

NOUS FÀRMACS. MEDICINA PERSONALITZADA

JOSÉ M. PALACIOS I SONSOLES MUSOLES

Agència de Valorització i Comercialització dels Resultats de la Investigació, Universitat de Barcelona, Parc Científic de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: José M. Palacios. Agència de Valorització i Comercialització dels Resultats de la Investigació, UB, Parc Científic de Barcelona. Torre D, Baldiri Reixac, 4-6. 08028 Barcelona. Adreça electrònica: avcri@pcb.ub.es.

RESUM

El desenvolupament de metodologies que permeten la seqüenciació de genomes individuals d'una manera ràpida i amb costos acceptables fa pensar que en el futur serà possible parlar de medicina personalitzada, és a dir, la possibilitat d'administrar a un pacient específic el fàrmac apropiat per a la indicació apropiada amb la dosi adequada. Això hauria de permetre evitar la falta d'eficàcia i seguretat d'una bona part dels fàrmacs utilitzats actualment, que està lligada a la gran variació genètica en la població general en els llocs d'acció dels fàrmacs i als mecanismes que en determinen l'absorció, el metabolisme i l'excreció. La farmacogenètica i, més àmpliament, la farmacogenòmica, són les ciències en què es basa la medicina personalitzada. El canvi més important en el desenvolupament de nous fàrmacs en l'era postgenòmica està lligat a la necessitat de desenvolupament conjunt del binomi *assaig diagnòstic i tractament dirigit*. El compliment de les promeses de la farmacogenòmica té implicacions que van més enllà dels aspectes purament científics, ja que requereixen un canvi radical en la pràctica de la medicina amb implicacions ètiques, legals, reguladores i econòmiques. Aquest article revisa les diferències entre el desenvolupament tradicional de fàrmacs i els canvis introduïts per l'ús de la informació genòmica en el desenvolupament de noves terapèutiques.

Paraules clau: farmacogenètica, farmacogenòmica, diagnòstic, desenvolupament de fàrmacs, medicina personalitzada.

NEW DRUGS. PERSONALIZED MEDICINE

SUMMARY

The development of methodologies allowing for the sequencing of individual genomes in a rapid manner and with acceptable costs allows us to think that in the future it will be possible to speak of personalized medicine, i.e., the possibility to treat a particular patient

with the drug for the right indication at the right dose. This should help to avoid the lack of efficacy and safety of a good part of the drugs used currently that is linked to the great genetic variability in the general population with regard to the sites of actions of drugs as well as in the mechanisms determining their absorption, metabolism and excretion. Pharmacogenetics and more widely pharmacogenomics are the sciences in which personalized medicine is based. The most important change in the development of new medicines in the postgenomic era is linked to the necessity of developing, at the same time, both a diagnostic assay and a targeted treatment. The fulfilment of the promises of pharmacogenomics has implications far beyond the pure scientific aspects as it requires a radical change in the way medicine is currently practised with ethical, legal, regulatory and economic implications. This paper reviews the differences between the traditional drug development and the changes introduced by the use of genetic information in the development of new therapies.

Key words: pharmacogenetics, pharmacogenomics, diagnostics, drug development, personalized medicine.

EL GENOMA DE JAMES WATSON: L'ERA DE LA MEDICINA PERSONALITZADA

El 31 de maig de 2007, en una cerimònia que va tenir lloc a Houston, Richard Gibbs, director del Centre per a la Seqüenciació del Genoma Humà del Baylor College of Medicine, i Jonathan Rothberg, fundador de la companyia 454 BioScience, lliuraven a James Watson dos DVD que contenen la seqüència completa del seu genoma. Aquesta era la primera vegada que es generava un genoma personalitzat i identificat d'una persona concreta. Sembla adequat que la primera persona que hagi rebut públicament una còpia de la seqüència completa del seu genoma sigui James Watson, atès que ell, juntament amb Francis Crick, va publicar l'any 1953 a la revista *Nature* un article capital en la història de la biologia molecular i de la biotecnologia titulat «Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid» (Watson i Crick, 1953).

Encara que aquest fet no ha passat sense controvèrsia (Check, 2007), pot ser considerat una fita més en la llarga carrera que ha dut des dels descobriments de les bases

de l'herència per part de Mendel (finals del segle XIX) a la seqüenciació del genoma humà, publicada per dos consorcis en les revistes *Nature* i *Science* l'any 2001 (Lander *et al.*, 2001; Venter *et al.*, 2001), que van des del reconeixement que el DNA és el material hereditari, la determinació de la seva estructura, l'elucidació del codi genètic, el desenvolupament de la tecnologia del DNA recombinant i l'establiment de tot un seguit de mètodes automatitzats per a la reproducció i seqüenciació del DNA fins a la posada en marxa al començament dels anys noranta del segle passat del Projecte Genoma Humà, que es va coronar amb la publicació de la seqüència l'any 2001 (Collins *et al.*, 2003).

Tots aquests avenços signifiquen que, gràcies al desenvolupament de tecnologies que permeten l'automatització de l'establiment de la seqüència completa del genoma d'una persona amb un cost i una efectivitat acceptable (es parla de costos del voltant de mil dòlars per genoma en un futur no gaire llunyà), que es pugui pensar en una cosa que es va proposar ja a la fi dels noranta amb l'avenç en la genòmica i que va generar grans expectatives, que s'ha anomenat *medicina personalitzada* o *medicina individualitzada*.

Què vol dir *medicina personalitzada*? Vol dir que un pacient ha de rebre el fàrmac correcte per a la indicació correcta a la dosi correcta i en el moment correcte. Tot això ens ha de dur a aconseguir millorar d'una manera significativa i canviar radicalment la medicina en el segle XXI.

El paradigma de la medicina personalitzada (vegeu la figura 1) va més allà del mer diagnòstic i tractament: inclou també la detecció primerenca mitjançant l'anàlisi de factors de risc, la prevenció i el monitoratge dirigit d'aquests factors, i continua després del tractament amb el monitoratge de la resposta.

