidos, etc.) como exógenas al organismo (dieta, fármacos, xenobióticos etc.).

El conjunto de todos los metabolitos en una célula biológica, tejido, órgano u organismo recibe el nombre de Metaboloma y el «estatus metabolómico» refleja lo que ha sido codificado por el genoma y modificado por los factores ambientales (47).

La metabolómica ofrece dos vías para estudiar los metabolitos en el organismo: metabolómica dirigida y no dirigida. En la primera se sabe lo que se está buscando, normalmente se trata de metabolitos conocidos para encontrar las diferencias, si las hay, entre dos o más «estatus» o condiciones distintas. El conjunto de metabolitos determinados compone lo que llamaríamos el «perfil metabolómico», se usa para validar rutas biológicas concretas o confirmar metabolitos seleccionados en un estudio no dirigido. En el caso de la metabolómica no dirigida no existe hipótesis previa, hablamos de «Huella metabolómica», se estudia el metaboloma de la manera más amplia posible, nos muestra conjuntos de metabolitos que difieren entre las distintas muestras y, posteriormente, se analizan estas diferencias para ver qué tipo de metabolitos caracteriza a cada «estatus» o muestra. Nos da la posibilidad de descubrir metabolitos nuevos, no determinados anteriormente y por tanto de buscar nuevos «biomarcadores» que en el caso de las enfermedades pueden orientarnos para precisar el diagnóstico, pronóstico o la respuesta al tratamiento.

Es importante recordar que esta aproximación, como todas las ómicas, precisa de sistemas robustos de análisis de datos, herramientas bioinformáticas apropiadas para definir estos biomarcadores entre la multitud de datos que arroja cualquier análisis de este tipo (48).

La espectrometría de masas se ha erigido como una de las técnicas necesarias para el análisis metabolómico, sin olvidar la Cromatografía Líquida o la Resonancia Magnética Nuclear.

3.3. ESTUDIO METABOLÓMICO EN VOLUNTARIOS SOMETIDOS A ESTRÉS INDUCIDO

Mi grupo ha desarrollado un método, utilizando «la Espectrometría de Masas de infusión directa», preciso, directo y apenas invasivo (49). Para realizar el análisis metabolómico se necesita una muestra de apenas unas gotas de sangre, que pueden obtenerse simplemente de la yema del dedo. El procesamiento de la muestra, antes de inyectarla directamente en el espectrómetro, es el mínimo posible para no destruir metabolitos que con otras técnicas de separación, centrifugación o análisis especiales llegarían a destruirse con la consecuente pérdida de información.

Aplicamos nuestro método en un trabajo de investigación sobre estrés inducido, en el cual un grupo de voluntarios fue sometido a sesiones de estrés para estudiar las diferencias existentes entre el estado relajado y estresado en un mismo individuo. A todos los participantes se les tomó dos muestras de sangre para el estudio metabolómico, una en el estado relajado o estado basal (EB) y otra en el estado estresado (EE). Asimismo, se realizaron test psicométricos, se midieron constantes fisiológicas y se les extrajo muestras de sangre para pruebas analíticas en cada uno de los estados, al mismo tiempo que se obtuvieron las muestras para metabolómica.

Los datos obtenidos del espectrómetro de masas se sometieron a complejos análisis estadísticos y bioinformáticos, fundamentales para conseguir resultados fiables con este tipo de técnicas. De hecho, de cada muestra pueden llegar a obtenerse hasta 2000 o más metabolitos, los cuales deben de analizarse, estudiar sus ciclos metabólicos y determinar la relación entre ellos.

Nuestros resultados demostraron que nuestra técnica era eficaz para obtener los metabolitos y que además nos servía para discriminar claramente entre el estado relajado y estresado en los individuos.

Como se puede ver en la gráfica de la figura 9, el análisis estadístico mostró dos grupos bien diferenciados entre los dos estados. Cada punto indica la posición de cada uno de los individuos según su metaboloma en estado relajado (EB) o estresado (EE).

Aunque aquí solo está representada la parte hidrofílica del metaboloma, es curioso saber que cada uno de los perfiles de las muestras contienen alrededor de 1500 señales de masa/carga.

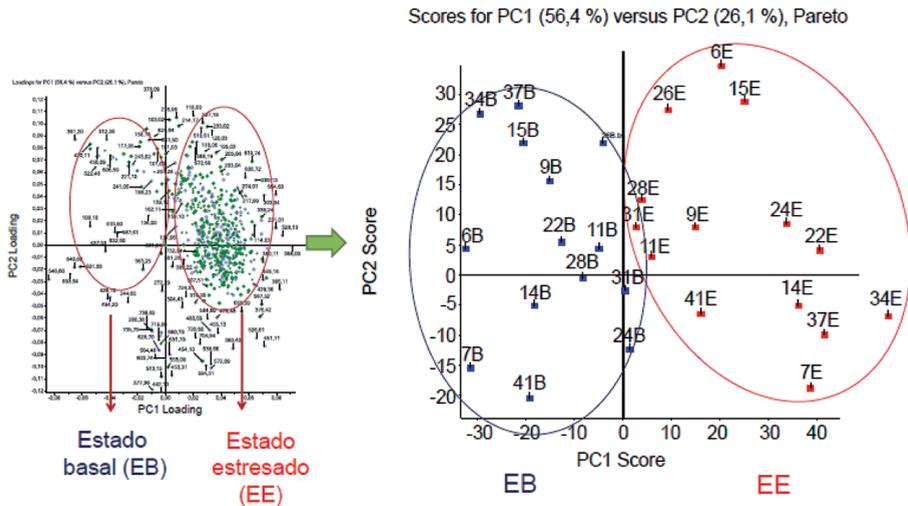


Figura 9. Distribución de las muestras según su «estatus metabólico». Parte hidrofílica del metaboloma.

Permítanme comentar el caso del individuo número 10. El análisis metabólico de sus dos muestras (EB y EE) resultó en dos puntos incluidos en la elipse de la derecha, estado estresado, algo que nos resultó extraño. Al preguntar a nuestros compañeros sobre los otros datos fisiológicos y los tests realizados de esta persona, nos contestaron que no se había estresado porque los datos obtenidos de las otras pruebas eran similares antes y después del experimento. Sin embargo, el análisis metabólico estaba mostrando lo contrario, el hecho de que los puntos correspondientes a su estatus metabólico apareciesen en «la elipse» del grupo de estresados indicaba que el individuo número 10 no se había relajado. Es decir, desde el principio estuvo estresado y no cambió su estatus. Este caso reafirma lo que se puede conseguir con la metabolómica. Una vez establecido el metaboloma o los biomarcadores en una enfermedad podremos utilizarlos para futuras investigaciones que nos sirvan, como he dicho antes, para dilucidar tanto el diagnóstico como el tratamiento de cualquier patología.

