



Medicina Personalizada ¿Qué son los Medicamentos Personalizados?

Gilberto Castañeda-Hernández, Ph.D.

Departamento de Farmacología
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
del Instituto Politécnico Nacional
Ciudad de México



United Patients
Online academy

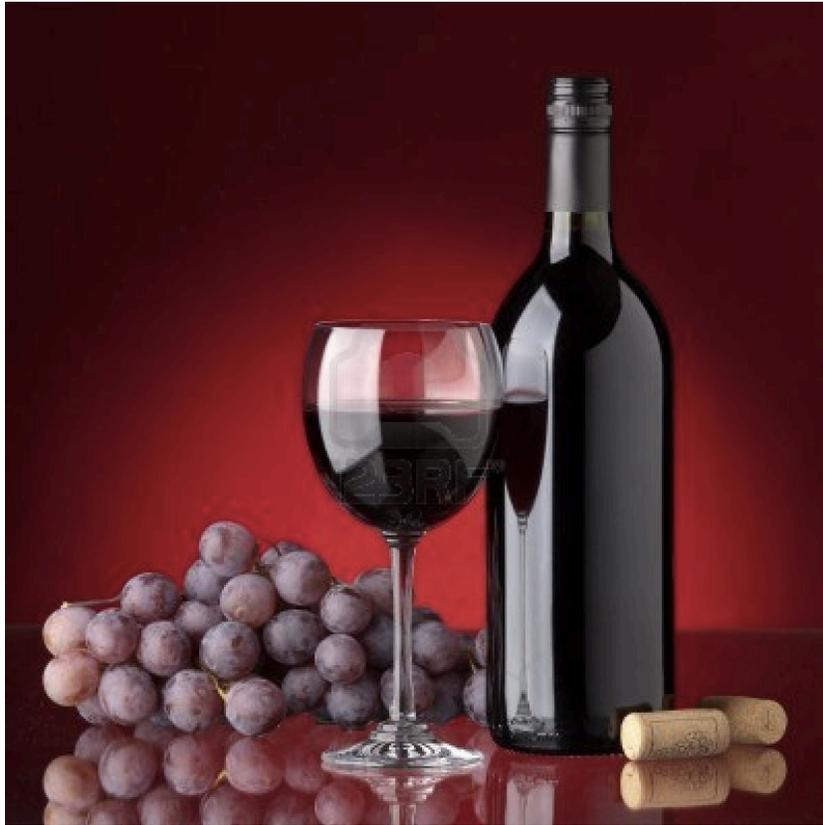


Declaración de posibles conflictos de intereses

- Investigador Titular en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional de México.
- He participado en estudios, dado consultorías e impartido conferencias con patrocinio de:
Abbott, Abbvie, Alcon, Aspen, Astra-Zéneca, Bayer, Concordia, Eli Lilly, Galderma, Grünenthal, Liomont, Medix, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi-Aventis, Silanes, Sophía, Takeda, UCB.
- No estoy en la nómina de ninguna de estas compañías ni poseo acciones de ninguna de ellas.

¿Por qué medicina personalizada?