La medicina personalitzada és avui dia tema de debat des de molts punts de vista: polític, social, ètic i econòmic. Així ho testimonia l'important nombre d'informes generats des d'organitzacions científiques, com la Royal Society del Regne Unit (The Royal Society, 2005), consultories (Price Waterhouse Coopers, 2005) i organitzacions governamentals com el Departament de Salut dels EUA (vegeu *Draft report of the secretary's advisory committee on genetics, health, and society*, 2007).

El valor que pot tenir ara per a la salut d'un individu el coneixement de la seqüència completa del seu genoma és difícil d'estimar, però els fets esmentats subratllen simplement que és tècnicament possible fer-ho a un cost raonable. Encara que el genoma de Watson ha costat prop d'un milió de dòlars, es parla, com hem esmentat, de

costos del voltant d'uns mil dòlars en un futur no gaire llunyà.

En aquest article examinarem la influència que tenen i tindran els avenços en les biotecnologies aplicades al camp de la salut humana en el desenvolupament de terapèutiques noves.

L'EFICÀCIA I SEGURETAT DELS FÀRMACS

Els elements clau en l'acció d'un medicament són l'eficàcia i la seguretat. L'eficàcia és el valor terapèutic positiu que s'obté amb l'administració d'una dosi determinada d'un fàrmac a un pacient. La seguretat està determinada per l'absència d'efectes secundaris importants en aquesta dosi. Es busca que les dosis recomanades siguin fàcils d'usar tant per al metge com per al pacient.

L'eficàcia d'un fàrmac depèn, d'una manera simplificada, de la seva farmacodinàmica: a) la diana terapèutica sobre la qual actua, b) la manera com hi interacciona i c) la seva farmacocinètica: 1) l'accés que té la substància activa del fàrmac per arribar a la seva diana i 2) el temps que la diana està exposada al fàrmac.

La seguretat igualment depèn de a) la farmacocinètica i farmacodinàmica sobre la diana terapèutica sobre la qual s'intenta actuar (de l'acció fisiopatològica que aquesta dugui a terme) i b) l'acció sobre altres molècules que de manera no intencionada dugui

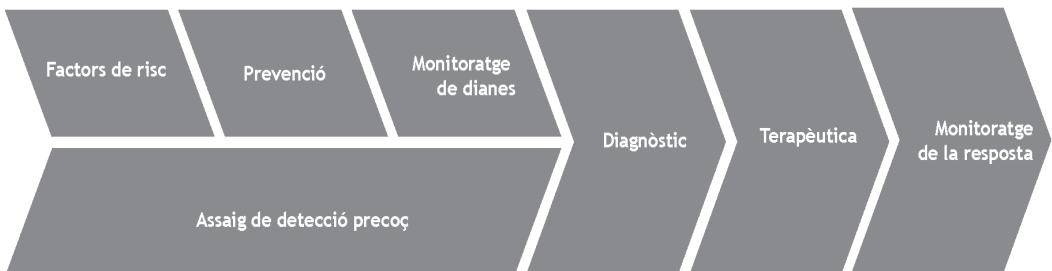


FIGURA 1. El paradigma de la medicina personalitzada.

a terme, i l'impacte d'aquesta interacció en les accions fisiològiques que aquestes exerceixen.

Per tant, el paradigma del fàrmac ideal seria: *a)* aquell que actués de manera exclusiva sobre una única diana, per evitar accions no buscades, *b)* que aquesta diana tingués un potent impacte en la causa de la malaltia o els seus símptomes i no tingués accions fisiològiques rellevants, per evitar efectes secundaris indissociables del mecanisme d'acció, *c)* que arribés amb facilitat al lloc d'acció un cop administrat (si pot ser per la via més fàcil, l'oral), *d)* que la unió a la seva diana fos forta i duradora, i *e)* que requerís poc temps i esforç a l'organisme per ser eliminat.

Relació risc/benefici. Aquests aspectes d'eficàcia i seguretat es tradueixen en el que s'anomena *relació risc-benefici* en un pacient per a una medicina concreta. Aquesta relació risc-benefici és variable depenent del tipus de malaltia que s'està tractant, i de l'objectiu del fàrmac en qüestió: el risc acceptable és més gran a mesura que augmenta la gravetat o la capacitat d'amenaçar la vida d'aquesta malaltia, o la capacitat d'obtenir un benefici del fàrmac. És a dir, per a malalties amb menor risc de causar mort, el risc acceptable de produir efectes adversos greus és menor. Per a aquesta mateixa malaltia s'acceptaria un perfil d'efectes adversos pitjor en un producte que pogués guarir la malaltia que en un altre que només pogués guarir-ne els símptomes. Igual ocorre en fàrmacs d'acció preventiva, en els quals la seguretat ha de ser extrema.

LLUMS I OMBRES DELS FÀRMACS ACTUALS

La salut de la humanitat ha experimentat un progrés significatiu en les últimes dècades, com indica l'últim informe de l'Organització Mundial de la Salut sobre les

projeccions de mortalitat global i l'impacte de les malalties (Mathers i Loncar, 2006). En aquesta millora les medicines han tingut un paper important. Per exemple, es pot atribuir a l'ús de medicines un 40 % de l'augment de l'esperança de vida. En malalties concretes com la SIDA, el desenvolupament de tractaments permet que una malaltia que significava un risc de mort molt elevat s'hagi transformat en una infecció crònica controlable (vegeu PhRMA, 2006). Això no vol dir, ni de bon tros, que hagin deixat d'existir necessitats mèdiques sense satisfer.

El fàrmac ideal no s'ha trobat, però sí que hi ha alguns fàrmacs que s'ha demostrat que s'acosten al compliment dels criteris abans mencionats i, no obstant això, davant un pacient individual, no funcionen o són mal tolerats. Per què?

Des del punt de vista de la seguretat, se sap per la pràctica mèdica que hi ha individus que poden necessitar fins a deu vegades menys medicació que la que ha estat considerada adequada o estàndard i, per tant, aquests individus estan exposats a una sobredosificació i a l'aparició d'efectes secundaris no desitjats. Des del punt de vista de l'eficàcia, se sap que hi ha alguns pacients que poden necessitar fins a cinc vegades més medicació que l'aprovada com a dosi estàndard i que amb aquesta dosi estàndard no s'assoleixen els beneficis terapèutics esperats. Per què?