La discriminación entre los dos estados se corroboró por los metabolitos encontrados en cada uno de ellos. En el caso de estrés predominaban adrenalina, dopamina, los derivados de corticoides, distintos lípidos, etc frente a la serotonina, triptófano y melatonina que predominaban principalmente en el estado relajado. Es sabido que la serotonina es la molécula que yo llamo «de la felicidad» porque está presente en estados de bienestar y tranquilidad, que se forma a partir de triptófano que es su precursor y además forma melatonina en la glándula pineal. Sin embargo, en estados de estrés los niveles de cortisol y todos sus derivados aumentan, así como los de adrenalina, dopamina, etc. (tabla 4).

Hemos seguido analizando los metabolitos de estos voluntarios y, actualmente, estamos centrados en los lípidos. El análisis de los datos muestra ácidos grasos y

Predominant Metabolites in Stress-Induced Group	Formula	m/z [M+H] ⁺	Δm (ppm)	p - value	CV (%)	VIP
Cortisol/Hydrocortisone	$C_{21}H_{30}O_5$	363.4653	-7.26	$1.79 \cdot 10^{-2}$	6.2	2.18
Aldosterone	$C_{21}H_{28}O_5$	361.4485	1.77	$2.58 \cdot 10^{-3}$	7.6	2.09
Corticosterone	$C_{21}H_{30}O_4$	347.2245	6.62	$2.86 \cdot 10^{-2}$	5.3	2.05
11-Deoxycorticosterone (DOC)	$C_{21}H_{30}O_3$	331.2253	-6.04	$3.06 \cdot 10^{-4}$	6.5	2.10
Progesterone (P4)	$C_{21}H_{30}O_2$	315.2314	-3.17	$4.10 \cdot 10^{-2}$	9.7	2.68
Pregnenolone (P5)	$C_{21}H_{32}O_2$	317.2498	5.67	$3.97 \cdot 10^{-2}$	7.8	2.09
Cholesterol	$C_{27}H_{46}O$	387.3598	-7.22	$5.10 \cdot 10^{-3}$	4.4	2.01
17 α -hydroxypregnenolone	$C_{21}H_{32}O_3$	333.2403	-7.80	$1.10 \cdot 10^{-3}$	6.3	2.62
11-deoxycortisol	$C_{21}H_{30}O_4$	347.2257	10.08	$2.14 \cdot 10^{-2}$	7.3	2.09
17-deoxycortisol	$C_{21}H_{30}O_4$	347.2257	10.08	$2.14 \cdot 10^{-2}$	7.3	2.09
17 β -estradiol	$C_{18}H_{24}O_2$	273.1878	8.78	$1.7 \cdot 10^{-2}$	11.2	2.36
Estrone (E1)	$C_{18}H_{22}O_2$	271.1706	2.95	$8.0 \cdot 10^{-3}$	12.3	3.01
Serine	$C_3H_7NO_3$	106.0514	9.42	$3.20 \cdot 10^{-3}$	7.2	2.41
Indole	C_8H_7N	118.0670	11.85	$2.9 \cdot 10^{-2}$	5.8	2.34
Phenylalanine	$C_9H_{11}NO_2$	166.0858	-6.02	$1.67 \cdot 10^{-2}$	5.1	2.42
Dopamine	$C_8H_{11}NO_2$	154.0857	-7.13	$9.4 \cdot 10^{-3}$	5.3	2.37
Norepinephrine	$C_8H_{11}NO_3$	170.0826	5.29	$2.4 \cdot 10^{-2}$	5.8	2.27
Epinephrine	$C_9H_{13}NO_3$	184.0959	-7.60	$8.10 \cdot 10^{-3}$	6.0	2.35
Predominant Metabolites in Basal Group	Formula	m/z [M+H] ⁺	Δm (ppm)	p - value	CV (%)	VIP
L-Tryptophan	$C_{11}H_{12}N_2O$ 2	205.0967	-4.87	$4.10 \cdot 10^{-3}$	5.3	2.56
Serotonine	$C_{10}H_{12}N_2O$	177.1039	6.77	$1.9 \cdot 10^{-2}$	5.6	2.18
Melatonine	$C_{13}H_{16}N_2O$ 2	233.1270	-8.57	$3.0 \cdot 10^{-2}$	6.8	2.41

P -value: función usada para evaluar la hipótesis estadística; Δm (ppm): error en la masa; CV: coeficiente de variación; VIP: variable de importancia en la predicción. Este dato es esencial para seleccionar los metabolitos predominantes en cada estado, basal y de estrés inducido

Tabla 4. Metabolitos predominantes en cada uno de los estados.

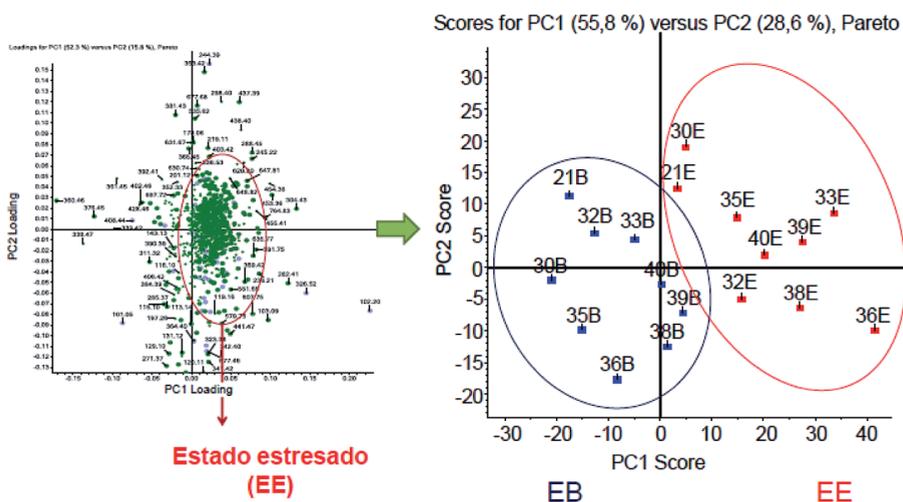


Figura 10. Distribución de las muestras según su «estatus metabólico». Parte lipofílica del metaboloma.

fosfolípidos en los dos estados, pero con gran predominio de los mismos en el estado de estrés (figura 10).

