



**ACADEMIA DE FARMACIA
SANTA MARÍA DE ESPAÑA
DE LA REGIÓN DE MURCIA**

**NUEVAS POSIBILIDADES
TERAPÉUTICAS,
EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR
Y EL LABORATORIO CLÍNICO**

Discurso de la Il^{ta}. Sra.

D^a ISABEL TOVAR ZAPATA

Cartagena, 25 de marzo de 2003

SESIÓN INAUGURAL DE LA
ACADEMIA DE FARMACIA SANTA MARÍA DE ESPAÑA
DE LA REGIÓN DE MURCIA

EL día 25 de marzo de 2003, a las 20.30 horas, en la Sede de la Asamblea Regional de Murcia en Cartagena, tuvo lugar la Sesión Inaugural de la Academia de Farmacia Sta. María de España de la Región de Murcia, ante más de 700 invitados representantes de todos los ámbitos culturales, científicos, académicos, institucionales y políticos de la Región y de todo el Estado. En este Acto se procedió a entregar la Medalla acreditativa de la condición de Académico Numerario a los siguientes Doctores y Doctoras, todos ellos Académicos Constituyentes de esta nueva Institución:

ILMA. SRA. D^a SOLEDAD PARRA PALLARÉS
ILMA. SRA. D^a ISABEL TOVAR ZAPATA
ILMO. SR. D. PEDRO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
ILMO. SR. D. BIENVENIDO BARELLI NOSEDA
ILMO. SR. D. JOSÉ MARÍA ABENZA LÓPEZ
ILMO. SR. D. GUILLERMO VIVERO BOLEA
ILMO. SR. D. JOAQUÍN JORDÁN PÉREZ
ILMO. SR. D. FRANCISCO TOMÁS BARBERÁN
ILMO. SR. D. SALVADOR ZAMORA NAVARRO

Por deseo unánime de los académicos constituyentes leyó la Conferencia Central la Ilma. Dra. D^a ISABEL TOVAR ZAPATA.

INTERVENCIÓN
ILMO. SR. D. PRUDENCIO ROSIQUE ROBLES
PRESIDENTE DEL COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS
DE LA REGIÓN DE MURCIA

SESIÓN INAUGURAL DE LA ACADEMIA DE FARMACIA STA. MARÍA DE ESPAÑA DE LA REGIÓN DE MURCIA

ASAMBLEA REGIONAL DE MURCIA

Cartagena, 25 de marzo de 2003

EXCMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA REGIÓN DE
MURCIA

EXCMAS. E ILUSTRÍSIMAS AUTORIDADES

EXCMOS. E ILUSTRÍSIMOS ACADÉMICOS

QUERIDAS Y QUERIDOS COMPAÑEROS FARMACÉUTICOS

SRAS. Y SRES.:

Hoy es un gran día para la profesión farmacéutica en nuestra Región.

Asistimos al renacimiento de la Academia de Farmacia con la misma ilusión que aquel grupo de insignes cartageneros que en 1784 crearon la ACADEMIA MÉDICO-FARMACÉUTICA de Cartagena.

En aquellos tiempos, al amparo del esfuerzo ilustrado, se puso de manifiesto la necesidad de fomentar los estudios y crear las instituciones que pudieran vertebrar saberes y dar un gran impulso a la cultura y a la ciencia.

De este espíritu universal nacieron todas las academias y compartiendo este espíritu renace hoy la nuestra. Los grandes objetivos son permanentes en el tiempo y en el espacio, como lo es la voluntad de aprender y de transmitir el saber, esencia de toda Academia.

Indudablemente, nuestra Región puede y debe presumir de tener una de las mejores redes de farmacia de España y a grandes farmacéuticos en sus laboratorios, universidades u hospitales. Es por ello que la creación de esta Corporación, que desde sus orígenes aparece ligada con nuestro Colegio por los estrechos lazos que compartimos los de una misma vocación, reforzará la presencia cultural y científica de los farmacéuticos en nuestra Región y hará más visible con su nacimiento el indispensable diálogo entre la ciencia y la sociedad.

En este acto tenemos el honor los farmacéuticos, de contar con una extensísima representación de la sociedad regional. Éste, sin duda, es uno de nuestros objetivos. Que esta recién creada Institución siempre esté allí donde esté la sociedad, a su servicio y para lo que ella reclame.

Desde nuestro Colegio hemos hecho cuanto hemos podido por concretar este proyecto y por ello desde él tenemos que dar las gracias a cuantos nos han ayudado a recorrer un camino que hoy nos muestra su final feliz.

Gracias al Gobierno Regional de Murcia, por ilusionarse desde el primer momento y ser el báculo indispensable de ese sendero. Gracias al Excmo. Sr. Consejero de Educación y Universidades, a todo su equipo y por supuesto al Excmo. Sr. Presidente de la Comunidad, que siempre ha sido enormemente sensible hacia nuestro colectivo y como hombre de vasta cultura, como un ilustrado más de los que yo antes citaba, alabó y apoyó nuestra iniciativa desde el primer momento.

Aquella utopía inicial, a la que aludíamos, la verbalizó por primera vez en la sede colegial nuestro querido compañero y amigo, D. Juan Ángel Álvarez Gómez, proporcionalmente igual farmacéutico y cartagenero, que con su pertinaz ilusión logró contagiarme no sólo a mi, sino a toda nuestra Institución, de la necesidad de que renaciera esta Corporación. Al impagable trabajo de Juan Ángel se sumaron posteriormente los esfuerzos de la Consejería de Educación y Universidades, en especial la de la Dirección General de Universidades, y los de todos los miembros de la Comisión Gestora de esta Institución:

- Excmo. Sr. D. Francisco Celdrán Vidal, Presidente de la Asamblea Regional de Murcia
- Excmo. Sr. D. Francisco José Vicente Ortega
- Sr. D. Pedro Rabadán Magro
- Sr. D. Julio Álvarez Gómez
- Sr. D. Juan Ángel Álvarez Gómez

Y yo mismo, cuyo único mérito, si alguno he tenido, ha sido contar con un equipo excepcionalmente bueno de profesionales al servicio de los farmacéuticos de la Región, que desde su inicio han asumido este proyecto como propio.

Quiero destacar, especialmente, el trabajo de la asesoría jurídica colegial que con empeño arduo realizó tanto los estatutos de esta Corporación, como sus reglamentos y el del Departamento de Comunicación del Colegio y de muchos otros trabajadores que, no perteneciendo directamente a él y bajo la dirección de D^a M^a Fuensanta Martínez, han resultado imprescindibles para que esta Academia vea la luz y sobre todo para que hoy estemos aquí.

La culminación de este proyecto que nace, reitero, de la ilusión y la vocación, finaliza hoy y se enfrenta a un prometedor futuro que ya está en las manos de diez farmacéuticos excepcionales, diez compañeros que en breve estarán acompañados de muchos otros y a los que hoy deseamos suerte y felicitamos porque son los pioneros de un proyecto para toda la sociedad:

- Dr. D. José María Abenza López
- Dr. D. Bienvenido Barelli Noseda
- Dra. D^a María Cascales Angosto
- Dr. D. Joaquín Jordán Pérez
- Dr. D. Pedro Martínez Hernández, Presidente en funciones de nuestra Academia
- Dra. D^a Soledad Parra Pallarés
- Dr. D. Francisco A. Tomás Barberán
- Dra. D^a Isabel Tovar Zapata, nuestra insigne conferenciante de esta tarde
- Dr. D. Guillermo Vivero Bolea
- Dr. D. Salvador Zamora Navarro

Mi más sincera enhorabuena, os conozco a todos bien y sé que no sólo no defraudaréis sino que superaréis con creces cualquier expectativa, por ambiciosa que ésta sea.

Gracias, de nuevo, a la Comisión Gestora y al Gobierno Regional por concretar una ilusión pensada para transmitir una vocación de servicio a toda la sociedad: la vocación farmacéutica

Muchas gracias



Mesa Presidencial del Acto

DISCURSO
DE LA
ILTMA. SRA. D^a ISABEL TOVAR ZAPATA



Excmo. Sr. Presidente de la Comunidad Autónoma de Murcia,
Excmas. e Iltras. autoridades,
Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia Sta. María de España
de la Región de Murcia,
Iltrmo. Sr. Presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Región
de Murcia,
Excmos. e Iltrmos. Sras. y Sres. Académicos,
Queridos compañeros farmacéuticos,
Señoras y señores:

Las circunstancias que rodean este momento son para mí particularmente emocionantes, por ello desearía que mis palabras fueran fiel reflejo de lo que mi corazón siente y mi razón desea expresar.

Cuando nuestro Presidente y compañeros académicos decidieron que fuera yo quien pronunciara este discurso, debo reconocer que me sentí profundamente halagada, pero al mismo tiempo fui consciente de la gran responsabilidad que sobre mí hacían recaer. Deseo dar las gracias a todos ellos por el encargo con la firme convicción de que no soy, más merecedora que ningún otro de tal honor, y también que reciban este agradecimiento profundamente mío, cálido e íntimo. Gracias Presidente, gracias queridos académicos.

