

Oportunidades para la Industria farmacéutica en el Instituto de Medicina Genómica de México

Gerardo Jiménez-Sánchez*

El Genoma Humano y la medicina genómica

El hombre es producto de la interacción entre sus genes y el medio ambiente. El Proyecto del Genoma Humano ha logrado determinar el orden preciso de más del 90% de los cerca de 3,200 millones de nucleótidos del genoma humano y elaborar un mapa que ubica a sus 30,000-40,000 genes.^{1,2} Su análisis ha permitido estudiar en forma integral alrededor de 1,000 genes causantes de enfermedades monogénicas³ y ha hecho evidentes algunos de los polimorfismos o variaciones de un solo nucleótido (SNPs, pronunciados "snips") que nos confieren individualidad.⁴ La medicina genómica, que se define como el uso rutinario de análisis genotípicos para mejorar el cuidado de la salud,⁵ se basa en la capacidad de conocer los SNPs de cada individuo y modificar el medio ambiente en que éste se desarrolla, con el fin de prevenir y tratar enfermedades. La medicina genómica dará como resultado una práctica médica más individualizada, predictiva y preventiva. Así, además de poder diagnosticar a cada individuo en forma presintomática, permitiendo llevar a cabo medidas de atención a la salud que retrasen o eviten las manifestaciones clínicas, complicaciones y secuelas de las enfermedades,^{6,7} será posible identificar a aquellos individuos que responden favorablemente a muchos de los medicamentos empleados rutinariamente y a aquellos que no lo hacen, e incluso a quienes dicho medicamento puede poner en riesgo su salud o su vida.

Los SNPs se presentan, en promedio, cada 1,000 nucleótidos y cada posibilidad ocurre en más del 1% de la población.⁸ Las combinaciones que resultan de los SNPs a lo largo de todo el genoma humano dan lugar a la individualidad genética que le confiere, a cada persona, susceptibilidad y resistencia a enfermedades comunes, así como variación en la respuesta a fármacos. En 1999, las compañías APBiotech, AstraZeneca, Aventis, Bayer, Bristol-Myers Squibb, F.Hoffman, La Roche, Glaxo Wellcome, IBM, Motorola, Novartis, Pfizer, Searle,

SmithKline Beecham, y la Wellcome Trust, formaron el Consorcio para la identificación de SNPs, con el objetivo de acelerar su descubrimiento y asegurar su acceso público. Hasta septiembre del 2001, este Consorcio ha identificado y hecho públicos ,1,255,326 SNPs (<http://snp.cshl.org/>), que acelerarán el desarrollo de la medicina genómica.

La farmacogenómica

La farmacogenómica estudia las implicaciones de la variabilidad genómica en la respuesta de los pacientes a fármacos.⁹ La identificación de la variabilidad genómica en cada individuo, permitirá elaborar perfiles genómicos y predecir la respuesta de cada paciente a los medicamentos. Esta nueva práctica proveerá información valiosa sobre la eficacia y seguridad de un medicamento en cada paciente, lo que conducirá a cambios importantes en la práctica y la economía de la medicina.¹⁰ El desarrollo de esta disciplina se verá acelerado por el conocimiento del genoma humano, lo que significará nuevas estrategias para el diseño de fármacos individualizados, más efectivos y con menos efectos adversos. Incluso se prevé que se incorporen a la práctica médica el uso rutinario de chips de ADN éstos identificarán las variaciones en los genes que participan en el metabolismo de varios medicamentos empleados en el tratamiento de una misma patología, desde una infección común hasta enfermedades como el cáncer, a fin de seleccionar el medicamento más efectivo y menos tóxico para cada paciente. Estas nuevas estrategias prevén grandes beneficios financieros para las compañías farmacéuticas, pues desarrollarán mercados cautivos e identificarán las poblaciones hacia las cuales enfocaron esfuerzos concretos. Además, lograrán reducir los tiempos y costos en las fases II y III de sus ensayos clínicos al conocer las características genómicas de los participantes.¹¹

* Director del Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica, Fundación Mexicana para la Salud y Universidad de Johns Hopkins
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Gerardo Jiménez-Sánchez Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica. Camino Picacho al Ajusco 130 Departamento 101, Col. Jardines en la Montaña. Delegación Tlalpan 14210, Tel. (52)(55) 5631-0054; Fax. (52)(55) 5655-8211 e-mail: gjimenez@bs.jhmi.edu

Importancia de los estudios poblacionales en la farmacogenómica

Los estudios de asociación entre variaciones en el genoma humano y rasgos clínicos son el eje de la medicina genómica. Dado que las variaciones en el genoma se heredan de padres a hijos, estas se concentran en las diferentes poblaciones. Los patrones geográficos de variación genética, incluyendo variación en genes que codifican a enzimas que metabolizan medicamentos y proteínas blanco de fármacos, hacen posible predecir que existe una estructuración geográfica de las variaciones inter-individuo en la respuesta a medicamentos.¹² Estudios recientes han mostrado cómo los patrones de asociación varían significativamente entre poblaciones. Es por ello que las estrategias de los estudios de asociación se diseñan actualmente basadas en poblaciones, particularmente en los diseños de estudios de casos y controles, en los cuales los participantes, además de ser la misma sona geográfica, comparten factores ambientales.¹³