La tabla 5, expone algunos de los lípidos predominantes. Estos compuestos se suelen encontrar en procesos celulares involucrados en procesos de rotura de las membranas de las células (50). Se han identificado como fosfolípidos (fosfocolinas y plasmalogenos), así como sus productos de degradación (liso-fosfocolinas y colina libre) y algunos ácidos grasos.

Metabolitos predominantes en estado de Estrés inducido	Fórmula	Δm (ppm)	p - value	CV (%)	VIP
Caprylic acid	C8H16O2	-6.15	$3.71 \cdot 10^{-2}$	5.2	2.01
Capric acid	C10H20O2	-9.78	$3.28 \cdot 10^{-3}$	9.2	2.45
Linoleic acid	C18H32O2	-5.67	$2.35 \cdot 10^{-2}$	2.4	2.80
Docosahexaenoic acid	C22H32O2	3.25	$4.98 \cdot 10^{-4}$	7.0	2.32
LPC(20:5)	C28H48NO7P	-4.26	$3.08 \cdot 10^{-2}$	10.01	2.45
PPE(16:0/22:6)	C43H74NO7P	-7.56	$2.57 \cdot 10^{-2}$	6.5	2.96
PPE(18:1/20:4)	C43H76NO7P	5.24	$5.36 \cdot 10^{-3}$	8.1	2.06
PPE(18:0/20:4)	C43H78NO7P	-9.24	$2.18 \cdot 10^{-3}$	3.4	2.32
PPE(18:0/22:6)	C45H78NO7P	8.49	$1.94 \cdot 10^{-2}$	9.7	2.47
PC(16:0/20:5)	C44H78NO8P	-6.12	$1.98 \cdot 10^{-2}$	4.3	2.65
PPC(16:0/22:6)	C46H80NO7P	-8.52	$2.17 \cdot 10^{-2}$	6.2	2.15
PPC(18:1/22:6)	C48H82NO7P	5.54	$6.32 \cdot 10^{-3}$	7.9	2.98
PC(18:1/20:4)	C46H82NO8P	-6.85	$2.56 \cdot 10^{-2}$	5.8	2.50
PC(18:0/22:6)	C48H84NO8P	11.41	$3.04 \cdot 10^{-2}$	11.5	2.21

LPC: Liso-fosfolípido – etanolamina-plasmógeno. PPE: Fosfolípido. PC: Fosfocolina.

PPC: Colina-plasmógeno. P-value: función usada para evaluar la hipótesis estadística.

Δm (ppm): error en la masa; CV: coeficiente de variación; VIP: variable de importancia en la predicción.

Este dato es esencial para seleccionar los metabolitos predominantes en cada estado, basal y de estrés inducido

Tabla 5. Lípidos predominantes en estado de estrés.

Además de los aquí nombrados, también estamos viendo predominio de otros metabolitos que pueden indicar alternancias en la energía del ciclo metabólico (como por ejemplo la creatina) o alternancia en el proceso de neurotransmisión (glutamato y dopamina), o pueden indicar situaciones patológicas como el estrés oxidativo (histidina y prostaglandinas) o incluso riesgo vascular (triglicéridos) (51).

En resumen, hasta ahora los resultados obtenidos concuerdan con lo que suele ocurrir en situaciones de estrés o con lo que puede ocurrir si estas situaciones son mantenidas. Podríamos deducir que la falta de predominio de triptófano o serotonina en estado de estrés podría ser causa de ansiedad e insomnio (52),

mientras que el predominio de cortisol, dopamina o noradrenalina se asocian a excitación cerebral. Además el aumento de fosfolípidos y algunos ácidos grasos podría indicar daño celular y por tanto riesgo de patologías neurodegenerativas.

No sabemos que más vamos a encontrar una vez que terminemos de analizar la huella metabólica de estos voluntarios, pero confiamos de manera optimista que los resultados finales que obtengamos, tras el análisis bioinformático adecuado, proporcionen biomarcadores que brinden la posibilidad de agudizar el diagnóstico, procurar la prevención e incluso mejorar el tratamiento de cualquier patología relacionado con el estrés.

Nuestro trabajo continúa con nuevas muestras de pacientes con depresión con el fin de estudiar las dos patologías, compararlas y poder buscar biomarcadores que nos definan un perfil más certero de cada una de ellas o que nos sirvan para investigar fármacos y tratamientos más personalizados. Es obvio que el análisis de las muestras de los pacientes con depresión, a los que se les haya administrado tratamiento, nos permitirá profundizar en el estudio de los metabolitos relacionados con la respuesta a los fármacos utilizados y nos ayudará en la búsqueda de dianas terapéuticas o biomarcadores que nos guíen en este reto que representa la MPP. En este caso ya estaremos trabajando, realmente, en Farmacometabolómica.

3.4. FARMACOMETABOLÓMICA

En el año 2006 tras un trabajo publicado en la revista Nature, surgió por primera vez el término de Farmacometabolómica o Farmametabolómica que se utilizan indistintamente. Se definió como: «La predicción de los resultados (ej. eficacia o toxicidad) del efecto de un fármaco o xenobiótico en un individuo, basada en un modelo matemático de firmas de metabolitos previas a la intervención» (53).

La idea se basa en que — algunas personas responderán de forma diferente al tratamiento debido a que su diferente «fenotipo pre-dosis» predispondrá a ello-. Lógicamente, el «fenotipo predosis» estará determinado por las interacciones entre el genoma, microbioma y medioambiente del individuo.

A pesar de los pocos años que lleva desarrollándose, las posibilidades que ofrece son numerosas. En relación a la Farmacología abarca desde la farmacocinética por su utilidad para determinar la influencia metabólica en los fármacos, hasta la farmacodinamia por ser capaz de encontrar metabolitos relacionados con la diana terapéutica o con las señales posteriores. Así mismo, puede tener su aplicación en la fase temprana del desarrollo de fármacos proporcionando mapas bioquímicos de los efectos del fármaco en el metabolismo que, potencialmente se corresponden con los resultados y que pueden guiar para la síntesis de futuros compuestos. Y además, la capacidad de los «perfiles metabólicos» para subclasificar pacientes puede contribuir, potencialmente, al diseño de ensayos clínicos dirigidos a los pacientes adecuados (54).

La tabla 6 muestra varios trabajos donde se estudió la capacidad predictiva de la farmacometabolómica (55).