A més, un aspecte important és que no tots els fàrmacs tenen un nivell de resposta semblant en la població general. El nivell més alt de resposta, un 80 %, es troba en els inhibidors de l'enzim ciclooxigenasa 2 (COX2) (antiinflamatoris no esteroïdals o AINE), i el més baix, d'un 25 %, en la quimioteràpia del càncer. La major part dels fàrmacs es troben en un rang del 50 al 75 %. Els tractaments més comuns per a la diabetis, depressió i asma són eficaços en un 60 % de pacients. De catorze classes importants

TAULA 1. Resposta dels pacients als fàrmacs més importants en diferents àrees terapèutiques

Àrea terapèutica	Eficàcia (%)
Alzheimer	30
Analgèsia (COX-2)	80
Asma	60
Arítmies cardíques	60
Depressió (AINES)	62
Diabetis	57
Herpes	47
Incontinència	40
Migranya (aguda)	52
Migranya (profilaxi)	50
Oncologia	25
Osteoporosi	48
Artritis reumatoide	50
Esquizofrènia	60

Dades de Spears *et al.*, 2001.

de fàrmacs, set mostren respostes de menys del 50 % (vegeu la taula 1).

Molts fàrmacs presenten, a més, efectes no desitjats severes que s'estimen en més de tres milions de casos a l'any als EUA, dels quals 137.000 van acabar amb la mort del pacient (Spear *et al.*, 2001).

El que sabem és que hi ha grans variacions entre els individus en la manera com responen a aquestes dues variables. Un factor important és com metabolitzen els fàrmacs els diferents individus. Per exemple, un enzim de la família dels citocroms, el CYP2D6, metabolitza molts dels fàrmacs més utilitzats, incloent-hi antidepressius, antipsicòtics, antihipertensius i antiemètics. Amb el desenvolupament de metodologies per a l'aïllament, clonatge i seqüenciament de gens en la dècada dels setanta va ser possible identificar amb precisió les variants genètiques d'aquests enzims i descobrir l'enorme varietat de mutacions d'aquests

gens responsables de la variabilitat en la resposta terapèutica dels fàrmacs. Aquests estudis han permès posar de manifest que variants d'aquest gen, associats amb un metabolisme lent, estan presents en segments de població entre l'1 i el 10 %, segons l'origen ètnic. Aquest coneixement ha dut les agències reguladores a exigir la inclusió de poblacions amb una composició ètnica que representi la població del país, en el seu procés de revisió de fàrmacs (als EUA la FDA exigeix població caucàsica, però també un percentatge d'afroamericans, hispans, etc.; i l'agència japonesa exigeix estudis especials en població asiàtica que confirmen els resultats generats en altres poblacions), i moltes companyies farmacèutiques han introduït criteris de selecció negativa de fàrmacs que rebutgen molècules que utilitzen com a via metabòlica principal un enzim amb un alt nivell de variació poblacional.

EL DESENVOLUPAMENT PREGENÒMIC DE NOUS FÀRMACS

El desenvolupament tradicional de fàrmacs implica l'establiment de l'eficàcia i seguretat d'una molècula que actua sobre un mecanisme concret, mitjançant l'estudi d'aquesta molècula en un gran nombre de pacients per determinar-ne la dosi adequada i el tipus de població al qual s'administrarà, d'una manera epidemiològica.

El model predominant en els últims quaranta anys per al desenvolupament de fàrmacs presenta tres característiques: *a)* es basa en el mètode d'assaig prospectiu de poblacions, *b)* es busca que «serveixin» per a la major quantitat de pacients possible i *c)* es busca que la forma d'ús aprovada per les agències reguladores sigui única per a tota la població, un cop aprovada

La seqüència clàssica del desenvolupament d'un nou fàrmac s'esquemmatitza a la figura 2 i consta tradicionalment de les

etapes següents: identificació de la diana terapèutica; identificació de caps de sèrie químics; optimització de la molècula candidata; estudis preclínic de seguretat i desenvolupament farmacèutic; estudis clínics dividits tradicionalment en tres fases: fase 1, fase 2 i fase 3; aprovació reguladora i inici de l'ús clínic.

Durada dels estudis: la durada dels estudis ha de ser la que permet observar diferències clínicament rellevants fruit de la intervenció terapèutica duta a terme tant per a les variables d'eficàcia com per a les de seguretat. Això és aplicable tant als estudis preclínic de seguretat *in vivo* com als de toxicologia i, per descomptat, als assaigs clínics en humans. En humans, un *criteri principal de valoració (clinical endpoint)* es defineix com l'objectiu d'eficàcia o seguretat mínim que es pretén aconseguir en l'assaig (p. ex., reducció en la mortalitat per càncer en un any; o reducció d'un 20 % en la producció de sagnat gàstric per a un AINE), i que permetrà considerar el fàrmac com a producte potencial per ser aprovat.

Grandària de la mostra: el nombre d'individus que s'han d'incloure en un estudi prospectiu controlat (grandària de la mostra) s'ha de calcular de manera que s'asseguri que serà capaç de discriminar estadísticament entre el comportament de les variables objectiu en el grup control i el grup d'estudi. Per als estudis preclínic i els de fase I en humans, la grandària de la mostra generalment s'acorda per consens (sense fer càlculs específics). Per als estudis en humans de fase II i III, aquests han de ser calculats, i obliguen a incloure un nombre molt impor-

tant de pacients per poder aconseguir els criteris principals de valoració clínica que permeten l'aprovació d'un fàrmac.

LIMITACIONS DEL DESENVOLUPAMENT PREGENÒMIC DE FÀRMACS

Aquesta manera de descobrir i desenvolupar fàrmacs ha permès generar informació molt robusta sobre aquests, incentivar la millora sobre els fàrmacs precedents i, en general, donar lloc a fàrmacs que han canviat el panorama sanitari de manera espectacular en els últims cinquanta anys.

No obstant això, el grau d'innovació i de generació de nous fàrmacs ha sofert un important alentiment que causa preocupació en molts nivells (informe FDA *Innovation or stagnation*, 2004). La traducció o «translació» dels avenços en les ciències de la vida en resultats pràctics per a la salut no està tenint lloc a la velocitat que s'esperava.