Oportunidades de desarrollo de la farmaco-genómica en México

México es un país cuya historia ha contribuido a generar una población de características únicas. Al 14 de febrero del 2000, México tenía un total de 97,483,412, habitantes, lo que le confiere la undécima posición entre las naciones más pobladas del mundo, con una tasa de crecimiento poblacional de cerca del 1.58% anual.¹⁴ La población Mexicana, en su mayoría, resulta de la mezcla entre los grupos indígenas mesoamericanos y los españoles. Además, en el territorio mexicano habitan cerca de 60 diferentes grupos étnicos¹⁵ con presencia prácticamente en cada uno de los estados de la República Mexicana.¹⁴

Hasta el momento no existen estudios de polimorfismos genéticos asociados con respuesta a fármacos en población mexicana. El desarrollo de ésta y otras áreas de la medicina genómica ha sido señalado como prioritario para México en el Programa Nacional de Salud 2001-2006.¹⁶ Este compromiso de las autoridades mexicanas, es congruente con la postura que ha señalado la Comisión Nacional sobre el Genoma Humano en el sentido de que el genoma de la población mexicana debe ser estudiado en México. La voluntad política para llevar a cabo esta gran tarea, se apoya en la larga tradición científica y médica de excelencia en México y en el interés demostrado por las industrias mexicanas y transnacionales en México para desarrollar la medicina genómica en el país. Estos elementos auguran la formación de una sólida plataforma para el desarrollo exitoso de la farmacogenómica en México.

El Instituto de Medicina Genómica de México

El 22 de noviembre del 2001 se firmó un convenio para la creación del Instituto de Medicina Genómica (Inmegen) de México. A través de dicho documento firmado por el Secretario de Salud, el Rector de la UNAM, el Director General de CONACyT y el Presidente del Consejo Directivo de FUNSALUD, se inician los trabajos formales para la creación del Inmegen (www.inmegen.org.mx) que llegará a tener el perfil de un Instituto Nacional de Salud, dentro del Sector Salud. El Inmegen, además de sus instalaciones y personal propio, estimulará activamente su vinculación horizontal con instituciones nacionales e internacionales que puedan llevar a cabo proyectos de investigación, formación de recursos humanos y difusión del conocimiento de la medicina genómica a través de la articulación de proyectos.¹⁷

El estudio de factibilidad del Inmegen ha identificado entre sus ejes estratégicos, la investigación básica, la investigación clínica y la investigación en salud pública, así como el desarrollo de proyectos extramuros. Se prevé que se construya en un terreno de 20,000 m² en el que se iniciará con 10 laboratorios de investigación y unidades de apoyo que incluyen: síntesis y secuenciación de ADN, genotipificación de SNPs, análisis de expresión a través de chips y microarrays, elaboración de animales knockout y transgénicos, bioterio y unidad clínica. Esta última, contará con infraestructura clínica para la colección de datos y muestras de pacientes, así como para estudios de estancia corta como curvas de farmacocinética, evaluaciones metabólicas, etc. Es por ello, que en el Inmegen interactuará personal especializado tanto en ciencias médicas básicas y aplicadas y ciencias sociales, como personal de diferentes especialidades clínicas, con el respectivo personal de apoyo.

Áreas iniciales de oportunidad para la industria farmacéutica en el Inmegen

El Inmegen tendrá un interés claro en establecer lazos productivos con el sector industrial, en particular el relacionado con el área farmacéutica. A continuación se describen algunas áreas iniciales de oportunidad que el Inmegen ofrecerá a la industria farmacéutica.

- a. Estudios poblacionales de asociación. Estos estudios tendrán como objetivo la identificación de haplotipos en pacientes mexicanos y su asociación con fenotipos multifactoriales como la respuesta a fármacos. Los resultados de estos estudios contribuirán tanto al conocimiento del genoma de la población mexicana, como a la implementación de sistemas de diagnóstico que permitan identificar