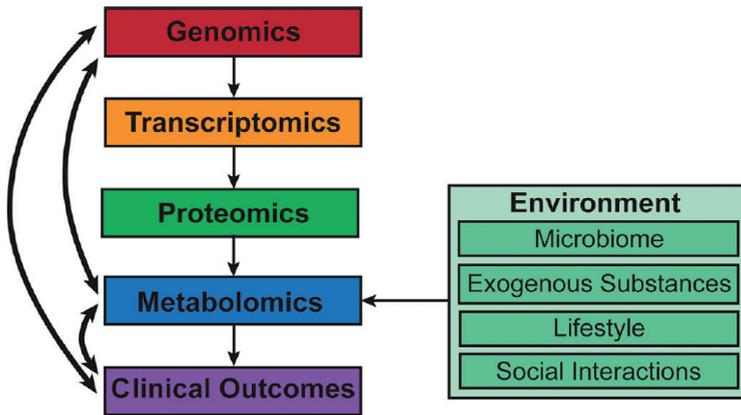
Class of experiment	Study	Study and ref.
Prediction of pharmacokinetics	Prediction of tacrolimus pharmacokinetics	Yoon and Hwang [37]
Prediction of drug metabolism	Prediction of metabolism of paracetamol/acetaminophen	Clayton <i>et al.</i> [31]
	Prediction of CYP3A4 induction	Rahmioglu <i>et al.</i> [38]
	Prediction of CYP3A activity	Shin <i>et al.</i> [39]
Prediction of drug efficacy	Prediction of simvastatin efficacy in patients on the Cholesterol and Pharmacogenomics study	Kaddurah-Daouk <i>et al.</i> [18,40] and Trupp <i>et al.</i> [41]
	Prediction of citalopram/escitalopram response in patients with major depressive disorder	Ji <i>et al.</i> [42] and Abo <i>et al.</i> [43]
	Prediction of sertraline and placebo responses in patients with major depressive disorder	Kaddurah-Daouk <i>et al.</i> [17,44] and Zhu <i>et al.</i> [45]
	Prediction of efficacy of antipsychotics	Condray <i>et al.</i> [46]
	Prediction of response to aspirin	Lewis <i>et al.</i> [47] and Ellero-Simatos <i>et al.</i> [48]
Prediction of adverse events	Prediction of weight gain in breast cancer patients undergoing chemotherapy	Keun <i>et al.</i> [49]
	Prediction of toxicity in patients with inoperable colorectal cancer treated with capecitabine	Backshall <i>et al.</i> [50]
	Prediction of toxicity of paracetamol/acetaminophen ('early-onset pharmacometabonomics')	Winnike <i>et al.</i> [51]
Predictive metabonomics	Prediction of future impaired glucose tolerance or Type 2 diabetes onset	Wang-Sattler <i>et al.</i> [52]

Tabla 6. Estudios de Farmacometabolómica en humanos.

Además de sus posibilidades predictivas, su capacidad para monitorizar la progresión de la enfermedad o la respuesta terapéutica, por encontrar metabolitos tanto endógenos como exógenos que informen de lo que puede estar ocurriendo en un individuo (56), le acerca todavía más a la Medicina Personalizada. Sirva como ejemplo un estudio realizado en un cáncer de páncreas específico donde, según las características genéticas del paciente la prescripción combinada de mitomicina C y rapamicina era el tratamiento más adecuado. Sin embargo, el estudio metabólico mostró que sólo la mitomicina producía resultados, debido a que la rapamicina reactivaba rutas que la mitomicina interrumpía contrarrestando su acción en lugar de complementarla (57).

Otra aplicación más que se le puede atribuir a la Farmacometabolómica va más allá de lo que hasta aquí he mencionado; su utilidad como complemento de la Farmacogenómica.

Los estudios de análisis de genoma completo (GWAS) han conseguido grandes avances en la búsqueda de genes relacionados con las enfermedades y el tratamiento, pero no siempre los resultados han sido satisfactorio. Los factores epigenéticos, del microbioma y ambientales pueden hacer variar la información genética alejándola del fenotipo clínico. Son los metabolitos los que, en muchas ocasiones, pueden informar mejor del fenotipo porque, realmente, están más próximos a él (figura 11). Estos metabolitos son, además, objeto de estudio de la Farmacometabolómica. Por ello, una estrategia de investigación que comience con la metabolómica y permite que los datos metabólicos guíen a los genómicos podría ser útil en ciertas situaciones. De ahí, que a día de hoy ya sean varios los trabajos basado en estas dos disciplinas con un enfoque particular: «la Farmacogenómica informada por la Farmacometabolómica»



Nevin et al. *Metabolomics* 2016;12(7).

Figura 11: La Farmacogenómica informada por la Farmacometabolómica.

3.4.1 «La Farmacogenómica informada por la Farmacometabolómica»

Los resultados del análisis farmacometabolómico pueden informar o dirigir el análisis farmacogenómico mediante la asociación de concentraciones de metabolitos o vías metabólicas anómalas con alteraciones potenciales a nivel genético (58). Este concepto ha sido establecido por varias publicaciones iniciales sobre estudios de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (58,59) y sobre estudios de aspirina como antiplaquetario. Las firmas metabólicas que se obtuvieron fueron capaces de definir las vías moleculares implicadas en la respuesta a los antidepresivos o a la aspirina, que a su vez condujeron a la identificación de variantes genéticas, que no se conocía que previamente hubieran estado relacionadas con estos fármacos y, en cambio, se encontraban en genes perteneciente a las vías más implicadas en la variación interindividual de la respuesta a estos tratamientos.

3.4.1.1. Farmacogenómica informada por la Farmacometabolómica de antidepresivos

El estudio se realizó en 800 pacientes con depresión tratados con citalopram o escitalopram (ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) de los que se obtuvieron muestras de sangre para análisis genómicos y metabolómicos, al inicio del estudio y después de cuatro y ocho semanas de tratamiento con ISRS. Los resultados clínicos de los pacientes se valoraron con escalas adecuadas en los mismos tiempos.

En principio, el estudio de la relación del genoma completo (GWAS) con las concentraciones de escitalopram y su metabolito S-didesmetilcitalopram identificó polimorfismos en genes que ya se sabía que intervienen en el metabolismo del fármaco como CYP2D6 y CYP2C19, pero además la proporción entre el fármaco y su metabolito identificó un polimorfismo (SNP) próximo al gen *TRIML1* (Tripartite Motif family like 1) que hasta entonces no se sabía que podía tener un papel

en la biotransformación de fármacos. TRIML1 es un gen de la familia de ligasa de la proteína ubiquitina E3 relacionado con la actividad ligasa que influye en el desarrollo de blastocitos (60).