Quiero al mismo tiempo expresar mi reconocimiento a los compañeros que formaron la comisión gestora de esta Academia, en especial a la persona que encarna la presidencia del Colegio de Farmacéuticos de nuestra Región, D. Prudencio Rosique Robles. Gracias a todos y a cada uno por su trabajo, por su

esfuerzo, por su generosidad y por la visión de la trascendencia que su creación puede aportar a nuestra profesión.

Esta Academia que hoy comienza su andadura tiene entre sus antecedentes a “LA ACADEMIA MÉDICO-FARMACÉUTICA” de Cartagena de la que, dentro de sus primeras publicaciones, debo resaltar la titulada “Periódico Mensual de la Medicina, Cirugía, Farmacia y Ciencias Auxiliares” que recoge un artículo del Dr. D. J. M. Sarget sobre la Terapia Racional, en donde expone magistralmente cómo se han de dosificar las medicaciones, ya que ninguna persona es igual a otra ni reacciona de la misma forma, por lo que concluye indicando que “la oportunidad, el criterio y el análisis son el trípode en que ha de girar la balanza de nuestras conscientes determinaciones terapéuticas”.

La correcta dosificación y las distintas respuestas individuales preocupaban en esos momentos. Debemos reconocer que los conocimientos de aquel profesional vislumbraban lo que hoy día, en nuestra era post-genómica y desde un punto de vista molecular, se justifica.

Teniendo en cuenta aquellas preocupaciones y deseando que la citada Academia hubiera tenido continuidad, he elegido como base del discurso las ideas enunciadas por Sarget, en un afán de construir un puente entre la antigua academia y la actual, de forma que pudiéramos evocar las palabras de Fray Luis de León “como decíamos ayer”, e intentaré hacerlo tratando de aportar algunas de las soluciones de nuestra actualidad científica. Pretendo además que por su proyección de futuro interesase, si fuera posible, a todos los profesionales implicados en este mundo de la salud, al farmacéutico en particular, como técnico del medicamento y como profesional del laboratorio clínico y a toda la sociedad en general, ya que todos somos pacientes, cuando menos potenciales y beneficiarios de los fármacos.

Es por lo que mi discurso versa sobre:

NUEVAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS, EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y EL LABORATORIO CLÍNICO

1.- INTRODUCCIÓN

El intentar que un fármaco cumpla con su objetivo, la máxima efectividad, menos reacciones adversas, es algo que en la actualidad sigue preocupando enormemente a los profesionales de la salud desde todas sus perspectivas¹⁻⁴.

Anualmente las autoridades sanitarias incorporan algunos nuevos medicamentos a nuestro arsenal terapéutico. Cada uno de ellos es resultante de un periodo de desarrollo entre 10-15 años que comprende principalmente las etapas de: evaluación de nuevos compuestos, estudio de su potencial terapéutico y de sus propiedades farmacológicas, efectos tóxicos tanto, *in vitro* como *in vivo* en modelos animales y, por último la investigación clínica en humanos; una inversión de promedio de 500 millones de dólares y el esfuerzo investigador de gran número de científicos⁵.

Los actuales sistemas de investigación y desarrollo presuponen que los pacientes son un conjunto homogéneo y que, por consiguiente, los medicamentos eficaces y bien tolerados en unos lo serán también en el resto (paradigma de “one drug fits all”). La experiencia clínica nos muestra una realidad muy distinta: medicamentos que funcionan bien en algunos pacientes son ineficaces en otros y los que causan reacciones adversas muy graves, incluso mortales en cier-

tos individuos, son perfectamente tolerados por otros, existiendo entre ambos extremos una amplia gama de situaciones intermedias.

La rápida evolución actual del conocimiento molecular se caracteriza por el desarrollo continuo de nuevas tecnologías y oportunidades clínicas para la selección de fármacos más eficaces y menos tóxicos y la posibilidad de una mejor monitorización de la enfermedad.

El desarrollo de la industria del diagnóstico molecular es enorme. Se estima que excede de tres mil millones de dólares, con un crecimiento anual del 25%. El mercado farmacéutico mundial se espera que, en el año 2010, supere el billón de dólares. Se presupone que en los 5-10 años próximos la aplicación clínica de la patología y el diagnóstico molecular revolucionen el descubrimiento de fármacos y el desarrollo de procesos tales como la selección de pacientes, la dosificación y vía de administración y la existencia de nuevos agentes terapéuticos; en resumen una verdadera medicina personalizada^{6,7}.

Actualmente la eficacia de numerosos fármacos es limitada y tratan principalmente síntomas de enfermedad. Además, las reacciones adversas causadas por la falta de predicción de la toxicidad y las complicaciones por interacciones medicamentosas son importantes. En pacientes hospitalizados en EE.UU. se puso de manifiesto que las reacciones adversas a los fármacos son la quinta causa de fallecimiento, producen anualmente 100.000 muertes, 2 millones de hospitalizaciones y un gasto económico de 100.000 millones de dólares⁸⁻¹⁰.

Los análisis genéticos ayudarán al facultativo a evitar algunos de estos riesgos y harán más efectivo el tratamiento de los enfermos¹¹. Este tipo de análisis garantizará a los pacientes una mayor información para ayudarles a tomar decisiones que afecten a su salud. Tales tecnologías y procedimientos evitarán las medidas de ensayo y error a largo plazo y reducirán enormemente los costes y los riesgos. Esto fortalecerá el papel de la atención primaria, dado que un diagnóstico y tratamiento más precisos, pueden reducir la necesidad de consultar a los especialistas.

En el futuro algunas de las disciplinas derivadas de la genética desempeñarán un papel integral impidiendo el agravamiento de enfermedades, ayudando en el descubrimiento de moléculas “de novo”, impulsando el desarrollo de nuevas sustancias, participando en la elección del tipo de fármaco y proporcionando información útil para seleccionar el régimen de dosificación de cada paciente¹².

2.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Estas innovaciones tienen su base en algunos descubrimientos capitales en la historia del conocimiento biológico. En 1865, Gregor Mendel descubrió las leyes de la genética, y es hoy día universalmente aceptado que las diferencias en la capacidad de los organismos de responder a su ambiente, está determinada genéticamente. Los estudios de Lucien Cuenot sobre el color del pelaje en ratones y de Archibald Garrod sobre la alcaptonuria anticiparon la relación entre enzimas y genes, y probaron por primera vez la herencia mendeliana. Como resultado de sus estudios nació la hipótesis de que las desigualdades genéticas afectan a los procesos bioquímicos y podrían ser la causa de los efectos adversos de las drogas¹³.

La primera diferencia hereditaria en la respuesta a un producto extraño del organismo, xenobiótico, fue descrita por la incapacidad para gustar la feniltiocarbamida. En 1932 Snyder demostró que “esta ceguera para el gusto se heredaba como un rasgo mendeliano autosómico y recesivo”. Estos defectos de percepción sensorial de xenobióticos fueron los primeros ejemplos conocidos de polimorfismo genético, un término establecido por Ford en 1940¹⁴. La hipótesis de Garrod quedó probada durante la segunda guerra mundial ya que la hemólisis por el antimalárico “primaquina” era mucho más elevada en los soldados afroamericanos del ejército estadounidense que en el resto de las tropas que la habían tomado. La causa de la hemólisis inducida por drogas fue la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) prevalente en esta etnia.

En 1957 Motulsky propuso que las variaciones en la actividad de las enzimas que están genéticamente determinadas podrían explicar muchas diferencias individuales, tanto en la eficacia de fármacos como en la incidencia de reacciones adversas¹⁵.

Estos hallazgos coincidieron en el tiempo con el descubrimiento de la estructura de doble hélice de la secuencia de bases de nucleótidos que constituyen el ADN en 1953 por Watson y Crick¹⁶.

En 1990 se inicia el proyecto del genoma humano para establecer el mapa completo de su secuencia de aproximadamente 3.000 millones de nucleótidos¹⁷.

3.- POLIMORFISMO GENÉTICO

Los actuales conocimientos sobre el genoma humano ponen de manifiesto que en cualquier par de personas que se compare el 99.9% de las posiciones de los oligonucleótidos que componen sus ADN's son idénticas, y solamente el 0,1% restante establece la diferencia, variabilidad o **polimorfismo genético**^{18,19}. Esta variabilidad condiciona dos problemas médicos muy relevantes: la distinta predisposición de los individuos a padecer enfermedades y la respuesta heterogénea a los medicamentos, tanto en eficacia como en seguridad. De ahí que el estudio del polimorfismo genético sea uno de los temas centrales de la investigación biomédica actual^{20,21}.

De ese 0,1% de diferencia o variabilidad genética, la mayor parte (90%) se debe a polimorfismos de un único nucleótido (**Single Nucleotide Polymorphism, SNP**), el 10% restante corresponde sobre todo a polimorfismos de longitud, de los cuales los **microsatélites** son su modalidad más importante^{22,23} y que tienen una especial relevancia en ciertas enfermedades neoplásicas como el cáncer de colón²⁴.

Se estima que si se compara la secuencia de dos muestras de ADN pertenecientes a dos seres humanos se encontrará un SNP cada 1000-2000 nucleótidos. Esto puede parecer poca cantidad, pero no debemos olvidar que existen alrededor de 3 mil millones de nucleótidos en el genoma humano, lo cual representa la existencia de 1.6-3.2 millones de SNP. Debido a su distribución irregular por todo el genoma, su gran número, su estabilidad y su fácil detección con técnicas automatizadas son excelentes marcadores genéticos y ha sido posible construir “mapas de alta densidad de SNPs” de todo el genoma humano^{25,26}.