- rápida y eficazmente a los pacientes cuya respuesta al fármaco sea exitosa. Esta estrategia contribuirá a identificar mercados dentro de la población mexicana.
- b. Proyectos de colaboración con las casas matrices. El Inmegen contará con infraestructura material y humana para establecer proyectos de colaboración con las casas matrices. Entre ellos, el estudio poblacional de los SNPs que los departamentos de investigación y desarrollo de la industria identifique de su interés. Así también, el Inmegen podrá llevar a cabo proyectos relacionados con la respuesta molecular de pacientes mexicanos a determinados fármacos, mediante el uso de microarrays (Ej. Cáncer, enfermedades infecciosas).
 - c. Mejoramiento del perfil de seguridad de sus productos. Las consecuencias asociadas a las reacciones adversas de los fármacos son lo suficientemente severas para producir cambios clínicos o en la calidad de vida, y dar lugar a cargas financieras significativas. El Inmegen podrá llevar a cabo proyectos relacionados con la identificación de polimorfismos asociados a reacciones adversas a fin de implementar sistemas para su identificación y así evitar a la administración del fármaco en esos individuos.
 - d. Ensayos clínicos farmacológicos para la validación de productos en la población mexicana. La unidad de estudios clínicos del Inmegen permitirá llevar a cabo ensayos clínicos de nuevos fármacos, en poblaciones genéticamente seleccionadas, con el apoyo de infraestructura genómica y de salud pública. En los próximos años los laboratorios farmacéuticos se verán obligados a diseñar fármacos más individualizados. La introducción de nuevos fármacos al mercado mexicano requerirá de validación en una unidad clínica que cuente con la capacidad de genotipificar a los pacientes en quienes se validen estos nuevos productos.
 - e. Identificación de nuevos mercados. El Inmegen implementará una sólida estructura horizontal que dará lugar a interacciones permanentes a nivel nacional e internacional. En particular, se prevé el desarrollo de programas y proyectos con países de América Latina en los que se identifiquen frecuencias de haplotipos en sus poblaciones. Estos proyectos abrirán grandes oportunidades para el desarrollo de nuevos mercados, particularmente en América Latina ofreciendo un sistema en Español que permita llevar a cabo proyectos de colaboración en poblaciones de esta región de América.
 - f. Entrenamiento de personal. El Inmegen será una fuente de generación de recursos humanos para la Industria Farmacéutica, a través de convenios de colaboración con instituciones educativas, de investigación e industrias.
 - g. Infraestructura para facilitar el cumplimiento de la ley. El desarrollo de la medicina genómica ya prevé que en los próximos 3 años, se generará legislación que requerirá estudios genómicos antes de administrar determinados fármacos, con el fin de definir su eficacia y toxicidad y evitar reacciones adversas en los pacientes que los reciban. El Inmegen será un recurso único para llevar a cabo estos proyectos en forma colaborativa.
 - h. Desarrollo de una plataforma genómica, social y legal con proyección nacional. La presencia del Inmegen, resultará de gran importancia para la Industria Farmacéutica, dado que divulgará la importancia de la medicina genómica a la población general, lo que acelerará la implementación de estudios genotípicos asociados con el consumo de medicamentos. Además, el Inmegen será motor de desarrollo de un marco legal que contribuirá a la implementación de la medicina genómica en México.
 - i. Estímulos fiscales. La participación de la Industria Farmacéutica en el Inmegen se verá beneficiada por los estímulos fiscales que en el mes de noviembre del 2001 autorizó el legislativo mexicano para aquellas empresas que inviertan en investigación científica en México.
- El conocimiento de la secuencia del genoma humano ha iniciado una nueva revolución en la medicina. Si bien el surgimiento de la medicina genómica ofrece grandes oportunidades para mejorar el cuidado de la salud, resulta fundamental desarrollar nuevas formas de interacción entre el sector empresarial, en particular, la industria farmacéutica, y las instituciones académicas como el Instituto de Medicina Genómica. Estas alianzas estratégicas contribuirán a acelerar y potenciar, esfuerzos y experiencias que conduzcan al desarrollo pleno de la Medicina Genómica y, con ello, a mejorar la calidad del cuidado de la salud de la población.

Referencias

1. **Lander ES, et al.** Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860.
2. **Venter JC, et al.** The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304.
3. **Jimenez-Sanchez G, et al.** Human disease genes. *Nature* 2001;409: 853-855.
4. **Sachidanandam R, et al.** A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409: 928-933.
5. **Beaudet AL.** 1998 ASHG Presidential Address. Making genomic medicine a reality. *Am J Hum Genet*, 1999;64:1-13.
6. **Jiménez-Sánchez G.** Implicaciones médicas y sociales del genoma humano en la sociedad mexicana, En: Musik-Asali

- GA Medina-González S (eds): México 2020: Retos y perspectivas., Ed. Mexico D.F., CONACyT, 1999.
7. **Jimenez Sanchez G.** La medicina genómica: Un nuevo paradigma en el cuidado de la salud. *Médica Sur* 2000;7:4-5.
8. **Brookes AJ.** The essence of SNPs. *Gene* 1999;234:177-186.
9. **Evans WE and Relling MV.** Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-491.
10. **Roses AD.** Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000;405:857.
11. **Roses AD.** Pharmacogenetics. *Hum Mol Genet* 2001;10:2261-2267.
12. **Wilson JF, et al.** Population genetic structure of variable drug response. *Nat Genet* 2001;29:265-269.
13. **Goldstein OB, Weale ME.** Population genomics: linkage disequilibrium holds the key. *Curr Bio J* 2001;11:R576-579.
14. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). XII Censo General de Población y Vivienda. <http://www.ineg.gob.mx> 2000.
15. Secretaría de Desarrollo Social. Gobierno de México. Fichas de los 56 grupos indígenas. <http://www.sedesol.gob.mx> 1999.
16. **Frenk J.** Programa Nacional de Salud 2001-2006. Secretaría de Salud. Gobierno de México, 2001; Primera Edición: 153.
17. **Soberon G, et al.** Development of the first center for genomic medicine in Mexico. *Am J Hum Genet* 2001;69:460.