Por otra parte, además de determinar la asociación de las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos con los polimorfismos SNP, se utilizaron muestras de plasma de un grupo de pacientes incluidos en el estudio para realizar análisis metabolómicos. Se eligieron dos subgrupos de 20 pacientes, uno en remisión y el otro no. Se llegaron a medir hasta 251 metabolitos pero solo se identificaron 97, de los cuales, la mayor parte estaban relacionados con «la vía del metabolismo del nitrógeno». Esta vía fue la que presentó mayor asociación con la buena respuesta al tratamiento (remisión), y fue glicina el metabolito que mostró la asociación más significativa.

A partir de ahí los genes relacionados con la vía del metabolismo de glicina se seleccionaron para genotipar 512 pacientes con depresión tratados con SSRIs (la población de pacientes disponible en ese momento). Identificaron polimorfismos (SNP) en el gen de glicina asociados con algunos de los resultados clínicos de los pacientes, siendo el SNP (rs10975641) el que presentó mayor asociación. Dato que se confirmó por separado, al estudiar los SNP en una nueva cohorte de replicación de tratamiento de depresión.

Como seguimiento al estudio inicial, que implicó a glicina en la respuesta a ISRS, se realizó el análisis metabolómico en muestras de plasma de 290 pacientes. Se identificaron y cuantificaron metabolitos de las vías de triptófano, tirosina y tocoferol que incluían también serotonina —diana terapéutica de estos antidepresivos, porque impiden su recaptación por las neuronas, al bloquear la proteína transportadora de serotonina codificada por el gen *SLC644* (61)—.

De los 31 metabolitos identificados, serotonina fue el que presentó mayor asociación con los resultados clínicos de SSRIs. Por lo tanto, las concentraciones de serotonina en estado basal, a las 4 y a las 8 semanas del tratamiento fueron usadas como fenotipos para los estudios de asociación del genoma completo.

Se consiguió identificar dos señales principales de SNP, *TSPAN5* y *ERICH3*, ambos asociados con las concentraciones de serotonina en plasma y se demostró en estudios de genómica funcional que alteraban las concentraciones de serotonina en medio de cultivo (62).

Se sabe que *TSPAN5* (Tetraspanina-5) es un gen implicado en la vía de señalización de receptor de superficie celular. Sin embargo, la función de *ERICH3* (Glutamate-rich protein 3) no está aún totalmente definida.

En resumen, la asociación de los estudios de genoma completo (Farmacogenómica) con el análisis de metabolitos (Farmacometabolómica) en pacientes con depresión tratados con citalopram y escitalopram (antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina) dio como resultado el hallazgo de nuevos polimorfismos genéticos asociados con la respuesta al tratamiento, entre ellos los del gen *TSPAN5* (Tetraspanina-5) implicado en la vía de señalización de receptor de superficie celular y los del gen *ERICH3* (Glutamate-rich protein 3). Además de encontrar, que la vía del nitrógeno está asociada a la respuesta a escitalopram,

destacando el polimorfismo SNP (rs10975641) del gen de glicina como el más relacionado con la respuesta al tratamiento con ISRS.

3.4.1.2. Farmacogenómica informada por la Farmacometabolómica de Aspirina

Aunque la variación interindividual en la respuesta al tratamiento con aspirina es de tipo hereditario, pocas variantes genéticas se han asociado con ello. Debido a esto, se diseñó un estudio en una población homogénea (Amish) donde se investigaron las bases moleculares de esta respuesta tanto a nivel genómico como metabólico (63). Se obtuvieron muestras de suero de 165 individuos con problemas cardíacos que recibían tratamiento con aspirina. El análisis metabólico mostró que los metabolitos alterados tras el tratamiento con aspirina estaban relacionados con la vía de purina y además también estaban asociados a las diferencias en la respuesta al tratamiento entre los pacientes que respondían bien (40 individuos) y los que no (36 individuos).

Se estudió, a continuación, los SNP de la vía de purina y se encontró que estaban asociados a la respuesta a aspirina a través de los polimorfismos del gen de adenosin-quinasa. El resultado del SNP con mayor asociación a la respuesta al tratamiento, se confirmó en un estudio farmacogenómico de intervención plaquetaria en 341 pacientes. Y otro estudio confirmó la asociación de este polimorfismo SNP con los metabolitos de purina, antes y después del tratamiento.

Por lo tanto, la utilización de los análisis genómicos y metabólicos en conjunto dio lugar a la identificación de un nuevo locus genético que puede jugar un papel en la variación interindividual en la respuesta a aspirina (64,65).

De estos casos se deduce que, sólo a través de los análisis genéticos no hubiera sido posible identificar estas variantes, lo que ilustra cómo los datos metabólicos pueden informar y guiar a los genéticos, confirmando así la idea de que «La Farmacometabolómica informa a la Farmacogenómica»

Por último puntualizar que el grupo de trabajo de Farmacometabolómica y Medicina de Precisión de la Sociedad de Metabolómica («Precision Medicine and Pharmacometabolomics Task Group». Metabolomics Society Initiative), también presentó un Libro blanco («Whitepaper») en 2016 donde indicaban sus recomendaciones para las iniciativas de la MPP (48).

Sirva como medida de su relevancia una cita de James Watson, uno de los descubridores de la estructura del DNA, quien, en una reciente entrevista, dijo: «Si yo tuviera que hacer ahora mismo un doctorado, lo haría en metabolómica» (66).

* * *

Todo lo que acabo de exponer, aunque importante, es una pequeña parte de lo que supone el desarrollo de la Medicina Personalizada de Precisión. Lo que sí considero fundamental, ante este reto de la Medicina, y principalmente por su estrecha relación con la terapéutica, es la responsabilidad que tenemos, Farmacéuticos y Farmacólogos y también, ¿por qué no? esta Ilustre Academia de Farmacia del Reino de Aragón, repositorio, como todas, del saber, la ciencia y la cultura,

un patrimonio cuyos miembros deben de fomentar y transmitir a la Sociedad. Y en este caso, concretamente, para la buena salud de la misma.