Algunes de les raons consisteixen en els mateixos tres principis en què es basa l'estratègia de desenvolupament (generalització poblacional) abans esmentats.

Les diferències farmacodinàmiques i farmacocinètiques interespecífiques fan que el risc d'incompliment de les hipòtesis d'eficàcia i seguretat en passar d'animals a humans sigui molt alta, com es posa de manifest en les taxes de fracàs (*attrition*) mitjanes de la indústria, que són del voltant de nou de cada deu compostos que inicien el desenvolupament clínic (Kola i Landis, 2004).

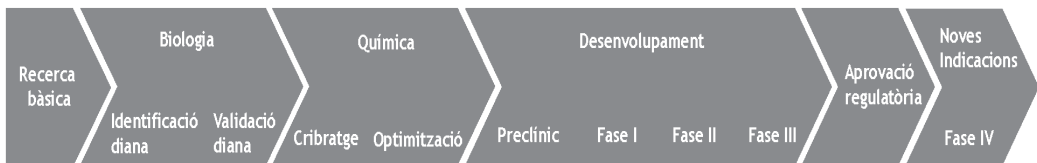


FIGURA 2. Etapes del descobriment i desenvolupament «clàssic» d'un fàrmac.

En moltes ocasions, sobretot per a malalties cròniques i per avaluar certs perfils d'efectes adversos, la durada dels assaigs clínics per assolir els criteris principals de valoració ha de ser molt llarga: seguiments de fins a tres anys no són inusuals, amb el consegüent impacte en el cost i risc del desenvolupament actual de fàrmacs (i el seu consegüent impacte en les decisions de negoci de la indústria farmacèutica, que ha d'assegurar el retorn de la inversió).

A pesar d'aquests intents d'aportar evidència que els fàrmacs són segurs abans de la seva sortida al mercat, això no s'aconsegueix sempre, i són coneguts els casos que han motivat retirades de productes del mercat (l'exemple recent de Vioxx de MSD) amb els consegüents efectes socioeconòmics que això genera (Giacomini *et al.*, 2007).

El càlcul de la grandària de la mostra per a un assaig clínic (fase II-III) es basa en l'efecte esperat i en la variabilitat de la resposta estimada, en funció d'informació prèvia amb el producte o amb altres de semblants. Atesa la variabilitat descrita en els apartats anteriors, és fàcil entendre per què es necessiten grandàries mostrals tan grans en assaigs clínics, amb el consegüent impacte en temps i cost en el desenvolupament.

IMPACTE DE LA BIOTECNOLOGIA EN EL DESENVOLUPAMENT DE NOUS FÀRMACS I EL SEU ÚS: FARMACOGENÈTICA I FARMACOGENÒMICA

La farmacogenètica s'ocupa de la influència de les diferències genètiques individuals en la resposta d'un pacient als fàrmacs i s'ha concentrat tradicionalment en aspectes relacionats amb el seu metabolisme. La farmacogenòmica, que sorgeix dels avenços més recents en el coneixement del genoma humà, estudia el paper de tot el genoma en tots els aspectes de la salut i de l'acció dels

fàrmacs: diagnòstic, identificació de dianes terapèutiques, biomarcadors, etc., implicats en l'acció i en el desenvolupament dels fàrmacs (Meyer, 2004; Hopkins *et al.*, 2006).

L'estudi de la influència de les diferències genètiques entre diferents grups de pacients, la farmacogenètica, va néixer als anys cinquanta del segle passat com a conseqüència d'una sèrie d'observacions independents: *a)* el desenvolupament d'anèmia severa en afroamericans que havien rebut l'antimalàric *primaquina* lligat a una deficiència de l'enzim glucosa-6-fosfat-deshidrogenasa, *b)* la identificació de metabolitzadors ràpids i lents de l'antituberculós *isoniazida* i *c)* l'acció prolongada de l'anestèsic *succinilcolina* en alguns pacients era causat per defectes en l'activitat d'enzims que eren heretats. Això va dur a l'establiment de les bases conceptuals de la farmacogenètica. Aquest terme el va utilitzar per primera vegada l'any 1959 el genètic alemany Vogel. En les dues dècades posteriors es van descobrir molts altres exemples de respostes inesperades a fàrmacs relacionades amb defectes enzimàtics hereditaris. En particular, els estudis amb l'antihipertensiu *debrisiquina* i l'antiarrítmic *esparteïna* van dur a la identificació del paper del citocrom P450 monooxigenasa, posteriorment denominat CYP2D6, com un dels enzims del metabolisme de fàrmacs més importants implicat en el metabolisme de molts fàrmacs, tals com els antidepressius o els analgèsics opiacis (Meyer, 2004).

És important tenir en compte que molts factors afecten la resposta als fàrmacs. En primer lloc, les variacions genètiques poden ser heretables (germinals), o somàtiques (no heretables). Les variacions somàtiques es produeixen al llarg de la vida de l'individu com a resultat de factors mediambientals o del comportament i són particularment significatives i identificables en tumors o altres teixits. A més, encara que òbviament l'herència i l'estructura genòmica són molt importants per entendre la resposta d'una

persona a un fàrmac, hi ha una altra sèrie d'elements que són també rellevants i que no estan determinats pel genoma, particularment l'entorn, l'edat, l'historial mèdic (les malalties que s'han sofert anteriorment), l'estil de vida, els costums, fer o no exercici, o fins i tot efectes que s'hagin pogut sofrir en l'úter.

La forma més senzilla i abundant de variació entre individus a escala del DNA són els anomenats *polimorfismes d'un únic nucleòtid* (*single nucleotide polymorphism*, SNP). Cada individu té un gran nombre de SNP, que donen lloc a un perfil genètic únic que

el diferencia de la resta de la seva espècie. D'aquí la variabilitat en la resposta als fàrmacs, entre altres coses. A més, els SNP són el tipus de variació genètica més accessible amb les noves tecnologies. En els últims deu anys s'ha generat una gran quantitat d'informació sobre els SNP en el genoma humà (vegeu The Royal Society, 2005, i les referències d'aquest treball). Alteracions en una única base en la regió que codifica la proteïna o en regions de control de l'activitat del gen poden donar com a resultat modificacions importants en el producte del gen.