Porque no todos reaccionamos de la misma manera



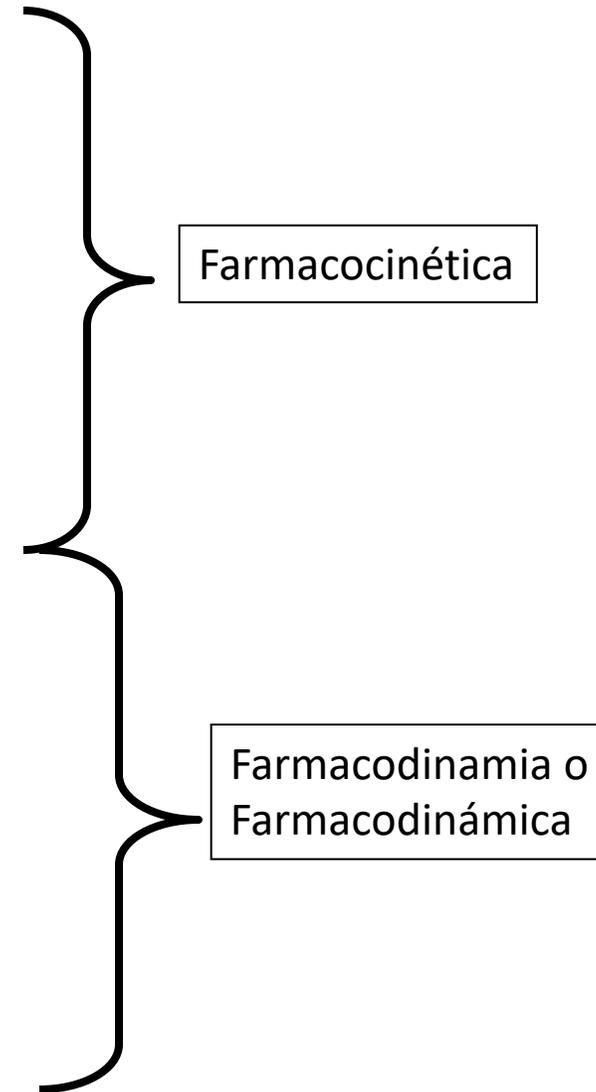
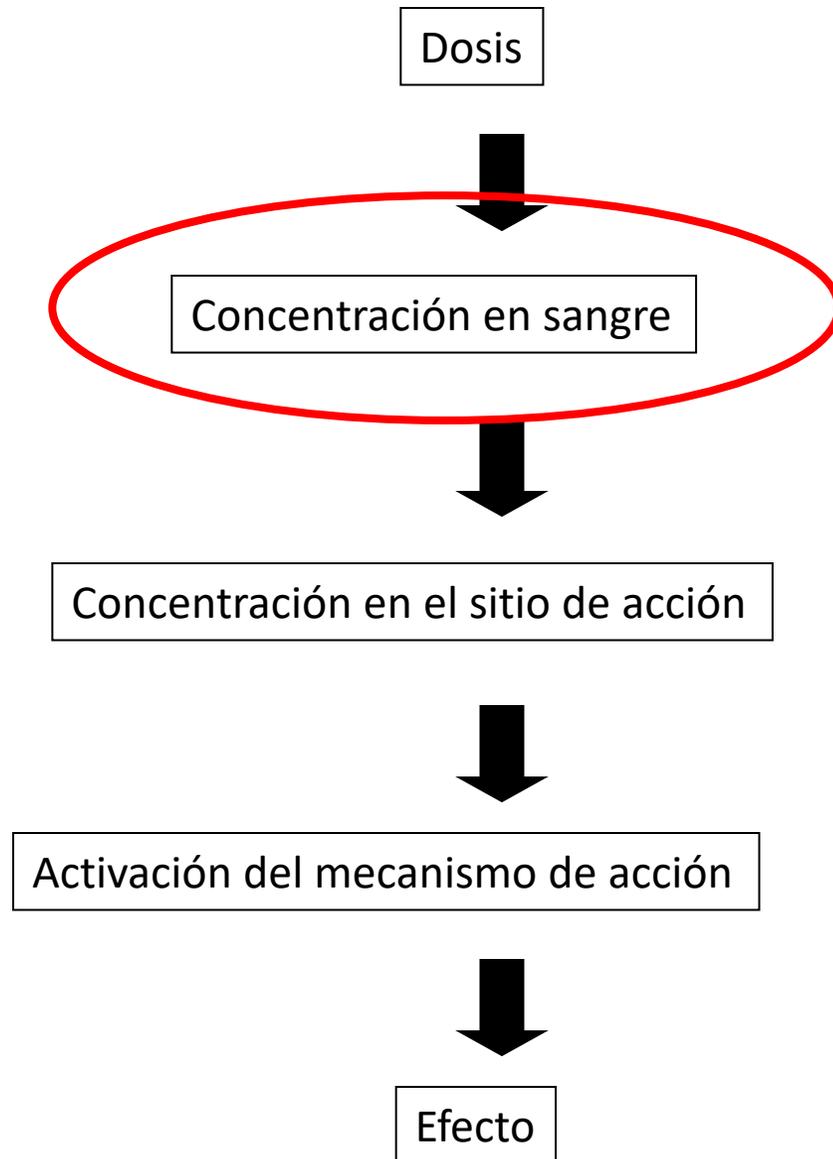
No debe ser la misma dosis para todos:
Cada quien tiene su dosis efectiva y segura