En 1999 se constituyó el SNP Consortium, una alianza formada por diez importantes empresas farmacéuticas, una institución –The Welcome Trust– de fines no lucrativos y cinco centros académicos implicados en el Proyecto del Genoma Humano. Su fin fue establecer un mapa de alta densidad de SNP con objeto de desarrollar procedimientos de diagnóstico y terapéutica de base genética. Este Consortium es de fin no lucrativo, y está obligado a facilitar de forma gratuita sus resultados. Más de 2.1 millones de SNPs han sido depositados en una base de datos pública con acceso desde internet (<http://www.snp.cshl.org>)¹¹.

El principal uso del mapa de SNP es servir de base para conocer la contribución individual de cada gen a las enfermedades que tienen bases complejas

y que involucran varios genes, la predisposición a padecer enfermedades y la distinta respuesta a los fármacos.

4.- DEL CONOCIMIENTO A LA FUNCIÓN. BASES DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

La información genética se almacena, como todos conocemos, en la molécula del ADN y se transmite de una generación a otra. La información se transcribe sintetizando el ARNm y según la secuencia de bases de éste, los aminoácidos se ordenan para la síntesis de proteínas (traducción). El patrón de expresión puede variar, cualitativa, cuantitativa y cronológicamente en la misma célula, tejido u órgano, en función de las necesidades y de las circunstancias ambientales, o del estado patológico en que se encuentren.

Conocer la secuencia del genoma no es suficiente para determinar la función biológica. Existen alrededor de 100.000 genes funcionales en el hombre. Una célula depende, para su funcionamiento y supervivencia, de múltiples vías metabólicas y reguladoras.

Una vez que se conoce la secuencia de nuestro genoma, el reto fundamental es identificar las partes que determinan su función. La denominada era “post-genómica” es conocida también como “genómica funcional”. El entendimiento de la función no es sencillo, ya que depende de las interacciones con otras moléculas.

La genómica funcional intenta monitorizar simultáneamente todos los eventos potenciales, que pueden ser tanto la expresión de genes en el ARN o, a nivel de proteínas, todas las posibles interacciones proteína-proteína, todos los alelos de los genes que pueden afectar la función de las proteínas, o todos los sitios de unión de la proteína al genoma.

Basándose en los mapas de SNP, en técnicas analíticas muy eficaces y potentes (biochip) y en la aplicación de programas informáticos, se pueden realizar estudios genéticos-epidemiológicos²⁷. Estos estudios tratan de establecer si ciertos SNPs se asocian significativamente (“diferencias de encadenamiento” o “linkage disequilibrium”) a determinadas situaciones clínicas, como por ejemplo escasa eficacia o desarrollo de reacciones adversas²⁸. Los perfiles de SNPs que se encuentran presentes en los pacientes con problemas de eficacia o de seguridad para un fármaco, podrían determinarse antes de administrarlo, permitiendo, para cada caso, aumentar las probabilidades de obtener una buena res-

puesta terapéutica y un bajo riesgo de complicaciones. Esta es la base de la denominada “MEDICINA PERSONALIZADA” (**el medicamento adecuado, a la dosis correcta, en el paciente idóneo**).

Dos ramas del conocimiento genético: la genómica funcional (farmacogenómica) y la farmacogenética aplican la información proporcionada por los mapas SNPs, en el terreno de la terapia para conseguir estos objetivos.

5.- FARMACOGENÓMICA

Estudia sistemáticamente todo el genoma y sus productos en relación con los procesos de descubrimiento y desarrollo de medicamentos¹⁷.

Combina dos estrategias complementarias: la genética exploratoria que compara la dotación genética de individuos afectados de una enfermedad con la de sujetos sanos con el fin de identificar diferencias de secuencia que orienten sobre posibles genes implicados en la patogenia de ese proceso.

La genómica exploratoria compara las secuencias de los genes de dianas terapéuticas ya conocidas en determinadas patologías con la información almacenada en bases de datos de secuencias genéticas de esa enfermedad. Persigue identificar genes similares implicados en esa (u otra enfermedad) y frente a los que se pueda actuar terapéuticamente.

La combinación de estas dos estrategias permitirá descubrir nuevas dianas terapéuticas y contar con mejores indicadores bioquímicos para la evaluación de medicamentos, cambiando la estrategia clásica de la investigación, pues la investigación genética señalará primero los eventos moleculares y hacia ellos se dirigirán los programas de investigación²⁹. Un ejemplo muy fácil nos ayudará en la comprensión de este postulado, se descubrió que la aterosclerosis estaba asociada a la elevación y acumulación de colesterol, y con este modelo se estudian las alteraciones moleculares que condicionan el aumento de colesterol y se podrá actuar sobre ellas.

Adicionalmente, la mejor caracterización de las bases genéticas y moleculares de las enfermedades ayudará a mejorar su diagnóstico, ya que se diferenciará entre entidades con síntomas parecidos pero con distintas causas y mecanismos de desarrollo o progresión clínica y que, consecuentemente, son tributarias de tratamientos diferentes³⁰.

6.- FARMACOGENÉTICA

Es la disciplina científica orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a los medicamentos en individuos o poblaciones³¹. Conociendo cómo un determinado polimorfismo genético afecta al metabolismo y a la acción de los medicamentos, será posible predecir para cada paciente qué medicamento es el que ofrece mayor beneficio terapéutico y qué probabilidad existe de desarrollar una reacción adversa en función de su dotación genética. La farmacogenética constituye uno de los pilares de la «medicina personalizada»^{32,33}.

Está basada en la obtención y en el análisis de información genética pero, a diferencia de otras disciplinas, como la terapia génica, la ingeniería genética o la clonación, no implica la modificación de la dotación genética del paciente, ni la transferencia de material genético de unos seres vivos a otros. Sólo analiza una información genética muy concreta –**la relacionada con la eficacia y seguridad de los medicamentos**– con una finalidad muy específica: **mejorar los criterios científicos para su selección y uso**. Tampoco pretende establecer el riesgo genético de padecer enfermedades, aunque en ocasiones puede revelar esta información u otras colaterales (p. ej., la confirmación de paternidad). Esta disciplina hará posible mejorar la eficacia de los tratamientos administrados, para seleccionar el compuesto más eficaz y ajustar individualmente la posología³⁴. Además, permitirá investigar las causas y mecanismos patogénicos de las reacciones adversas y prevenir su aparición futura con ese fármaco y, probablemente, con otros similares³⁵.

7.- INFLUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS EN EL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS. PRINCIPALES VÍAS METABÓLICAS

La mayor parte de los fármacos sufre una biotransformación que tiene lugar principalmente en el hígado. Generalmente, en un proceso que consta de una o dos fases, las enzimas transforman las moléculas lipófilas del fármaco en un metabolito más hidrosoluble, que habitualmente representa su forma inactiva, aunque también pueden originarse metabolitos activos o tóxicos (figura 1). Estos metabolitos, posteriormente, se excretan del organismo por la bilis u orina¹.