Muchas gracias por su atención

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum R on behalf of the Pharmacometabolomics Research Network. Metabolomic signatures for drug response phenotypes-pharmacometabolomics enables Precision Medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 July; 98(1): 71–75. doi:10.1002/cpt.134.
2. «The Precision Medicine Initiative Cohort Program –Building a Research Foundation for 21st Century Medicine». Precision Medicine Initiative (PMI) Working Group Report to the Advisory Committee to the Director, NIH. September 17, 2015.
3. Cacabelos R. Com. Plataforma Internacional EuroPharmaGenics www.EuroPharmaGenics.com. *DSalud* 202. Marzo 2017. <https://www.dsalud.com/reportaje/crean-la-base-datos-privada-farmacogenomica-mas-importante-del-mundo/>.
4. *Toward Precision Medicine. Building a Knowledge Network for Biomedical Research and New Taxonomy of Disease.* National Research Council of the National Academies. 2011.
5. *The Personalized Medicine Report. Opportunity, Challenges and the Future.* The Personalized Medicine Coalition. 2017. <http://www.personalizedmedicinedcoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/The-Personalized-Medicine-Report1.pdf>.
6. «Proposal of Recommendations for a Personalised Precision Medicine National Strategy». España. Fundación Instituto Roche, 2017. www.institutoroche.es.
7. Big data: Integración de ómicas imagen y datos clínicos. XIV reunión internacional sobre Investigación Traslacional y Medicina de Precisión. Fundación Jimenez Díaz. 20 de febrero 2019 (Fundación Instituto Roche). N° de depósito legal: M-3437-2019 © 2019. <https://www.institutoroche.es/jornadas/89-14a-reunion-internacional-sobre-investigacion-traslacional-y-medicina-de-precision>.
8. *Medicina Personalizada de Precisión en España: Mapa de Comunidades.* Fundación Instituto Roche. 2019. pp:1-231. www.institutoroche.es. N° de depósito legal: M-3437-2019.
9. Ponencia de estudio sobre genómica, constituida en el seno de la Comisión de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (antes denominada Comisión de Sanidad y Servicios Sociales) (543/000006). Núm. 341. Informe de la Ponencia, pp. 10-142, 13 de febrero de 2019. BOCG_D_12_341_2574. <http://www.senado.es>.

10. Salgado Garrido J. Estudio de coste-efectividad de la prueba farmacogenética TS-DPD en pacientes con cáncer de colon metastásico que reciben quimioterapia basada en fluorouracilo. *Gest y Eval Cost Sanit* 2013;14(1):193-206.
11. Borobia AM, Dapia I, Tong HY, Arias P, Muñoz M, Tenorio J, Hernández R, García García I, Gordo G, Ramírez E, Frías J, Lapunzina P, Carcas AJ. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Testing in a Hospital of the Spanish National Health System: Strategy and Experience Over 3 Years. *Clin Transl Sci*. 2018 Mar;11(2):189-199. doi: 10.1111/cts.12526.
12. Caudle KE, Klein TE, Hoffman JM, Muller DJ, Whirl-Carrillo M, Gong L, et al. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice. The Clinical Pharmacogenetics Implementation consortium (CIP) guideline development process. *Curr Drug Metb* [internet] 2014; 15 (2): 209-17 [citado el 19 de abril de 2016].
13. Brennan FX, Gardner KR, Lombard J, Perlis RH, Fava M, Harris HW et al. A Naturalistic Study of the effectiveness of pharmacogenetic testing to guide treatment in Psychiatric patients with mood and anxiety disorders. *Prim care companion CNS Disord*. 2015; 17 (2).
14. Elliot LS, Henderson JC, Neradilek MB, Moyer Na, Ashcraft KC, Thirumaran RK. Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: A prospective pilot randomized controlled trial. *Plos One*, 2017 (2):1.-16. DOI:10.1371/journal.pone.0170905.
15. Maciel A, Cullors A, Lokowiak AA, Garces Althea J. Estimating cost savings of pharmacogenetic testing for depresión in real-world clinical settings. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018; 14:225-230.
16. Papay L. Farmacogenética de la terapia antiplaquetaria: estudio de coste-efectividad. *Gest y Eval Cost Sanit* 2014;15(4):569-86.
17. Zineh I, Gerhard T, Aquilante CL, Beitelshes AI, Beasley BN, Hartzema AG. Availability of pharmacogenomics based prescribing information in drug package inserts for currently approved drugs. *Pharmacogenomics J* 2004;4(6):354-8.
18. Gillis NK, Innocenti F. Evidence required to demonstrate clinical utility of pharmacogenetic testing: the debate continues. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96 (6): 655-667.
19. «Guideline on good pharmacogenomic practice». European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). EMA/CHMP/268544/2016.
20. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. PharmaGkb [Internet]. [citado el 20 de mayo de 2016]. Disponible en: <https://www.pharmagkb.org/page/cpic>.
21. Cabaleiro T, Ochoa D, Abad Santos F. La farmacogenética desde una perspectiva crítica. La medicina individualizada a debate. pp.300-324. En Dal-ReR, Carne X, Gracia D. *Luces y sombras de la Investigación clínica*. Madrid: Triacastela: Fundació Victor Grifols Lucas, 2013. 592 págs. ISBN: 978-84-95840-83-7. <https://philarchive.org/archive/DALLY5>.
22. de Bakhouche H, Slanař O. Pharmaco-genetics in clinical practice. *Prague Medical Report*. 2012, 113: 251-61.

23. FDA. Table of valid genomic bio-markers in the context of approved drug labels. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>. Consultado el 19 de abril de 2013.
24. Bernal, ML., Sinués, B., Johansson, I., McLellan, R., Dahl, ML., Ingelman-Sundberg, M., and Bertilsson L. Ten percent of North Spanish subjects carry duplicated or triplicated CYP2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 657-660.
25. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:402-8.
26. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95:376-82.
27. FDA Drug Safety Communication: Codeine use in certain children after tonsillectomy and/or adenoidectomy may lead to rare, but life-threatening adverse events or death. 15 de Agosto 2012. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm313631.htm>).
28. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoerft A, Stuber F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105:231-238.
29. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-30.
30. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94:317-23.
31. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, Wittkowsky AK, Srinouanprachanh SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287:1690-8.
32. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:365-75.
33. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352:2285-93.
34. Tabla FDA, (korea) Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:625-9.
35. Yiannakopoulou EC. Pharmacogenomics of phase II metabolizing enzymes and drug transporters: clinical implications. *Pharmacogenomics J* 2013; 13 (2): 105-9.
36. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, Schmiegelow K, Pui CH, Yee SW, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine

- methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:324-5.
37. Henricks LM, Lunenburg C, de Man F, Meulendijks D, Frederix G, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1459–67. www.thelancet.com/oncology.
 38. Salgado Garrido J. Estudio de coste-efectividad de la prueba farmacogenética TS-DPD en pacientes con cáncer de colon metastásico que reciben quimioterapia basada en fluorouracilo. *Gest y Eval Cost Sanit* 2013;14(1):193-206.
 39. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, Creemers GJ, Baars A et al. A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidine-based anticancer therapy. *Eur J Cancer*. 2019 Jan; 107:60-67. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.010.
 40. Bruhn O, Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10 (10): 1337-54.
 41. Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, et al. Clinical Pharmacogenetics implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95 (5): 499-500.
 42. Tiarkao S, Jitpimolmard J, Sawanyawisuth K, Jitpimolmard S. Cost minimization of HLA-B*1502 screening before prescribing carbamazepine in Thailand. *Int J Clin Pharm*. 2013 Aug; 35 (4):608-12. doi: 10.1007/s11096-013-9777-9.
 43. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:3997-4013.
 44. Thurston D. *Antibody-Based Approaches to Tumour Targeting*. King's College London, London, UK2018.
 45. Kim J, Coss CC, Barrett CM, Mohler ML, Bohl CE, Li CM, He Y, Veverka KA, Dalton JT. Role and pharmacologic significance of cytochrome P-450 2D6 in oxidative metabolism of toremifene and tamoxifen. *Int J Cancer*. 2013, 15; 132(6):1475-85. doi: 10.1002/ijc.27794.
 46. Sabater-Tobella. Newsletter Genómica y Farmacogenética. <https://www.eugenomic.com>.
 47. Kaddurah-Daouk, R., Kristal, B. S., & Weinshilboum, R. M. Metabolomics: A global biochemical approach to drug response and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2008, 48, 653–683. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094715.
 48. Beger RD, Dunn W, Schmidt MA, Gross SS, Kirwan JA, Cascante M, Brennan L, Wishart DS, Oresic M, Hankemeier T, Broadhurst DI, Lane AN, Suhre K, Kastenmüller G, Sumner SJ, Thiele I, Fiehn O, Kaddurah-Daouk R; for «Precision Medicine and Pharmacometabolomics Task Group». Metabolomics Society Initiative. Metabolomics enables precision medicine: «A White Paper, Community Perspective». *Metabolomics*. 2016; 12 (10):149.

49. Lorenzo-Tejedor M, De la Cámara C, Lopez-Ánton R, Bailon R, Aguilo J, Bernal Ruiz ML. Direct infusion Electrospray Mass Spectrometry as a new non-invasive tool for serum metabolomics in induced-stress subjects. *Eur. J. Psychiat.* 2015, 29, (4):259-275.
50. Harayam T and Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2018, 19: 281-296.
51. Jönsson P, Wallergård M, Osterberg K, Hansen AM, Johansson G, Karlson B. Cardiovascular and cortisol reactivity and habituation to a virtual reality version of the Trier Social Stress Test: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology.* 2010; 35 (9): 1397-403. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.04.003.
52. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *Int J Tryptophan Res.* 2009 Mar 23; 2:45-60.
53. Clayton T, Lindon J, Cloarec O et al. Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature.* 2006, 440 (7087), 1073–1077.
54. Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM; on behalf of the Pharmacometabolomics Research Network. Pharmacometabolomics: Implications for Clinical Pharmacology and Systems Pharmacology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2014, 95 Num 2. www.nature.com/cpt.
55. Everett JR. Pharmacometabolomics in humans: a new tool for personalized medicine. *Pharmacogenomics.* 2015;16(7):737-54. doi: 10.2217/pgs.15.20.
56. Kinross, J. M., Holmes, E., Darzi, A. W., & Nicholson, J. K. Metabolic phenotyping for monitoring surgical patients. *Lancet*, 2011 (London, England), 377(9780), 1817–1819.
57. Navarrete A, Armitage EG, Musteanu M, García A, Mastrangelo A, Bujak R et al.: Metabolomic evaluation of Mitomycin C and rapamycin in a personalized treatment of pancreatic cancer. *Pharmacol Res Perspect* 2014; 2: e00067.
58. Abo R, Hebrbring, S; Ji Yuan, et al. «Merging pharmacometabolomics with pharmacogenomics using '1000 Genomes' single-nucleotide polymorphism imputation: selective serotonin reuptake inhibitor response pharmacogenomics». *Pharmacogenetics and Genomics.* 2012, 22 (4): 247–53. doi:10.1097/FPC.0b013e32835001c9.
59. Ji Y, Hebrbring S, Zhu H, Jenkins GD, Biernacka J, Snyder K, Drews M, Fiehn O, Zeng Z, Schaid D, Mrazek DA, Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM. «Glycine and a glycine dehydrogenase (GLDC) SNP as citalopram/escitalopram response biomarkers in depression: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics». *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2011, 89 (1): 97–104. doi:10.1038/clpt.2010.250.
60. Ji Y, Biernacka JM, Hebrbring S, Chai Y, Jenkins GD, Barzler A, Snyder KA, Drews MS, Desta Z, Flockhart D, Mushiroda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Schaid D, Weinshilboum RM, Mrazek DA. Pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitor treatment for major depressive disorder: genome-wide associations and functional genomics. *Pharmacogenomics J.* 2013; 13:456–63. [PubMed: 22907730].
61. de Nevin) Jacobsen JP, Plenge P, Sachs BD, Pehrson AL, Cajina M, Du Y, Roberts W, Rudder ML, Dalvi P, Robinson TJ, O'Neill SP, Khoo KS, Morillo CS, Zhang X, Caron MG. The interaction of escitalopram and R-citalopram at the human sero-

- tonin transporter investigated in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231:4527–40. [PubMed: 24810106].
62. Gupta M, Neavin D, Liu D, Biernacka J, Hall-Flavin D, Bobo WV, Frye MA, Skime M, Jenkins GD, Batzler A, et al. TSPAN5, ERICH3 and selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: pharmacometabolomics informed pharmacogenomics. *Molecular Psychiatry* (2016) 21, 1717–1725. www.nature.com/mp.
 63. Mitchell BD, Mcardle PF, Shen H, Rampersaud E, Pollin TI, Bielak LF, Jaquish C, Douglas JA, Roy-Gagnon MH, Sack P, Naglieri R, et al. The genetic response to short-term interventions affecting cardiovascular function: rationale and design of the Heredity and Phenotype Intervention (HAPI) Heart Study. *Am Heart J*. 2008; 155:823–8.
 64. Lewis JP, Yerges-Armstrong LM, Ellero-Simato S, Georgiades A, Kaddurah-Daouk R, Hankmeier T. Integration of pharmacometabolomic and pharmacogenomics approaches reveals novel insights into antiplatelet therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94:570–573.
 65. Yerges-Armstrong LM, Ellero-Simato S, Georgiades A, Zhu H, Lewis JP, Horenstein RB, Beitelshes AL, Dane A, Reumers T, Hankemeier T, Fiehn O, Shuldiner AR, Kaddurah-Daouk R. Purine pathway implicated in mechanism of resistance to aspirin therapy: pharmacometabolomics-informed pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94:525–32.
 66. Revista: La metabolómica: un déjà vu por la historia de la bioquímica.