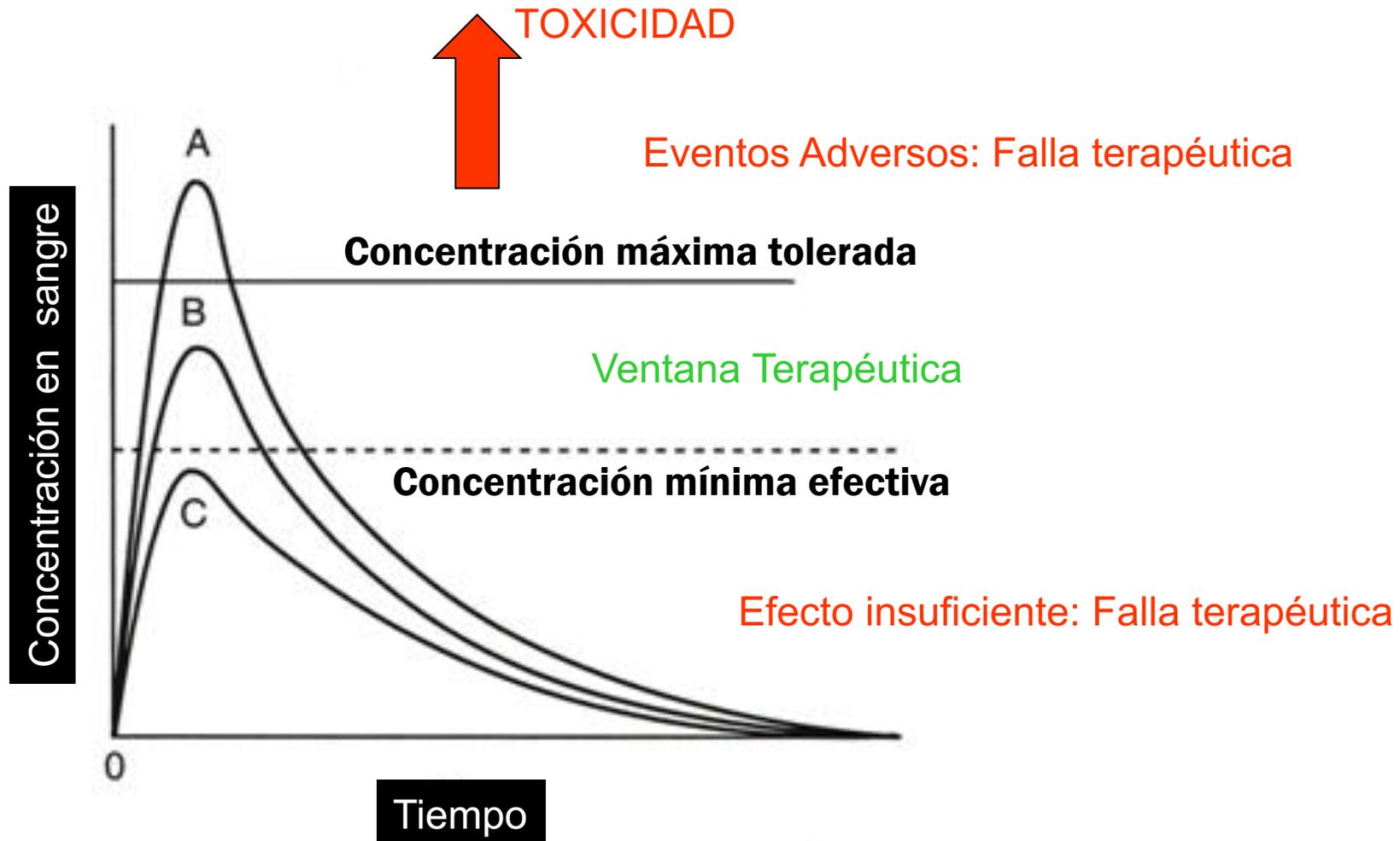
¿Y con los medicamentos?