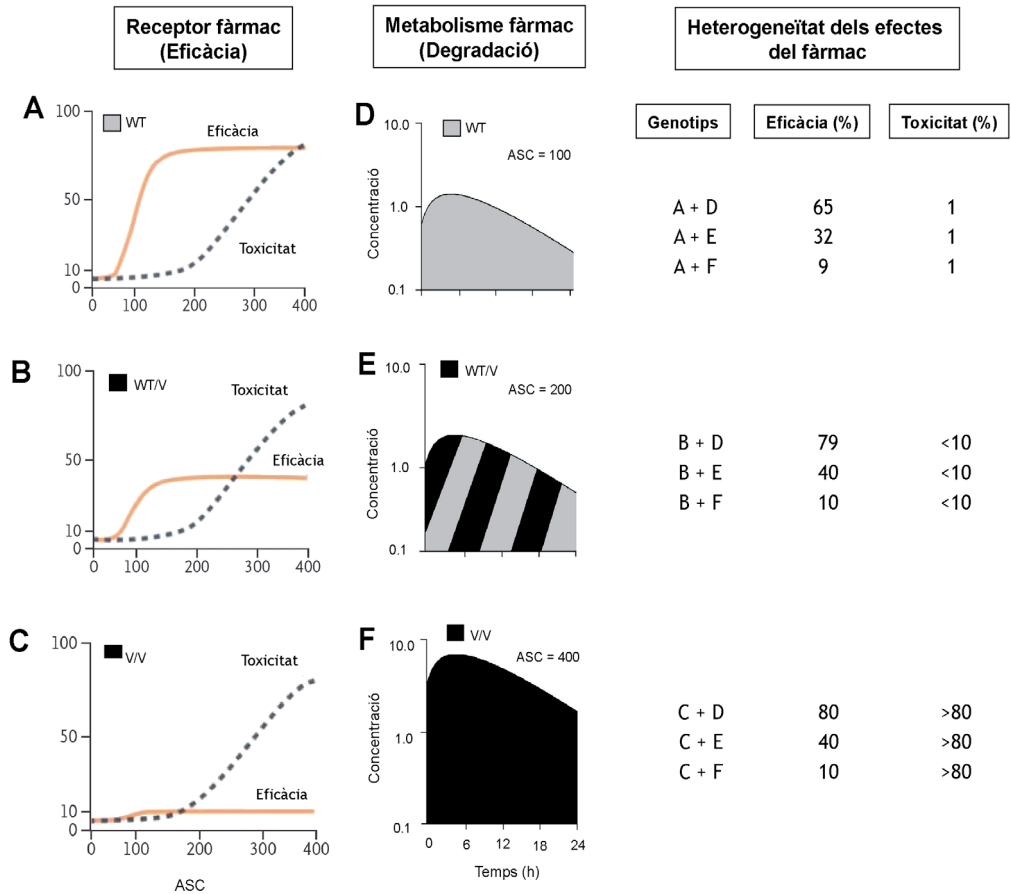


FIGURA 3. Efecte sobre l'eficàcia i la seguretat d'un fàrmac de dos polimorfismes genètics, un al lloc d'acció i un altre en un enzim del seu metabolisme (Evans i McLeod, 2003; Evans i Relling, 1999).

Per entendre la importància que tenen aquestes mutacions puntuals en els gens que codifiquen tant els llocs d'acció com els de metabolisme de fàrmacs, veurem un exemple teòric senzill. Imaginem una persona que expressa dues variants: una en el lloc d'acció, i una altra en l'enzim del metabolisme. Això es pot traduir en variacions en la manera com respon la persona al fàrmac quan li és administrat i, al seu torn, estan combinades amb variacions en la manera com l'elimina, és a dir, en la quantitat present en el cos del pacient al qual s'ha administrat el fàrmac i, per tant, en l'exposició o la interacció entre el fàrmac i el seu lloc d'acció. Això s'illustra a la figura 3, (Evans i Relling, 1999; Evans i McLeod, 2003), que mostra clarament com dos polimorfismes genètics poden afectar d'una manera molt diferent la resposta a un fàrmac, i que es pot traduir fins en nou fenotips distints, nou formes diverses de resposta a un fàrmac. La relació eficàcia/toxicitat variarà àmpliament entre valors de 65:1 i 10 a 80. Aquest exemple teòric senzill mostra la dificultat de trobar la «dosi que serveix per a tots». Això té implicacions molt importants per al descobriment, el desenvolupament, l'autorització i l'ús de fàrmacs.

En què poden ajudar les metodologies biotecnològiques al desenvolupament de fàrmacs?

El desenvolupament de metodologies, les «òmiques» (genòmica, proteòmica, metabonòmica, etc.), que permeten una anàlisi molecular refinada dels diferents elements que componen el binomi *eficàcia i seguretat* d'un fàrmac en les darreres dècades, ha generat l'expectativa —raonable des d'un punt de vista estrictament científic— que molts d'aquests elements són identificables i pre-dictibles i que, per tant, podria pensar-se en una nova generació de fàrmacs més indivi-

dualitzats o personalitzats que tindrien en compte les característiques específiques del pacient.

Les principals àrees en què les «òmiques» poden contribuir al desenvolupament de nous fàrmacs són:

— *Identificació de biomarcadors diagnòstics o pronòstics.* La identificació de RNA i marcadors de proteïnes per al cribratge, diagnòstic, pronòstic i monitoratge de malalties requereixen l'accés a teixits afectats (d'aquí la importància dels *biobancs* i col·leccions de mostres biològiques de pacients). Aquestes mostres se sotmeten a estudis d'expressió gènica, per identificar mitjançant tècniques estadístiques adequades diferències poblacionals, i correlacionar-les amb diferències en el comportament/evolució de la malaltia.

— *Identificació i validació de dianes terapèutiques.* Si el biomarcador és una molècula sobre la qual som capaços d'interaccionar i que pot produir un canvi en el curs de la malaltia, es considera una diana terapèutica. La validació d'aquesta diana és el procés pel qual s'utilitzen molècules (de síntesi química o biològica, com anticossos) i es prova que la modificació de la diana produeix un efecte *in vivo*.