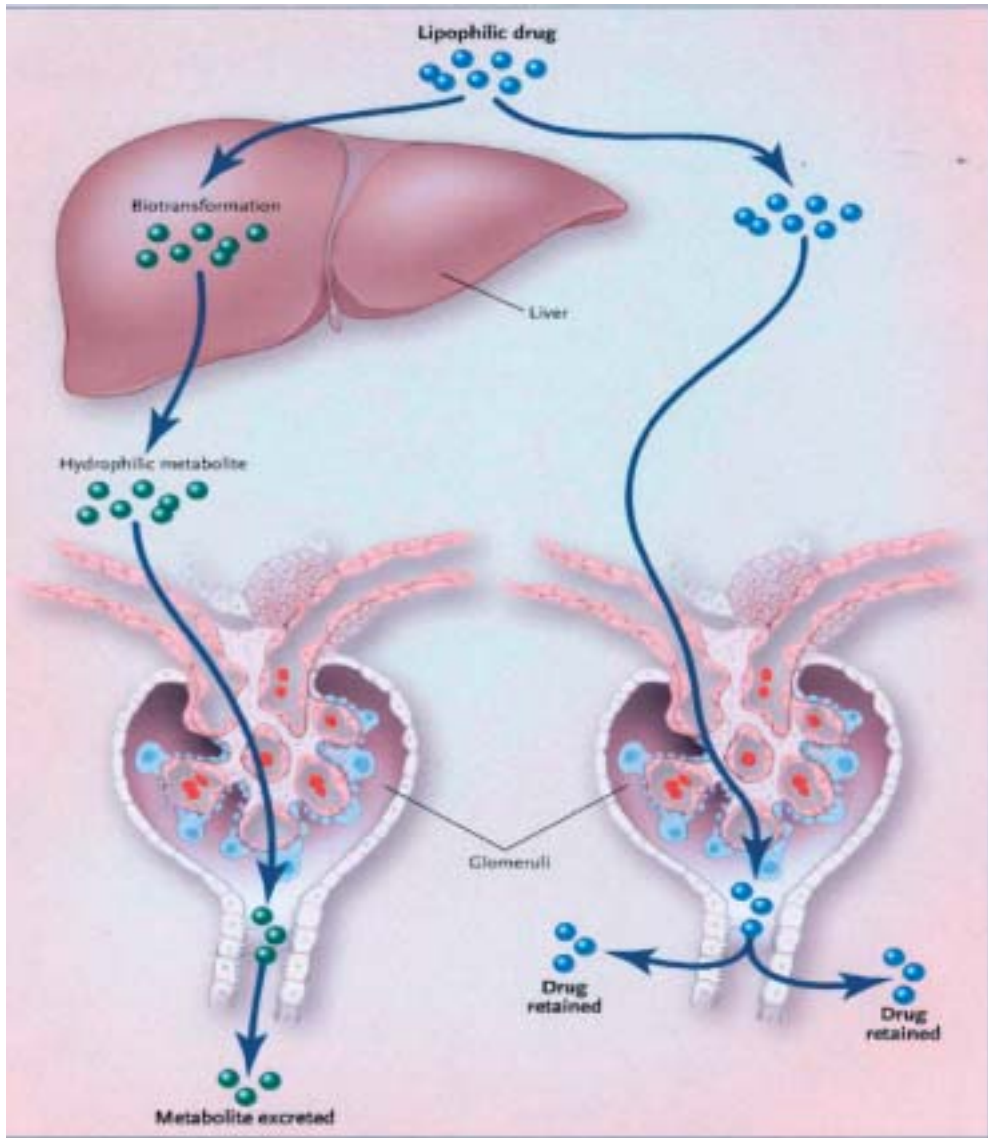


Figura 1.- Esquema del metabolismo y excreción de los fármacos. Tomado de Weinshilboum R. 2003 (1)

Las principales vías metabólicas son: acetilación, metilación y oxidación, cuyos enzimas responsables son, respectivamente, la N-acetiltransferasa, tiopurina-metiltransferasa y el citocroma P450. Los polimorfismos genéticos producen modificaciones en estos enzimas que pueden ser las responsables de la alteración de la actividad enzimática. Simplificando al máximo podemos formular: genes ♦ enzimas ♦ funciones biológicas.

Se han descrito tres fenotipos diferentes de respuesta a los fármacos³⁶ (figura 2):

- Metabolizadores rápidos o extensivos, que representan la población ‘normal’,
- Metabolizadores lentos, que muestran poca o nula capacidad de metabolización de un fármaco, y
- Metabolizadores ultra-rápidos, que metabolizan un fármaco mucho más deprisa que la población ‘normal’.

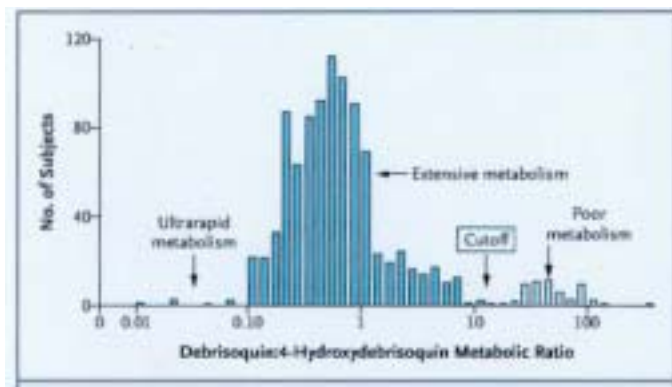


Figura 2.- Diferentes fenotipos de respuesta a los fármacos. Tomado de Weinshilboum R. 2003 (1)

Tanto los metabolizadores lentos como los ultra-rápidos muestran concentraciones plasmáticas anormales del fármaco y sus metabolitos. Los metabolizadores lentos pueden acumular dosis elevadas, que pudieran llegar a ser tóxicas. Por el contrario los metabolizadores ultra-rápidos no suelen mostrar res-

puesta clínica en absoluto debido a su tendencia a excretar los fármacos del organismo antes de que puedan hacer efecto.

Uno de los polimorfismos más importantes por su grado de implicación en la clínica es el de la N-acetilación por el gran número de fármacos de prescripción común a los que afecta y los numerosos pacientes a los que se administran³⁷. Este polimorfismo se conoce desde hace más de 40 años, cuando se monitorizaron los tratamientos de pacientes tuberculosos a los que se administraba isoniacida; se encontró una distribución bimodal, los eliminadores lentos o rápidos del fármaco (figura 3). Después de los estudios genéticos, se estableció que la capacidad de eliminación de la isoniacida estaba determinada por dos alelos de un gen autosómico y que los pacientes homocigóticos del gen recesivo eran los eliminadores lentos del fármaco³⁸.

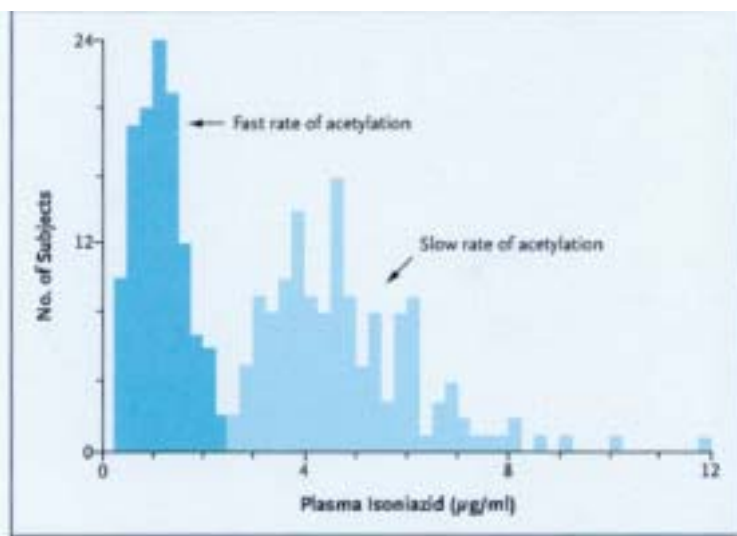


Figura 3.- Acetilación de isoniacida. Tomado de Weinshilboum R. 2003 (1)

La importancia de su determinación radica³⁹:

1º) en la necesidad de establecer las relaciones entre el fenotipo y las reacciones adversas que se presenten y los efectos terapéuticos de fármacos como isoniacida, trimetropin-sulfametoxazol, hidralacina, dapsona, sulfamidas, nitrocepan, procainamina y dipirona entre otras.

2º) en la posibilidad de explicar asociaciones estadísticas encontradas entre el fenotipo acetilador lento y los síndromes de Sjögren y de Gilbert, así como el lupus eritematoso sistémico, carcinoma vesical, de laringe y bronquial.

Un ejemplo de la trascendencia clínica del polimorfismo que condiciona el fenotipo acetilador lento lo tenemos en los individuos que sufren reacciones adversas durante la anestesia al utilizar los relajantes musculares del tipo de la succinildicolina (suxametonio); los pacientes portadores de pseudocolinesterasa atípica, que son incapaces de hidrolizar rápidamente el fármaco, pueden presentar apneas prolongadas.

8.- VARIANTES GENÉTICAS QUE AFECTAN LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS Y SU TOXICIDAD

Cada fármaco antes de llegar a su lugar de acción (receptores) es vehiculado en plasma por diferentes proteínas. Estas proteínas determinan la distribución y excreción del fármaco, así como su respuesta farmacológica y sus efectos indeseables. Los polimorfismos afectan a la respuesta global del organismo al fármaco, es decir a los procesos farmacocinéticas. Por tanto se pueden producir variantes genéticas a nivel de:

- Citocromo P450
- Enzimas que activan o inactivan medicamentos
- Transportadores
- Otras enzimas

Estas variantes genéticas también pueden afectar a los procesos farmacodinámicos y concretamente a la interacción de un fármaco con su receptor específico.

- Receptores

Dentro de las variantes genéticas que afectan al metabolismo de los fármacos citaremos algunos ejemplos de los numerosos que existen: polimorfismos en los genes que codifican el sistema del citocromo P450(CYP) que a su vez presenta diversas enzimas y formas moleculares explican algunos comportamientos de los individuos ante diversos fármacos⁴⁰. La codeína, que ejerce su

acción analgésica mediante su transformación a morfina, en los metabolizadores lentos no alcanzará el efecto analgésico deseado, debido a un polimorfismo en el gen que codifica la enzima debrisoquina-4-hidroxilasa (citocromo 2D6)⁴¹.

Otro polimorfismo de la misma familia se localiza en Citocromo2C9, que metaboliza ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, tetrahidrocannabinol, fenitoina, tolbutamida, S-warfarina y que manifiesta como resultado una actividad metabólica cinco veces menor.

La enzima Citocromo 2A6 (CYP2A6) representa otro ejemplo muy significativo. Es la encargada de inactivar la nicotina. Aquellos pacientes con mutaciones en el gen que la codifica tendrán mayor nivel de nicotina en la sangre y mayor adicción al tabaco⁴¹.

Dentro del grupo de enzimas que activan o inactivan fármacos, un polimorfismo clínicamente importante es el de la tipourina metil transferasa (TPMT), que es responsable del metabolismo de la 6-mercaptopurina y 6-tioguanidina. Este polimorfismo genético está asociado a la dificultad de conseguir dosis efectivas en niños con leucemia linfocítica aguda que reciben como tratamiento 6-tioguanidina y azatioprina. Los alelos nulos de la enzima TPMT, que se presentan en el 0,3 % de la población, tendrán actividad de la enzima muy disminuida y por ello menor capacidad de metabolizar el fármaco^{42,43}, lo que supone un alto riesgo de toxicidad e incluso muerte para los pacientes tratados con la 6-tioguanidina y azatioprina (inmunosupresor), a menos que la dosis sea reducida drásticamente.