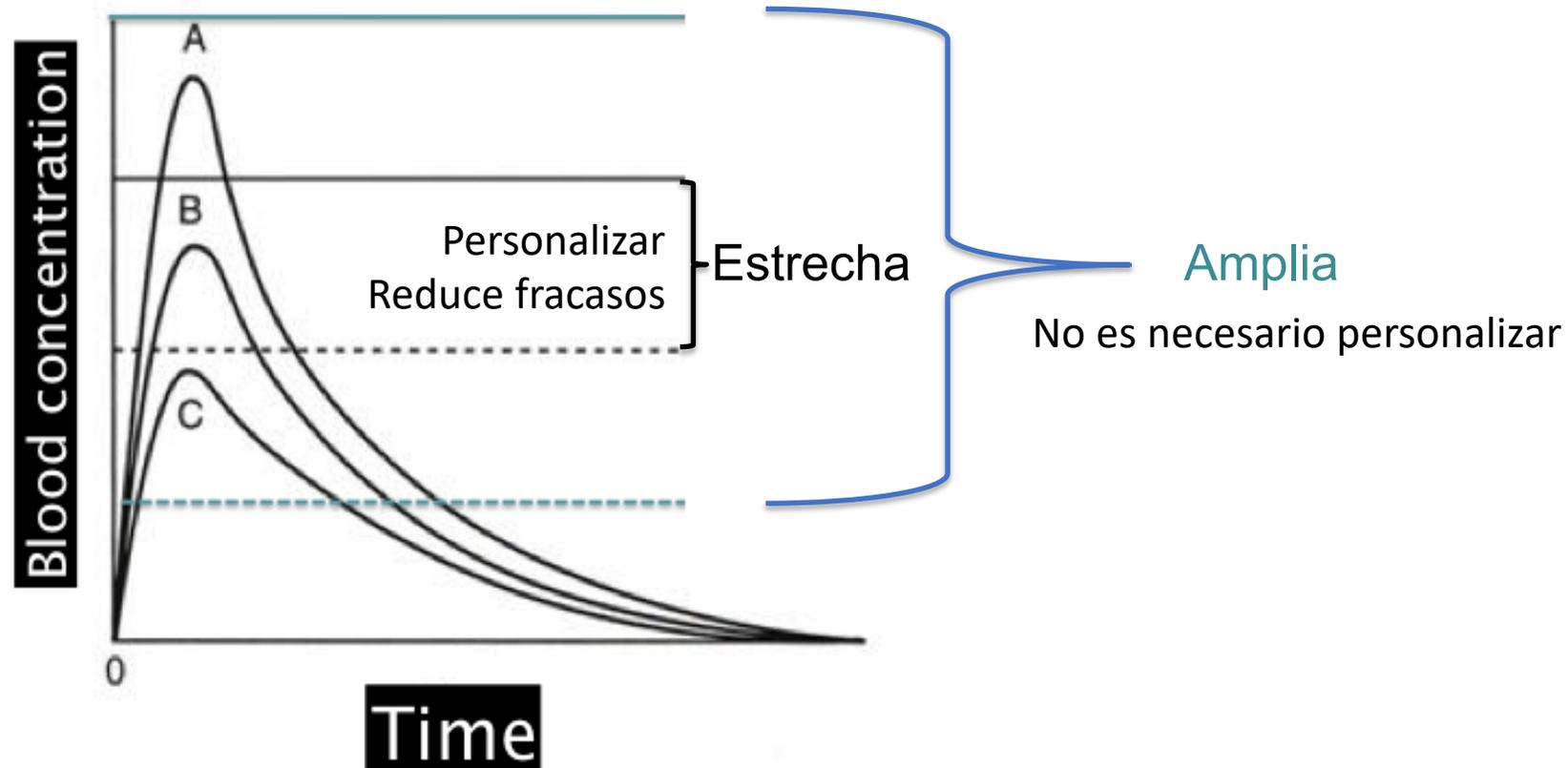
Hay que entender como ejercen su efecto para usarlos de la mejor manera posible