— *Desenvolupament de mètodes diagnòstics per a biomarcadors.* Si el biomarcador és una molècula sobre la qual no podem actuar, però marca un pronòstic, també serà interessant desenvolupar un mètode senzill i econòmic que permeti detectar-lo i seguir-lo en poblacions àmplies de pacients, per ser utilitzats, bé en la pràctica clínica, bé en assaigs clínics, com una prova de l'efecte que produïm amb una intervenció terapèutica.

— *Selecció de poblacions d'estudi.* Disposar d'aquests mètodes diagnòstics de manera assequible, permetria, en el context del desenvolupament de fàrmacs, identificar aquells pacients que tenen un potencial més gran de beneficiar-se del tractament o,

al contrari, aquells en els quals la toxicitat és superior, i prendre decisions en conseqüència. La possibilitat de dur a terme selecció de pacients té tant conseqüències econòmiques (la reducció de la variabilitat permet treballar amb grandàries mostrals més petites) com ètiques (no s'han de sotmetre al risc dels efectes secundaris d'un fàrmac les que tenen possibilitats molt petites de beneficiar-se'n) i reguladores (com s'aprova un fàrmac per al seu ús i comercialització).

— *Nous criteris principals de valoració (end point) per a assaigs clínics.* Si els biomarcadors poden detectar-se d'una manera primerenca, abans que es manifesti un canvi en la clínica i siguin mesurables amb un alt grau de fiabilitat, es converteixen en variables robustes per ser amidades en els assaigs clínics i, per tant, poden convertir-se en criteris principals de valoració clínics acceptats per les agències reguladores, amb el consegüent estalvi en nombre de pacients que es necessiten (grandària de la mostra), temps (durada de l'assaig) i disminució del risc, temps i cost d'un desenvolupament.

Exemples de realitats

Hi ha ja un nombre important d'exemples en la pràctica mèdica en què l'ús de marcadors moleculars s'utilitza de guia en la prescripció i dosificació de fàrmacs d'una manera individualitzada o personalitzada (Lesko, 2007).

Un exemple n'és *l'ús de la warfarina*. La warfarina és un anticoagulant oral àmpliament utilitzat per impedir la formació de coàguls, que evita trombosis i prevé l'infart de miocardi o l'íctus. Tot i que és un fàrmac eficaç, hi ha diferències entre pacients de fins a trenta vegades en la dosi requerida de manteniment. La dosificació no adequada comporta un risc elevat d'hemorràgies. Mentre que fins ara l'ajustament de la dosi es portava a terme mitjançant prova i error

examinant la resposta a dosis creixents del fàrmac, el descobriment de polimorfismes en els gens de dues proteïnes implicades en el mecanisme d'acció i en el metabolisme de la warfarina ha permès una aproximació més racional i més ràpida en l'establiment de la dosi adequada d'aquest fàrmac. L'FDA ha aprovat recentment un algorisme de dosificació de la warfarina basat en l'establiment del polimorfisme del gen del citocrom CYP2C9, implicat en el metabolisme del fàrmac, i del gen del complex de l'epoxireductasa de la vitamina K, VKORC1, que és el lloc d'acció de la warfarina. Es pot establir si els pacients són metabolitzadors «pobres» basant-nos en el polimorfisme del CYP2C9, i es pot saber quina dosi és l'adequada fent servir la informació de la variant del VKORC1. Aquesta informació, conjuntament amb paràmetres com l'edat, el pes, el sexe i altres medicacions concomitants, permeten, mitjançant l'algorisme, determinar la dosi de manteniment adequada d'una manera molt ràpida.

Un exemple similar d'establiment de *dosi eficaç i segura* és el de l'agent de quimioteràpia *6-mercaptopurina*, que s'usa per al tractament de la leucèmia limfoblàstica aguda. Aquesta molècula és metabolitzada predominantment per l'enzim tiopurina-metiltransferasa (TPMT). Es coneixen mutacions del gen de la TPMT, que impliquen una disminució important en el metabolisme d'aquesta molècula i que, fins en un 10 % dels pacients, pot conduir a la mort per acumulació excessiva del fàrmac en les cèl·lules de la sang. La possibilitat d'establir el genotip per al gen del TPMT permet l'ús d'aquest fàrmac amb un alt nivell de seguretat.

Un exemple de producte farmacèutic és l'herceptina (Trastuzumab), per al tractament de tumors cancerosos de mama que eren produïts per la sobreexpressió del gen HER2. Es va descobrir que una subpoblació de pacients amb càncer de mama (aproxima-

dament el 20 %) sobreexpressaven l'HER2, un protooncogen (17q11.2-q12) membre de la família dels receptors del factor de creixement epidèrmic (EGFR), i aquesta sobreexpressió es correlacionava amb un pitjor pronòstic: una resposta pitjor al tractament habitual, un índex més gran de recidives i de metastatització (*validació del biomarcador*). Aquesta informació va donar lloc al desenvolupament d'un mètode diagnòstic senzill que permet seleccionar els pacients de càncer de mama en funció del pronòstic. A més, en tractar-se d'un receptor de membrana en la ruta de senyalització de càncer, es va considerar com a potencial *diana terapèutica*, i això finalment va donar lloc a la generació de productes que hi actuaven directament. L'herceptina és un anticòs monoclonal anti-HER2/NEU, que ha canviat radicalment el panorama pronòstic en aquesta subpoblació de pacients de càncer de mama.

Recentment, la FDA (FDA, 2007) ha apro-

vat el que podria ser el segon fàrmac amb unes característiques d'aquest tipus. És un nou tractament per a la infecció del VIH-1, el maraviroc (Celsentri, de Pfizer), que seria indicat exclusivament per a pacients que estiguin infectats per un virus determinat que contingui a més el receptor de la quimiocina 5 (CCR5) en cèl·lules CD4. Això significa l'establiment d'un mètode diagnòstic que permeti determinar que el pacient està infectat amb una soca del VIH-1 que interacciona amb el CCR5.