Actualmente, se realizan ensayos funcionales de la actividad de la TPMT (tipourina metil transferasa intraeritrocitaria) e incluso genotipado, con el que se pueden identificar a aquellos pacientes (aproximadamente 1 entre 300) que son homocigotos para los alelos de baja actividad que codifican el enzima, con el fin de conocer si son capaces de metabolizar estos fármacos a sus formas inactivas metiladas. Estos pacientes pueden ser tratados con seguridad a dosis 10-15 veces más bajas que las prescritas habitualmente. Estamos ante un claro ejemplo de suma utilidad de optimización de dosis

A nivel de proteínas transportadoras el primer ejemplo relevante fue un hallazgo sobre la proteína de resistencia multidroga MDR-1, que sirve como transportador para extraer numerosos medicamentos de la célula. La sobreexpresión del MDR-1 en tumores se ha asociado con una mayor resistencia a citostáticos como adriamicina y plactaxel⁴⁴, al impedir que permanezcan en

la célula para ejercer su acción. En contraste, otra variante genética del MDR-1 ha sido asociada con bajos niveles del mismo, lo que altera la distribución de los medicamentos, y da como resultando en algunos casos, una mayor incidencia de toxicidad⁴⁵.

Respecto a otras enzimas, la proteína colesterol ester transferasa (CETP) se encarga de estimular el intercambio de lípidos entre las lipoproteínas y puede promover la aterogenicidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Se ha estudiado la respuesta a la pravastatina y sus asociaciones con los polimorfismos de esta enzima. Los pacientes con los alelos B1-B1 responden al tratamiento y disminuyen la progresión de la aterosclerosis, mientras que los pacientes con alelos B2-B2 (16 % de los tratados) son refractarios al tratamiento⁴⁶.

En el campo de los receptores un ejemplo clásico es el polimorfismo de receptores beta 2 adrenérgicos (B₂AR) en la respuesta de pacientes con asma. Un SNP determinado, ha demostrado una regulación a la baja “down-regulation” de los receptores beta2, lo que hace al paciente refractario al tratamiento con agonistas beta-adrenergicos (ej. Albuterol)⁴⁷.

Incluir la influencia del genotipo en la investigación de nuevos medicamentos puede evitar los potenciales efectos adversos debidos a polimorfismos conocidos, en relación con la transformación metabólica de los fármacos así como una adecuada optimización de dosis.

Los ejemplos más frecuentes de variaciones hereditarias o adquiridas en enzimas y receptores que afectan a la respuesta a fármacos, se resumen en la (tabla I).

Tabla I – Variaciones enzimáticas y receptoriales que modifican la respuesta de los fármacos

Enzima	Variantes fenotípicas	Fármacos	Respuesta modificada
Pseudocolinesterasa	Hidrólisis lenta	Sucinilcolina	Apnea prolongada
Acetyl transferasa	Acetiladores rápidos y lentos	Isoniacida Sulfametacina Procainamina Dapsone Ácido paraaminosalicílico	Lentos: neuritis tóxica Susceptibilidad a LES Cáncer de vejiga
Tiopurina metiltransferasa	Metiladores pobres	6-mercaptopurina 6-tioguanidina Azatiopirina	Toxicidad médula ósea Lesión hepática
Dihidropirimidina dehidrogenasa	Inactivación lenta	5-Fluoracilo	Posible mejora de la toxicidad
Aldehído deshidrogenasa	Metabolizadores rápidos y lentos	Etanol	Lento: rubor facial Rápido: protección para la cirrosis hepática
CatecoL-O-metil transferasa	Levodopa Metildopa	Metiladores altos bajos	Bajo: respuesta incrementada
CYP2D6	Metabolizadores Ultra-rápidos Extensivos Pobres	Debrisoquina Esparteina Fenformina Nortriptilina Dextrometorfano	Pobre: incrementa toxicidad Extensivo: cáncer de pulmón? Rápido: resistencia fármacos
CYP2C9	Metabolizadores pobres	Tolbutamida Warfarina Fenitoína AINES Imipramina	Respuesta incrementada o toxicidad
CYP2C19	Hidroxiladores Pobres extensivos	Omeprazol Mefenitoína Hexobarbital Proguanil etc	Pobre: incrementa toxicidad; Pobre eficiencia (Proguanil)
Receptores			
Receptor B2	Alza receptor Baja regulación	Albuterol Ventolin	Pobre control del asma
Receptor serotoninérgico 5-HT2A	Polimorfismos múltiples	Clozapine	Se asocia con variable eficiencia a fármacos
HER2	Sobre expresión en cáncer de mama y otros	Trastuzumab (Herceptin)	Sobre expresión se asocia con eficiencia terapéutica
Transportadores			
Transportador Resistencia múltiple a fármacos	Sobre expresión en cáncer	Vinblastin Placlitaxel Doxorubicina	Resistencia a fármacos

Tomado de: Mancinelli L. y col, 2000 (4)

9.- IMPLICACIÓN DEL LABORATORIO CLÍNICO EN LA OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA

Con anterioridad a la aparición y aplicación en el campo de los Análisis Clínicos de los métodos de Inmunoanálisis, la individualización del tratamiento se centraba en tres áreas: 1º) relaciones empíricas de dosis-respuesta, 2º) la experiencia e intuición del clínico y 3º) la interpretación clínica observada en el paciente, es decir, unas apreciaciones que caen en gran medida dentro del campo observacional y del subjetivismo.

Actualmente el laboratorio clínico, cumpliendo con su misión de ayudar al mejor diagnóstico y tratamiento del paciente, objetiva en lo posible la respuesta al tratamiento, mediante la monitorización de fármacos de estrecha ventana terapéutica. Para ello se determina su concentración (en plasma o sangre total) y en algunos casos la de sus metabolitos que, junto con pruebas bioquímicas complementarias (p.ej. creatinina) y otros datos como edad, peso, hora de última toma y hora de extracción, permiten examinar el fenotipo del paciente. Su objetivo principal es ofrecer un mejor cuidado del mismo, mediante la individualización del tratamiento farmacológico, es decir, procurando conseguir la concentración terapéutica óptima y a la vez mejorar la respuesta clínica, minimizando los riesgos de toxicidad para cada paciente en particular.

Hoy día, se monitorizan grandes grupos terapéuticos: antiarrítmicos (disopirramida, procainamida...), glucósidos cardiacos (digoxina..), antiasmáticos (teofilina), antibióticos (amicacina, gentamicina, vancomicina..), antiepilépticos (valproato, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital..), antineoplásicos (metotrexato), inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato), psicoactivos (antidepresivos tricíclicos y Litio).

Pero aun con estas pruebas, que permiten determinar la tasa de metabolización de un fármaco, a menudo no se puede excluir el riesgo de reacciones adversas⁴⁸. Los análisis genéticos pueden evitar este problema. No pretenden detectar los síntomas producidos por una alteración genética, sino la propia alteración. En un proceso posterior, esta información se puede utilizar para extraer conclusiones sobre el fenotipo.

Con la tecnología del ADN recombinante se está incrementando su aplicación al estudio de los mecanismos de las variaciones heredadas en la respuesta a fármacos en los genes. Tres de estas técnicas son de la mayor importancia:

1) el análisis de restricción del ADN genómico, 2) la amplificación enzimática del ADN por PCR, 3) la expresión del ADN en cultivos celulares, que permiten analizar el ADN de grandes poblaciones de seres humanos, que puede ser obtenido de muestras de sangre o tejido, y que, junto al estudio de la expresión funcional del ADN, posibilitan la investigación rápida de polimorfismos de genes involucrados⁴⁰.

El laboratorio clínico actual está en disposición de dar soporte técnico y profesional a las determinaciones de tipo molecular necesarias, tanto para el diagnóstico de enfermedades como para determinar la respuesta a la idoneidad de la administración de diversos fármacos, así como para predecir las futuras reacciones adversas y toxicidades⁴⁹.

En el amplio abanico de actuación del laboratorio, siempre han existido y existen áreas que van abriendo camino y que trasladan al clínico resultados en la línea divisoria entre la investigación y la aplicación en la clínica. Pero ése es su reto: proporcionar al médico parámetros nuevos, con calidad y evidencia científica cuyos resultados sean prontamente aplicados. En este sentido se mueve el espíritu de las recién creadas Redes Nacionales de Investigación Cooperativa, que integran a especialistas de las distintas áreas de la ciencia médica tanto básicos como clínicos. Entre sus objetivos prioritarios se encuentra el acercar los avances de la investigación lo más rápidamente al paciente, para que se beneficie de manera más eficiente e inmediata, lo que redundará en la mejor asistencia.

Existen diversos ejemplos de nuevos logros con medicaciones prescritas genéticamente tras la realización del análisis molecular (tabla II). Así entre ellos podemos destacar la Warfarina en los trastornos de la coagulación, Mercaptopurina en cáncer, inhibidores de la Hidroxi-metil glutaril CoA-reductasa (HMG-CoA) en aterosclerosis, Tacrina en Alzheimer, Trastuzumab en cáncer de mama con sobre expresión del oncogen Her₂ neu, Imatinib en leucemias con reordenamiento bcr-abl, terapia hormonal sustitutiva en osteoporosis con receptores de estrógenos positivos, Tamoxifeno en el cáncer con sobre expresión de BRCA2, entre otros¹¹.