La importancia de las concentraciones en sangre



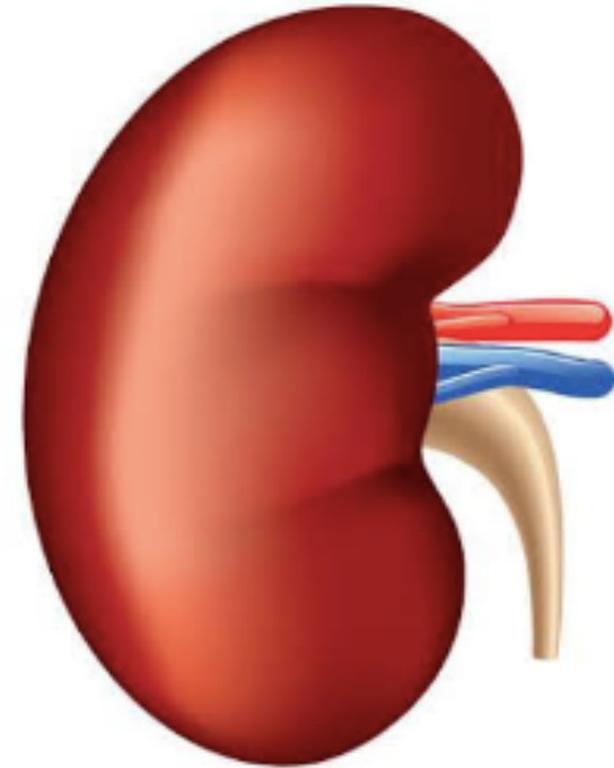
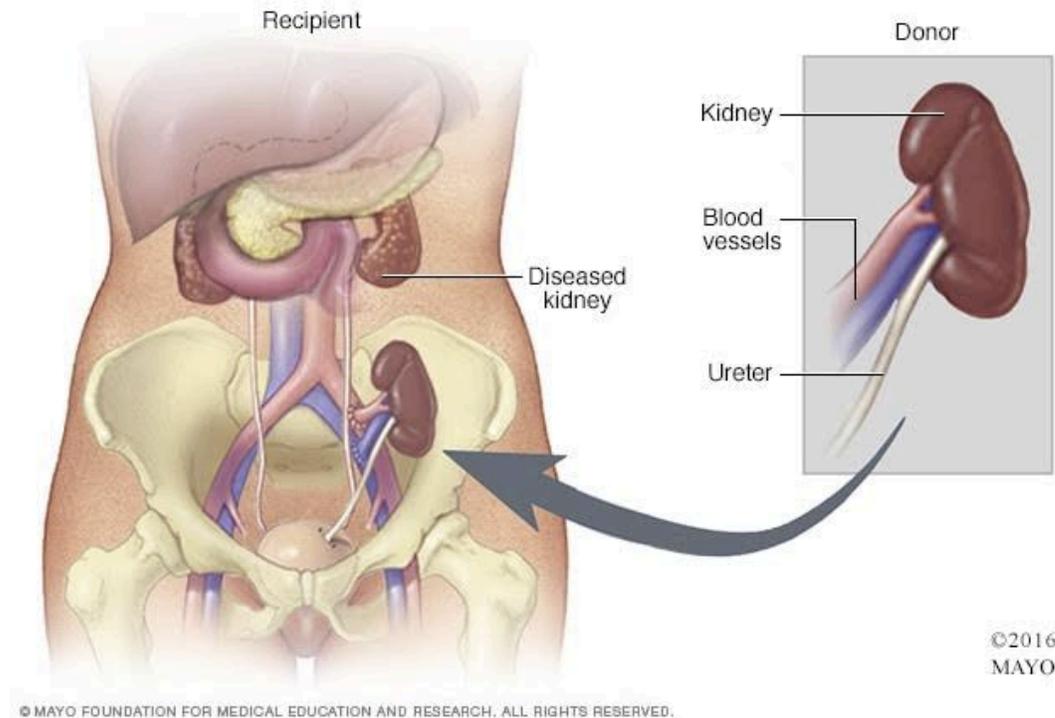
A veces hay que personalizar Pero no en todas las ocasiones