Discurso de Contestación

Ilmo. Sr. D. Jesús de la Osada García

Académico de número y vicepresidente de la
Academia de Farmacia Reino de Aragón

Me resulta particularmente grato el encargo de nuestro Presidente y la Junta de Gobierno de contestar a la Dra. María Luisa Bernal Ruiz en su recepción como académica.

Este momento tiene para mí unas características muy peculiares, la persona que ingresa, a la que me une amistad y respeto, viene avalada por un magnífico Currículum, es una entusiasta compañera y brillante profesora de las Facultades de Medicina y Ciencias de la Universidad de Zaragoza y compartimos la impartición de la asignatura optativa de Farmacología en el grado de Biotecnología.

Quisiera aprovechar esta ocasión para proporcionarles algunos de los méritos profesionales y la trayectoria científica de la Doctora Bernal, que le han hecho acreedora de aspirar al rango de Académica de Número y que va a poner al servicio de esta Corporación junto con la vitalidad, iniciativa y talento que la caracterizan.

Mi relación con la profesora Bernal se inició hace unos diez años cuando estuvo colaborando con el grupo de Lagenbio de la Facultad de Veterinaria. A raíz de este contacto inicial, se planteó la posibilidad de que el Departamento de Farmacología ofertase una asignatura optativa en el grado de Biotecnología. La Dra. Bernal asumió el reto y hoy es una realidad con más de un lustro de ejecución. Su coordinación y el buen hacer junto con el de sus compañeros de Departamento han sido cruciales para dicho desarrollo y la excelente aceptación por parte de los estudiantes. El ser profesor invitado en dicho curso para el tema de hipolipemiantes, tal como he mencionado anteriormente, me ha permitido ir estrechando vínculos y compartir puntos de vista e intereses científicos.

No quisiera que estos años de amistad y compañerismo me resten la objetividad necesaria para resaltar con lucidez los hechos más destacados que singularizan la carrera científica de la Dra Bernal para que los que me escuchan puedan juzgar la exactitud de mis afirmaciones.

La Dra. Bernal realizó sus estudios universitarios en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia donde se licenció en 1989. En 1992 con la Tesis Doctoral titulada: «Tratamiento con paracetamol y biomarcadores de exposición a agentes electrofílicos/ mutágenos en niños» obtuvo el título de Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza con la calificación de sobresaliente «cum laude» y premio extraordinario de Doctorado. Su trabajo constituyó un importante avance a lo que durante años ha sido una fructífera línea de investigación dirigida por la Dra. Blanca Sinués.

Inició su andadura profesional como directora del Centro Oficial del Medicamento del Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza. Faceta que dejó atrás al incor-

porase como profesor ayudante, para así perseguir su vocación docente y vivir el ambiente universitario. Actividad que ha continuado con singular éxito hasta la actualidad como Profesora Titular del área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

Su amplia actividad docente universitaria durante 25 años se ha reflejado en clases teóricas y prácticas de diversos cursos relacionados con la Farmacología en la Licenciatura de Medicina y en los grados de Medicina y Biotecnología. Igualmente ha participado en diversas asignaturas de Master y cursos monográficos del Doctorado. Ha supervisado diversos trabajos fin de grado y Tesis Doctorales. Destaca la doctora Bernal, entre otras cualidades positivas, por su tesón, dedicación y capacidad para transmitir ideas con extraordinaria eficacia e ilusión.

La inquietud científica de la Dra. Bernal y su laudable deseo de ampliar conocimientos en el campo de la farmacogenómica le llevaron a solicitar una beca postdoctoral de la Dirección General de Universidades e Investigación para formación de personal investigador en el Extranjero. Con ella se trasladó a Suecia para trabajar durante dos años y medio en el Departamento de Farmacología Clínica del Hospital de Huddinge perteneciente al prestigioso Instituto Karolinska. Durante esta estancia obtuvo abundantes resultados que fueron motivo de diversas publicaciones.

La Dra. Bernal ha sido investigadora en diversos proyectos de investigación financiados por programas del Fondo de Investigación Sanitaria, Dirección General de Investigación Científica y Técnica, así como del Gobierno de Aragón, donde ha demostrado siempre su responsabilidad y capacidad investigadora. Su trayectoria como investigadora y docente ha cristalizado en numerosos cursos y conferencias impartidas, además de artículos de investigación recogidos en bases de datos internacionales. Cabe destacar entre ellos: *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *American Journal of Physiology*, *Pharmacogenomics*, *European Journal of Clinical Pharmacology*, *Liver Transplantation*, *Oncology*, *Cancer Research*... Sus participaciones en congresos dentro y fuera de España son numerosas y en ellos ha intervenido con diversas ponencias. Todo ello ha sido reconocido con la concesión de varios sexenios de Investigación. Además, ejerce como revisora de diversas revistas, así como evaluadora para diversos organismos encargados de la financiación de los proyectos de investigación.

Sería muy prolijo el detallar aquí los muchos y diversos méritos por los que la Doctora Bernal ha sido elegida y les ruego acepten ese somero bosquejo como muestra. Otra prueba evidente de la capacidad intelectual de la Doctora Bernal es el discurso que acabamos de escuchar, trazado con la firmeza de una mente serena y con la frase oportuna de quien sabe ver con profundidad y perspectiva.

En su discurso, la doctora Bernal nos ha introducido a la medicina de precisión, nos ha mostrado sus características e importantes repercusiones, así como el estado de desarrollo de la misma en España.

Hoy gracias a este discurso, somos conscientes de su potencial farmacológico en particular a través de la farmacogenómica y la farmacometabólica. Algunos ejemplos sacados de su propia investigación nos han ilustrado este fascinante

futuro que indudablemente facilitará la eficacia de los medicamentos. Confiemos, en un tiempo no muy lejano.

Mi más sincera enhorabuena, por su discurso y por su trayectoria científica. Felicitación que quiero hacer extensiva a su familia.

En este momento de bienvenida, en nombre de todos los académicos de esta Academia, quiero manifestar el deseo de que su permanencia entre nosotros sea muy fructífera. Quienes le recibimos esperamos que su talento, tesón, meticulosidad, y entusiasmo encuentren entre nosotros el clima apropiado para el enriquecimiento de las tareas académicas y para un mayor prestigio de esta Corporación.

Profesora Dra. Bernal, Marisa

¡¡¡Muchas felicidades!!!

Muchas gracias

Edición patrocinada por:



Colegio
Oficial
Farmacéuticos
Zaragoza