Tabla II - Medicaciones prescritas genéticamente

Diana	Fármaco	Enfermedad	Acción
Citocromo P450	Warfarina	Alt. en coagulación	Toxicidad
TPMT	Mercaptopurina	Cáncer	Toxicidad
CETP	Inhib. HMG-CoA reductasa	Ateroesclerosis	Eficiencia
APOE-4	Tacrina	Alzheimer	Eficiencia
Receptor Her-2	Trastuzumab	Cáncer	Eficiencia
Bcr-abl	Imatinib	Cáncer	Eficiencia
Recep. Estrógenos	THS	Osteoporosis	Eficiencia
BRCA2	Tamoxifeno	Cáncer	Eficiencia
Perfiles transcripcionales	Taxanos,Antraciclinas. Pt	Leucemia,cáncer Mama y ovario	Eficiencia

Tomada de: Jeffrey S y cols 2003 (11)

El diagnóstico molecular de enfermedades realizado mediante genotipado de SNP y secuenciación de genes ha revelado una gran variedad de predisposición familiar al cáncer, como cáncer de mama, estómago, colorectal, ovario, endometrio, meningioma, retinoblastoma, hemangioma, feocromocitoma, tumor de Wilms y randomiosarcoma, entre otros¹¹.

Los laboratorios clínicos debemos dar respuesta a estos planteamientos, como una tarea más que debemos llevar a cabo en la práctica diaria. Dentro de muy pocos años las pruebas de biología molecular, hoy reservadas para unidades concretas, estarán al alcance de los distintos laboratorios, como hoy están los grandes analizadores automáticos. Ello permitirá analizar cientos de secuencias específicas de genes implicados en el metabolismo de un determinado fármaco que varíe únicamente en un nucleótido (nuestros ya familiares y estimados SNPs).

El laboratorio clínico, a petición del facultativo que vaya a prescribir un medicamento, informará que el paciente dispone de ciertos polimorfismos que le habilitan o no a ser candidato para la administración de un determinado fármaco a una determinada dosis, o incluso se podría recomendar que, dada su dotación genética, sería aconsejable la prescripción de otro fármaco⁵⁰.

La metodología de los SNPs permitirá asignar a cada individuo un “perfil abreviado de SNPs” que recoja la información sobre determinadas áreas del genoma, relacionadas con la eficacia y la tolerancia a diversos agentes terapéuticos.

10.- CON OTRA MIRADA

El conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad determinará la forma de clasificarla. Así pasaremos de una clasificación sintomática, en la que los pacientes son asignados a determinadas categorías clínicas en función de la cohorte de síntomas y signos que exhiben, a una clasificación basada en el conocimiento de los mecanismos moleculares subyacentes y en su pronóstico. Este cambio hará que síndromes tan heterogéneos como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, demencia, asma, depresión, etc se desglosen en diversas enfermedades, cada una de ellas con una base genética distinta, un mecanismo fisiopatológico molecular y un pronóstico perfectamente conocidos.

El tratamiento dejará de ser igual para todos los pacientes, siguiendo directrices y guías terapéuticas que asumen la homogeneidad de la población afecta por la enfermedad, para convertirse en un tratamiento individualizado que se ajuste a la base genética del paciente, sus factores ambientales, el grado de evolución de la enfermedad y los factores idiosincrásicos de afectación a la respuesta y tolerancia a los diversos tratamientos alternativos disponibles⁵¹.

Al poder identificar “a priori” el riesgo relativo de cada sujeto a padecer una enfermedad, la Medicina se orientará cada vez más hacia medidas de tipo profiláctico o terapéutico precoz, en muchos casos con intención curativa completa, olvidando casi por completo los objetivos paliativos de síntomas o de detenimiento de la progresión de la enfermedad que domina en la práctica clínica actual⁵².

En cuanto a los medicamentos, dejarán de existir los grandes “blockbusters”, productos utilizados en multitud de pacientes afectados de síntomas similares, para dar paso a agentes terapéuticos de uso más limitado, específicos para los enfermos con una patología de mecanismo genético determinado.

Todos estos cambios en la Medicina clínica, la terapéutica y el laboratorio tendrán igualmente repercusiones sobre los aspectos administrativos, legales éticos, científicos y educativos, exigiendo a todos los implicados (Administración pública, legisladores, profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeros etc), pacientes, empresas farmacéuticas, y, en su conjunto, a la sociedad) un importante esfuerzo para conseguir obtener los máximos beneficios de esta auténtica revolución genética, que se inició hace ahora 50 años con el hecho ya citado del descubrimiento de la estructura en doble hélice del ADN por Watson

y Crick. Para alcanzarlo, la información y educación de los implicados, el diálogo abierto y constructivo entre las partes son elementos esenciales.

Y terminaré reconociendo en la frase de Isaac Newton lo que todavía le queda a la Humanidad por descubrir. Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *New Engl J Med.* 2003;348:6 529-537
- 2.-Evans W.E. and Mcleod H.L. Pharmacogenomics-Drug disposition, Drug targets, and side effects. *New Engl J Med.* 2003;348:6 538-549
- 3.-Murphy M.P. Current pharmacogenomic approaches to clinical drug development. *2000 Pharmacogenomics* 1 (2) 1-9
- 4.-Mancinelli L., Cronin M., Sadée W. Pharmacogenomics : The promise of personalized medicine. *2000 AAPS PharmSci*; 2 (1) 1-14
- 5.-Housman D, Ledley FD. Why pharmacogenomics? Why now?. *Nature Biotechnol* 1998 ; 16 (Suppl): 52-53
- 6.-Amos J, Patnaik M. Commercial molecular diagnostics in the US: the Human Genome Project tho the clinical laboratory. *Human Mutat.* 2002; 19:324-333
- 7.-Bottles K. A revolution in genetics: changing medicine, changing lives. *Physician Exec.* 2001; 2:411-421
- 8.-Bordet R, Gautier S, Le Louet H, et al. Aalysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2001; 56: 935-941.
- 9.- Ginsburg GS, McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol.* 2001; 19: 491-496
- 10.-Kuhlmann J; Responsibilities of clinical pharmacology in the early phase of drug development. *Med. Klin* 1999, 94; 5: 290-299.
- 11.-Jeffrey S. Ross, and Geoffrey S, Ginsburg “The integration of molecular diagnostics with terapeutics. S for drug development and pathology practice” *Am. J. Clin. Pathol* 2003;119:26-36
- 12.-Münker T. Farmacogenómica: Fármacos personalizados y medicina personalizada. *J Pharm Belg.* 1999;54(5):125-9.

- 13.-Garrod AE .Inborn errors of metabolism. London: Henry Frowde 1909
London: Oxford University Press Reprint; 1963
- 14.-Ford EB. Polymorphism and taxonomy, In:Huxley,J (ed) The New Systematics, Clarendon Press Oxford 1940:49-573
- 15.-Motulsky AG. Drug reaction, enzymes and biochemical genetics. J.AM, MED ASSOC. 1957; 165:835-37
- 16.-Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleotid acids. Nature 1953; 171; 731-4
- 17.-Emilien G.,Ponchon M.,Caldas C., Isacson O., Maloteaux J.M. Impacto f genomics on drug discovery and clinical medicine. Q.J.Med 2000;93: 391-423
- 18.-Kalow W. Pharmacogenetics in biological perspective. Pharmacol Rev 1999; 49:369-79
- 19.-Nebert DW.Polymorphisms in drug metabolizing enzymes what is their clinical relevance and why do they exist? Am.J.Hum Genet 1997;60:265-71
- 20.-Gusella JF.DNA polymorphisms and human disease.Annu Rev Bichem 1986;55:831-54
- 21.-Taylor JG.Choi E-H, Foster CB, Chanock SJ.Using genetic variation to study human disease.Trends Mol Med 2001;7:507-12
- 22.-Epplen C, Santos EJM, Mäueler W, Van Helden P, Epplen JT. On simple repetitive DNA secuences and complex diseases..Electrophoresis 1997;18:1577-85
- 23.-Wren JD, Forgacs E, Fondon JW III,Pertsemliadis A, Cheng SY, Gallardo et al. Repeat polymorphisms within gene regions: phenotypic and evolutionary implications.Am J. Hum Genet 2000;67:345-56
- 24.-Perucho M. Cancer of the microsatellite mutator phenotype. Biol Chem. 1996 Nov;377(11):675-84. Review
- 25.-Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. Lancet 2000;355:1358-61.
- 26.- Brookes AJ. The essence of SNPs. Gene 1999;234: 177-86
- 27.-McCarthy JJ,Hilfiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. Nature Biothno 2000;18:505-8
- 28.-Campbell DA, Valdés AM, Spurr N. Making drug discovery a SN(i)P.DDT 2000;5:388-96

29.-Rodríguez-Villanueva J. Integración de la genética en la investigación clínica: farmacogenética y genómica funcional. <http://www.icf.vab.es/icbdigital>

30.- Rodríguez-Villanueva J, ALSar MJ, Avendaño C, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para comités éticos de investigación clínica. Fundamentos científicos y marco legal (I). *Med. Clínica* 2003;120:63-67

31.-Weinshilbourm RM. Human pharmacogenetics. *Federation proceedings* 1983;43:2295-97

32.-Marshall A. Laying the fundations for personalized medicines. *Nat Biotechnol* 1997;15:954-7

33.-Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000;400:857-65

34.-Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001;7:201-4

35.-Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reaction. *Lancet* 2000; 356:1667-1

36.-Johansson I, Lundqist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqist F, Ingelmann-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of desbrisoquine. *Proc.Natl.Acd.Sci.* 1993;90:11825-11829

37.-Clark D. Genetically determined variability in acetilation and oxidation. therapeutic implications. *Drugs* 1985; 29: 342-375

38.-Evans DAP. N-acetyltransferasa. *Pharmacol Terap* 1989; 42: 157-234)

39.-Pérez Arcila A. Farmacogenética: Importancia de la determinación del fenotipo acetilador. *Iatreia* 1994; 7:97-98

40.-Lares-Asseff I, Trujillo-Jiménez F. La farmacogenética y su importancia en la clínica. *Gac. Méd. Mex.* 2001 137;3:227-236.