PERSPECTIVES DE FUTUR: EL DESENVOLUPAMENT DE FÀRMACS EN L'ERA DE LA GENÒMICA

El desenvolupament de fàrmacs dirigits a pacients caracteritzats molecularment des del punt de vista de l'eficàcia (la diana terapèutica) i de la seguretat (especialment, metabolisme) requereix un canvi significa-

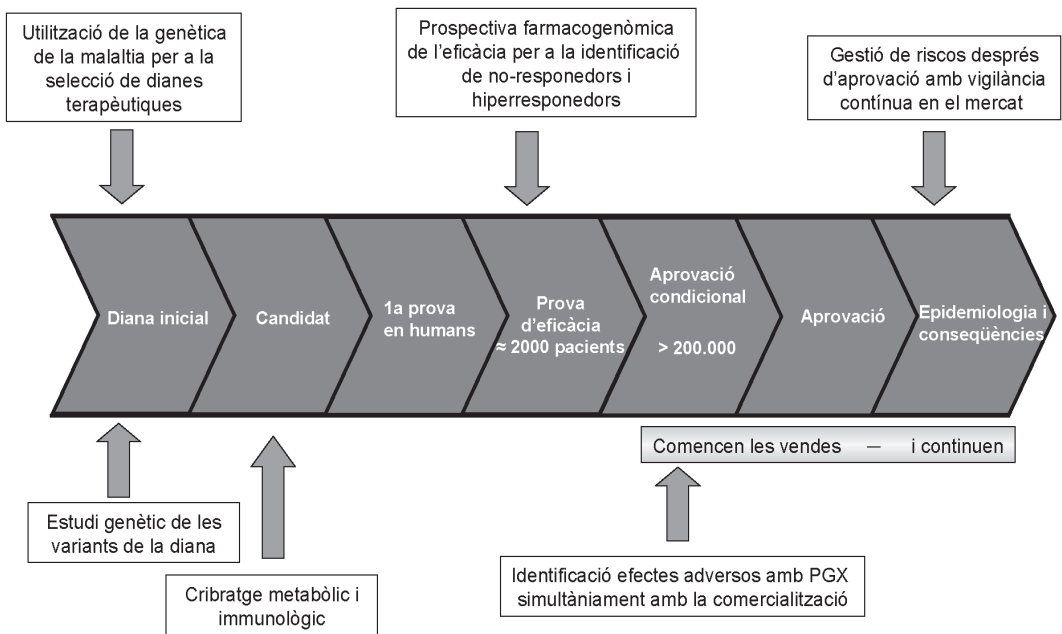


FIGURA 4. Etapes en el descobriment i desenvolupament de fàrmacs amb eines farmacogenètiques.

tiu en la manera com es descobreix, es desenvolupa, s'aprova i s'usa un fàrmac nou.

Un esquema possible del descobriment i desenvolupament de fàrmacs, en un escenari d'ús extensiu de les eines farmacogenètiques, es presenta a la figura 4. El procés s'inicia amb un coneixement de la genètica de la malaltia que permet la selecció de dianes terapèutiques basades en la genètica humana subjacent a l'etiologia de la malaltia. Un cop seleccionada la diana, l'estudi de les variants més habituals de la diana permet predir quina influència tindran en l'eficàcia de la molècula seleccionada per al desenvolupament. Aquestes informacions, conjuntament amb el desenvolupament de biomarcadors, ajuden en les proves clíniques de concepte, és a dir, assaigs clínics amb un nombre reduït de pacients que mostrin si el mecanisme seleccionat té l'eficàcia terapèutica esperada i permetin la selecció o estratificació de pacients en els quals es pot esperar una resposta clínica. Finalment, el genotipatge de pacients hauria de proporcionar informació predictiva tant de l'eficàcia com d'efectes adversos.

Un aspecte important és la introducció d'un nou concepte regulador: l'aprovació condicionada d'un fàrmac, és a dir, l'autorització de la venda i ús clínic d'un fàrmac, però condicionada a la recollecció de dades clíniques en una població extensa de pacients (es parla de dos-cents mil) que en permeti finalment l'ús més generalitzat (Roses, 2007).

Aquest raonament, en aparença senzill, està farcit, com és habitual, d'una sèrie de complicacions, no solament tècniques, sinó també econòmiques i polítiques i, més específicament, de regulació. Aquestes últimes es refereixen essencialment al cost de desenvolupament i ús d'aquests nous fàrmacs i sobre quin tipus d'informació biològica, farmacèutica i clínica ha de ser autoritzat el seu ús en terapèutica.

Com ja hem comentat, l'ús de dades ge-

nètiques en el descobriment i desenvolupament de nous fàrmacs és cada vegada més important però encara molt limitat, i això és així per tot un seguit de factors, molts derivats de l'absència d'experiència per part de la indústria i de les autoritats reguladores en l'ús d'aquests nous instruments, i també de criteris de qualitat ben establerts per a la generació de dades amb nous instruments com els microxips de DNA o els biomarcadors diagnòstics.

SITUACIÓ A CATALUNYA

Pel que fa a la situació de la medicina personalitzada i del desenvolupament de la farmacogenètica i les seves tecnologies a Catalunya, es poden fer les observacions següents. En primer lloc cal subratllar dos factors competitius: les dimensions de la població, uns set milions d'habitants, i la presència d'un sistema de salut pública avançat i que cobreix enterament la població representen un avantatge pel que fa a la possibilitat de generar informació de tipus epidemiològic o genètic amb valor diagnòstic i de tractament. Altres països europeus de grandària similar o més petita com Suècia, Islàndia o Estònia estan portant a terme projectes en aquesta direcció, incloent-hi el desenvolupament de biobancs i experiències d'utilització de dades genètiques amb objectius de desenvolupament de fàrmacs (DeCode a Islàndia) molt interessants. Des del punt de vista de la recerca bàsica i clínica, Catalunya presenta novament un nivell de productivitat competitiu internacionalment. En particular, els hospitals investigadors més importants (Clínic, Bellvitge, Vall d'Hebron, Can Ruti, Sant Pau) presenten nivells de productivitat científica d'excel·lència. Un nombre important d'aquestes investigacions entrarien dins del marc de les tecnologies de la farmacogenètica. Particularment en l'àrea de la investigació on-

cològica, on hi ha una iniciativa de la Generalitat de Catalunya de creació d'un institut de medicina personalitzada, és on potser aquest camp està més avançat. Pel que fa a la indústria, han sorgit a Catalunya una sèrie de companyies biotecnològiques que aposten clarament per la nova medicina, particularment des del desenvolupament de diagnòstics genètics i moleculars. A Catalunya es localitza un dels tres centres de genotipatge de l'Estat espanyol (López *et al.*, 2005). Per tant, sembla que les bases per a una participació del país en el desenvolupament de la farmacogenètica estan establertes.

CONCLUSIONS

En resum, l'aplicació de la farmacogenòmica a la salut pública podria marcar el curs de la medicina en el segle XXI. Les promeses de la farmacogenòmica, no obstant això, semblen, en opinió d'alguns, encara llunyanes. Els reptes perquè les seves promeses es compleixin són molt importants i abasten molts aspectes no solament científics, sinó també socials i econòmics. En les societats més avançades aquests aspectes estan sent objecte d'estudis i debats molt amplis. L'esborrany de l'informe del secretari del Comitè Assessor en Genètica, Salut i Societat (del Departament de Salut dels EUA), publicat recentment, és un excellent resum d'alguns d'aquests reptes i conté recomanacions de valor general. Aquest informe assenyalava com a consideracions clau les següents: *a)* adaptació del desenvolupament de fàrmacs i de la investigació clínica per permetre l'avaluació dels nous instruments farmacogenòmics en les diferents etapes de la descoberta, desenvolupament i ús de medicaments, *b)* regulació dels productes farmacogenòmics per assegurar la seguretat dels pacients i afavorir-ne el desenvolupament, *c)* garantir l'accés a aquests

instruments mitjançant el seu reemborsament o gratuïtat en els diferents sistemes de salut públics o privats, *d)* creació d'una infraestructura de gestió de la informació sobre la salut que permeti manejar la gran quantitat de dades interrelacionades que permetin donar suport a les decisions de diagnòstic, tractament i seguiment basades en dades farmacogenòmiques, *e)* educació i ensinistrament de metges i altres professionals clínics, amb la creació d'eines de suport, per a l'ús de les noves tecnologies i *f)* els aspectes ètics, legals i socials generats per l'enorme increment d'informació genètica i genòmica d'individus i subgrups de la població.

El repte, com hem descrit en aquest article, és, malgrat tot, formidable, i té un horitzó temporal molt llarg. Es fa necessària una acció política de coordinació i aportació de recursos. La lectura d'alguns dels documents generats en altres països pot ajudar en l'elaboració de plans estructurats perquè les promeses de la medicina personalitzada i de la farmacogenòmica es puguin fer realitat a Catalunya sense demora respecte als països de l'entorn, i també perquè serveixin de base per a la generació de nova riquesa basada en el coneixement i la innovació.

BIBLIOGRAFIA

- Approves novel antiretroviral drug* [en línia]. Food and Drug Administration USA. <<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2007/NEW01677.html>>
- COLLINS, F. S.; GREEN, E. D.; GUTTMACHER, A. E.; GUYER, M. S. (2003). «A vision for the future of genomics research». *Nature*, 422: 835-847.
- CHECK, E. (2007). «Celebrity genomes alarm researchers». *Nature*, 447: 358-359.
- EVANS, W. E.; McLEOD, H. L. (2003). «Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects». *The New England Journal of Medicine*, 348: 538-547.
- EVANS, W. E.; RELLING, M. V. (1999). «Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics». *Science*, 286: 487-491.

- GIACOMINI, K. M. [et al.] (2007). «When good drugs go bad». *Nature*, 446: 975-977.
- HOPKINS, M. M.; IBARRETA, D.; GAISSE, S.; ENZING, C. M.; RYAN, J.; MARTIN, P. A.; LEWIS, G.; DETMAR, S.; AKKER-VAN MARLE, M. E. VAN DEN; HEDGECOE, A. M.; NIGHTINGALE, P.; DREILING, M.; HARTING, K. J.; VULLINGS, W.; FORDE, T. (2006). «Putting pharmacogenetics into practice». *Nature Biotechnology*, 24: 403-410.
- Innovation or stagnation* [en línea]. Food and Drug Administration USA. <<http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>>
- KOLA, I.; LANDIS, J. (2004). «Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?» *Nature Reviews*, 3: 711-715.
- LANDER, E. S. [et al.] (2001). «Initial sequencing and analysis of the human genome». *Nature*, 409: 860-921.
- LESKO, L. J. (2007). «Personalized medicine: elusive dream or imminent reality?» *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81: 807-816.
- LÓPEZ, M.; MALLORQUÍN, P.; VEGA, M. (2005). «Genotipado en la salud humana» [en línea]. *Genoma España*. <<http://www.gen-es.org/>>
- MATHERS, C. D.; LONCAR, D. (2006). «Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.» *PLoS Medicine*, 3: 2011-2030.
- MEYER, U. A. (2004). «Pharmacogenetics: five decades of therapeutic lessons from genetic diversity». *Nature*, 5: 669-676.
- Personalised medicines: hopes and realities* [en línea]. The Royal Society. <<http://www.royalsoc.ac.uk/document.asp?id=3780>>
- Personalized medicine: the emerging pharmacogenomics revolution* [en línea]. PriceWaterhouseCoopers. <<http://www.pwc.com/extweb/pwcpublications.nsf/docid/9FAD83BE2EAC935A852573290070CB22>>
- Realizing the promise of pharmacogenomics* [en línea]. Department of Health & Human Services USA. <http://www4.od.nih.gov/oba/sacghs/SACGHS_PGx_PCdraft.pdf>
- ROSES, A. (2007). «Personalized medicine: elusive dream or imminent reality?: a commentary». *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81: 801-804.
- SPEAR, B. B.; HEATH-CHIOZZI, M.; HUFF, J. (2001). «Clinical application of pharmacogenetics». *Trends Mol. Med.*, 7: 201-204.
- Value of medicine* [en línea]. PhRMA. <<http://www.phrma.org/files/value%of%Medicine%,202006.pdf>>
- VENTER, J. C. [et al.] (2001). «The sequence of the human genome». *Science*, 291: 1304-1351.
- WATSON, J. D.; CRICK, F. H. (1953). «Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid». *Nature*, 171: 737-738.