41.-Seller EM, Tyndale RF. Mimiking gene defects to treat drug dependence, *Ann N.Y. Acad Sci* 2000;909:233-46

42.-Kryetsky EY, Evans WE. pharmacogenetics of cancer therapy *Am J,hum. Genet.* 1998;63:11-16

43.-Lennard L. Van Loon JA, Weinshilboum RM pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46:149-54) .

44.-Roninson IB, Chinje, Cjoi K et al. Isolation of human mdr dna sequence amplified in multidrug resistant kb carcinoma cells. *Proct Natl Acade Sci USA* 1986; 83: 4538-42.

45.-Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Functional polymorphism of the human multidrug resistance gene *Proct Natl Acade Sci USA* 2000; 97:3473-78) .

46.-Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH et al . The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N. Eng J Med* 1998;338:86-93

47.-Liggett SB. Pharmacogenetics of relevance target in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28 (SUPPL 1) 77-9

48.-Prows, CA optimization drug therapies based on genetics differences: Implications for the clinical setting *AACC Clinical Issues VOL 9 N°4:499-512, 1998*

49.-Linder MW, Valdes R Jr. Pharmacogenetics in the practice of laboratory medicine. *Mol Diagn* 1999;4:4 365-379

50.- Linder MW, Valdes R Jr. Fundamentals and applications of pharmacogenetics for the clinical laboratory. *Ann Clin Lab Sci* 1999;29:2 140-149

51.- Housman D, Ledley FD. Why pharmacogenomics? Why now?. *Nature Biotechnol* 1998 ; 16 (Suppl): 492-493.

52.-Rodríguez-Villanueva García J. El impacto de la genética en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos. *Informática y salud* 2000 Marzo-Abril

PALABRAS DE CLAUSURA
A CARGO DEL
EXCMO. DR. D. PEDRO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
PRESIDENTE PROVISIONAL DE LA ACADEMIA

Excmo. Sr. Presidente de la Comunidad Autónoma,
Excmas. e Iltnas. personalidades,
Excmos. e Iltnos. Señores académicos,
Señoras y señores:

Hoy es un día muy significativo para nuestra Comunidad, pues tras 103 años de ostracismo, la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia, nombre con el que se ha designado actualmente a la antigua Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena, ha vuelto a ver la luz.

Todo ello, gracias al esfuerzo, trabajo y bien hacer de una Comisión Gestora, formada por los Ilustres farmacéuticos: D. Francisco Celdrán (Presidente de la Asamblea Regional), D. Prudencio Rosique (Presidente del Ilustre Colegio de Farmacéuticos de nuestra Comunidad), D. Francisco José Vicente Ortega (Presidente de Honor de la Real Academia de Medicina de Murcia), D. Pedro Rabadán (Presidente de la Hermandad Farmacéutica del Mediterráneo) y D. Juan Ángel y D. Julio Álvarez Gómez (acreditados analistas cartageneros), además de la eficaz e inestimable labor de la Excma. Dra. D^a María Cascales, miembro de la Real Academia de Farmacia de Madrid, del Instituto de España y también cartagenera de origen.

Los compañeros a los que acabo de citar, han sacado a la luz una vieja Institución, cuyos antecedentes datan de una antigua “Cofradía de la Facultad Médica” formada por médicos cartageneros, que con el paso del tiempo dio lugar

en 1784, a la “Academia Médico Práctica de Cartagena”. Este Foro, desde el principio contó con la participación activa de un gran número de farmacéuticos como lo acreditan los documentos de la época desinteresadamente donados por el Ilmo. Dr. D. Carlos Ferrándiz Araujo, historiador y compañero de la Real Academia de Medicina de Murcia y al que le damos las gracias por los esfuerzos que está realizando para conseguir que antes de final del presente año tengamos editado un libro “in extenso” de todos los antecedentes históricos de esta Docta Institución.

La citada Academia cesó en su actividad a finales del siglo XVIII, como consecuencia de la entrega sin límite de sus miembros a una epidemia de fiebres palúdicas.

Tras una nueva apertura en 1802, su labor fue dinámica pero efímera ya que el Decreto Absolutista de 23 de noviembre de 1823, en el que se suprimían las Academias, lograría nuevamente inactivarla.

Finalmente en 1879 abre sus puertas como “Academia Médico-Farmacéutica de Cartagena”. En el discurso de inauguración, el Ilmo. Dr. D. Juan Sancho del Río, farmacéutico, dice de ella que “SERÁ ECLÉCTICA, ADMITIENDO LA LIBERTAD ILIMITADA DEL PENSAMIENTO Y DE LA DISCUSIÓN”. Durante 21 años desarrolla una frenética y exitosa actividad llena de interesantes discursos, publicaciones e informaciones, sobre las que por la brevedad de mi intervención, y en base a la alusión llevada a cabo anteriormente, pronto tendrán el mayor número posible de referencias.

Vaya desde aquí en el nombre de todos los Académicos, nuestro agradecimiento a este grupo de profesionales que han hecho posible la llegada al punto de partida en el que hoy nos encontramos, al igual que hacemos extensiva nuestra gratitud al Excmo Sr. Presidente de nuestra Comunidad por el interés demostrado tanto en que saliera adelante este proyecto, como por presidir el acto de apertura oficial del mismo a sabiendas del poco tiempo libre de que dispone en esta fechas por unos u otros motivos; a la Consejería de Cultura, personalizada en el Excmo. Sr. Consejero D. Fernando de la Cierva y en sus Directores Generales Ilmos. D. José M^a Martínez Selva y D. Fernando Armario.

A la Junta de Gobierno del Ilustre Colegio de Farmacéuticos y a sus colaboradores por su esfuerzo y dedicación a esta causa, por lo mucho que nos han dado y por lo que todavía esperamos de ellos. Es de justicia en este momento, hacer una mención especial a nuestro presidente Prudencio Rosique, por ser un poco el “alma mater” en la elección de este grupo inicial de 10 Académicos a

sabiendas que esta decisión debió de producirle más de un quebradero de cabeza pues en nuestra Comunidad hay muchísimos profesionales con méritos más que suficientes para formar parte de esta Institución y con el tiempo, ya es nuestra la responsabilidad que así sea.

Igualmente queremos agradecer a todas aquellas Instituciones: Instituto de España, Real Academia de Medicina de Murcia, Rectorado de las Universidades de Murcia y Cartagena y Consejo Superior de Investigaciones Científicas, que con su informe positivo han hecho posible esta realidad.

También en este momento, he de manifestar nuestro reconocimiento a la Ciudad de Cartagena, representado en su alcaldesa la Ilma. D^a Pilar Barreiro por la amabilidad e interés demostrados durante este tiempo para encontrarnos una ubicación digna de una Institución de este rango. Esperamos que se puedan hacer realidad a la mayor brevedad posible los proyectos que tenemos encauzados sobre este tema.

No podemos dejar de mostrar nuestro entusiasmo y gratitud a todos los presentes, representantes de las Instituciones Nacionales e Internacionales (Consejo General de Colegios, Facultades de Farmacia de Alicante, Barcelona, Granada, Sevilla y Madrid, Academias de Farmacia de Cataluña, Madrid, Iberoamericana, Academia de Toulouse, Chequia, Eslovaquia, Méjico, Perú, Chile y Argentina, Sociedades científicas: A.E.F.A., A.E.B.M. También a los representantes de Farmaindustria, Distribución y Anef), así como a los dignatarios de las Instituciones de nuestra Comunidad (Consejerías de Cultura y Sanidad, Universidades de Murcia, Cartagena, Universidad Católica y UNED, Reales Academias de Bellas Artes Santa María de la Arrixaca, Ciencias, Legislación y Jurisprudencia, Medicina, y Alfonso X el Sabio; Colegios profesionales, hospitales, agrupaciones sindicales, asociaciones, y otras entidades públicas), así como a todos los presentes, familiares y amigos, ya que con vuestra asistencia no sólo enaltecéis más este acto sino que nos hacéis acrecentar el compromiso de sacar hacia adelante esta Magna Institución que tan brillantemente han reflotado nuestros compañeros a los que de seguro no vamos a defraudar.

Finalmente y en este apartado de agradecimientos quiero desde este foro, testimoniar mi más profunda gratitud a mis compañeros de la Academia quienes de forma democrática confiaron en mí como Presidente Provisional. No me cabe la menor duda de que cualquiera de ellos por conocimientos y capacidad lo haría correctamente.

Durante este corto pero fructífero período de tiempo en el que llevamos juntos tengo que manifestar mi enorme satisfacción por el trabajo que hemos desarrollado como grupo, ya que aunque todos nos conocíamos en mayor o menor medida al ser la profesión farmacéutica tan rica y variada en oportunidades de trabajo, y prácticamente proceder de actividades muy diversas, durante esta época, hemos sentado las bases de una convivencia basada en el conocimiento, el entendimiento, la tolerancia y la amistad.

En este tiempo, a pesar de seguir pendientes de la consecución de una sede definitiva, se han llevado a cabo una serie de actividades tales como diseñar nuestra medalla basándonos en el nombre y antecedentes de la Academia, elaborar un libro resumen del pasado de nuestra Institución así como de los caminos recorridos por la Comisión Gestora y, conseguir algo de financiación a través de la Fundación Séneca, Ilustre Colegio Oficial de Farmacéuticos, Consejerías de Cultura, Sanidad y Asamblea Regional.

Además, hemos elaborado nuestros reglamentos presentándolos a la Consejería de Cultura y se ha dado a conocer la Academia al colectivo farmacéutico, en sendas reuniones en Murcia y Cartagena, con presencia masiva de nuestros compañeros.

Igualmente se han programado dos actos itinerantes en Fuente Álamo (acerca de nutrición) a celebrar en junio y en Caravaca de la Cruz (gestión de residuos medicamentosos) que tendrá lugar en noviembre. Hemos sentado las bases del Premio Academia de Farmacia Santa María de España, tema libre sobre las ciencias de la salud.

De igual modo estamos preparando en colaboración con el Ilustre Colegio de Farmacéuticos de nuestra Comunidad, un homenaje a una insigne farmacéutica murciana, profesora de bachiller y excepcional persona que con su labor desinteresada y sus consejos, ha sido y es de grato recuerdo para todos los alumnos que pasaron por sus aulas. Me estoy refiriendo a la Dra. Trinidad Viel.

Entre las muchas cosas que nos quedan pendientes está la de ubicar en la Academia a este grupo de profesionales que formaron la Comisión Gestora y que por las condiciones estatutarias, no pudieron pertenecer a la misma. Esperamos que la solución que hemos aportado a través de nuestros Reglamentos, pueda ser validada por nuestro Organismo Rector.

Finalmente, tras las llamadas recibidas y con el deseo de preservar el

patrimonio regional de la farmacia, estamos gestionando con las autoridades pertinentes la posibilidad de disponer en Cartagena de un lugar adecuado para ubicar el futuro Museo Regional de la Farmacia, lo que imaginamos será un gran logro para nuestra Comunidad.

En el día de hoy, 25 de Marzo de 2003, como hemos dicho con anterioridad, vuelve a ver la luz la vieja Academia Médico-Farmacéutica, con otro nombre, pero con idénticas inquietudes y deseos.

El primer discurso le ha correspondido a la Ilma. Dra. D^a Isabel Tovar, amiga y compañera desde siempre, ya que nuestra amistad, formación, y actividad profesional, camina unida desde los 18 años en que llegamos juntos a la Universidad. A pesar de esto, todos los presentes se habrán dado cuenta que ella es muchísimos años más joven que yo.

Podría perfectamente en este acto dibujar el perfil humano y profesional de nuestra ponente pero por cuestión de tiempo no creo que éste sea el momento, por tanto, sólo voy a hacer una fugaz alusión a su interesante discurso cargado de tangibles realidades y esperanzador futuro, en un campo en pleno desarrollo.

La medicina personalizada es el reto de todo profesional de las ciencias de la salud hasta el punto que la lucha por este fin se lleva realizando desde hace más de 50 años y gran parte de los avances conseguidos se deben al esfuerzo de los investigadores de las ciencias básicas y aplicadas.

Como ejemplo de ello, podemos citar la monitorización de fármacos y, en especial de aquellos cuyos niveles terapéuticos se mantienen en un rango muy estrecho y cercano a los niveles tóxicos.

Pero además de la aplicación al campo de la farmacología, los investigadores han estudiado determinados parámetros a los que consideran factores pronósticos en algunas enfermedades, tal es el caso de ciertos oncógenes, receptores mutados, metabolitos y otros productos cuya presencia o ausencia indican claramente la necesidad de imponer o desechar una actitud terapéutica.

Esto ha tenido hasta ahora gran aplicabilidad en los dos modelos de enfermedades que presentan mayor incidencia a nivel mundial: las cardiovasculares y el cáncer.

Ni que decir tiene que en los laboratorios de los hospitales de nuestra Comunidad, se realizan a diario algunas de estas pruebas.

En otro orden de cosas, y tras revisar la bibliografía existente, deseo opinar que la publicación de las secuencias del genoma humano ha generado numerosas expectativas, sin embargo, aunque a todos nos gustaría estos acontecimientos no van a hacer posible que la práctica médica vaya a cambiar radicalmente, pues todavía no estamos en condiciones de permitir que las personas conozcan desde el nacimiento los trastornos que van a padecer, ni el camino perfecto para tratarlos.

De todas maneras se están produciendo cambios ya que la genética médica se ha expandido hacia nuevos territorios y entre ellos podemos destacar dos aspectos:

- La evaluación de enfermedades multigénicas y respuestas a agentes medioambientales y medicamentos y,

- A través del conocimiento de los genomas de los microorganismos, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas con la seguridad de que ese discernimiento también contribuya a la defensa frente al bioterrorismo.

Pero el pleno potencial de transformación de una medicina basada en el ADN se llevará a cabo gradualmente en algunos años cuando se intente comprender el contenido de los genomas y lo más importante que son las consecuencias fisiológicas de las variaciones en su secuencia.

Dentro de todos estos cambios, uno de los problemas más acuciantes es que se hace necesario educar a todos los profesionales de las ciencias de la salud a sus ayudantes y los pacientes sobre los usos de la información genética, ya que en la universidad, no han sabido anticiparse a enseñarlos.

Por lo tanto, hoy en día y con la finalidad de no empezar a hacer la casa por el tejado, me consta que los responsables políticos y sociales están intentando resolver las preguntas que recientemente se habían planteado: ¿Cómo vamos a adiestrar a los profesionales en lo que a la medicina genética se refiere? ¿Cómo puede hacerse accesible este creciente conocimiento sobre la genética para todo aquel que lo necesite? ¿Hasta donde se incrementará el coste de la sanidad y quién lo pagará? ¿Cómo podemos asegurarnos que estas tecnologías en las que tanto se ha invertido y se va a invertir van a llegar a todos los ciudadanos?

Finalmente aunque la tecnología va a un buen ritmo, esto no significa que la farmacogenética vaya a revolucionar la atención sanitaria de la noche a la mañana, pues su transposición a la práctica clínica será desafiante, costosa y

larga. En muchos casos requerirá evaluación clínica explícita, lo que significa que la traducción o trasposición se retrasará algunos años por detrás de la investigación básica.

No puedo finalizar esta intervención sin intentar aclarar ¿Qué se espera de una Academia en el s. XXI?.

En nuestra opinión, deberá de ser un lugar de encuentro para promocionar el estudio, la investigación y la divulgación de las ciencias farmacéuticas y mantener el diálogo con la comunidad académica y con la sociedad.

Entre sus actividades estarán la realización de sesiones científicas, publicación de memorias, comunicaciones, informes y consultas que puedan hacerle las Administraciones públicas, especialmente en temas de política farmacéutica, de supuesta trascendencia en el desarrollo científico y tecnológico de la Región de Murcia.

La creación y preservación de un patrimonio propio que garantice nuestro legado histórico y cultural, de ahí la urgente necesidad de crear un museo de la farmacia murciana.

De igual manera, esperamos que sea lugar de referencia para todos los profesionales del área de las ciencias de la salud en cuanto a iniciativas científicas y renovadoras, colaboraciones y fomento de la amistad.

Consideramos que dentro de esta línea, están las iniciativas que nuestra Administración Regional está llevando a cabo dentro del proyecto de creación de un Instituto de Academias, así como los logros conseguidos a nivel nacional por otras colectivos agrupándose en forma de Consejo General de Academias, como es el caso de nuestros compañeros de Medicina.

Esperamos que todos estos cambios favorezcan el que en las nuevas etapas que se avecinan, nos sintamos dignamente representados, nuestras actuaciones correspondan a profesionales íntegros y conocedores de la materia y nuestras opiniones sean requeridas con la frecuencia con que la sociedad estime conveniente.

Sólo me resta pedir a Santa María de España su intervención para que a partir de ahora desaparezcan los conflictos bélicos, esos atentados contra el género humano que hoy en día nos asolan, y que la paz, la democracia y la tolerancia imperen en todos los lugares de la tierra. Para ello se hace necesario que la POLÍTICA, o sea, la gestión pacífica de los conflictos, de las alianzas y de las relaciones de fuerza, VUELVA A RECUPERAR SU PROTAGONISMO.