Aplicando la genética



Inmunosupresores en Trasplante de Órganos

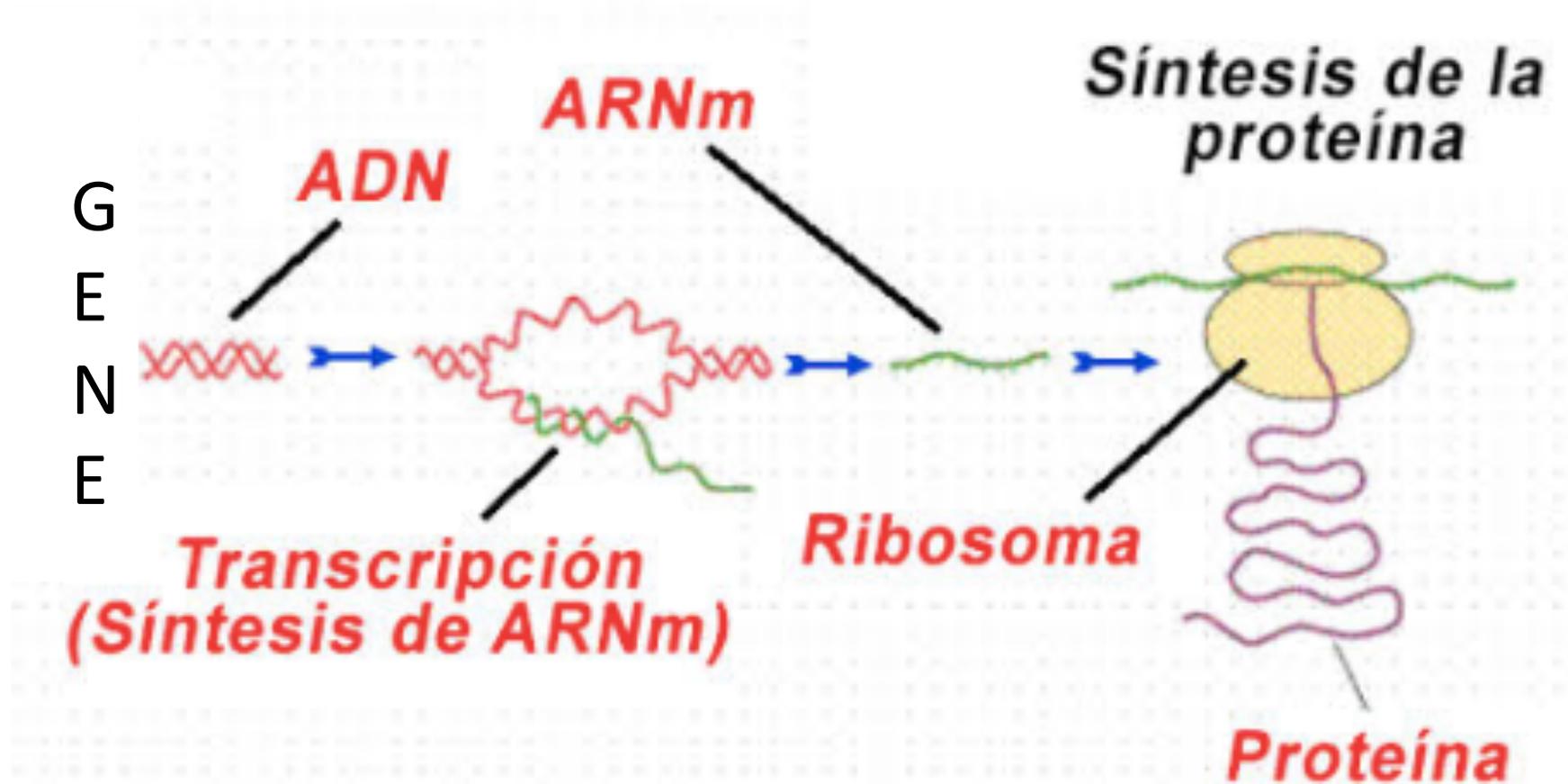


Tacrolimus:
Detiene las defensas

Cuando la ventana terapéutica es estrecha, como en el caso de los inmunosupresores, hay que tener cuidado al administrar el medicamento.

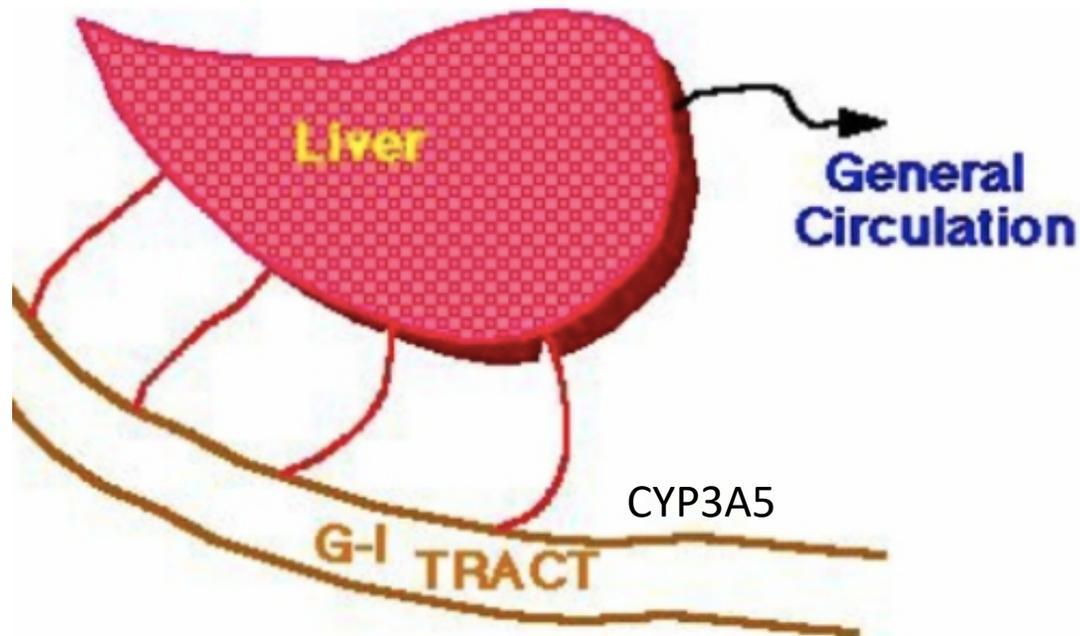


Las proteínas pueden ser partes constitutivas del organismo (los ladrillos del cuerpo). También pueden ser funcionales: enzimas, mediadores o receptores de información. Un gene tienen la información para producir una cierta proteína



Aplicación de la genética a la individualización. Tacrolimus: Inmunosupresor en trasplantes.

Efecto de primer paso



CYP3A5: Existen tres variantes de genotipos de metabolizadores de tacrolimus

*CYP3A5 *1/*1*: Variante funcional. Extrae una cantidad importante del fármaco.

*CYP3A5 *1/*3*: Variante funcional. Extrae una cantidad importante del fármaco

*CYP3A5 *3/*3*: Variante no funcional: No extrae fármaco.



A

a

Uso de la Genética para Personalizar

Archives of Medical Research 43 (2012) 283–287

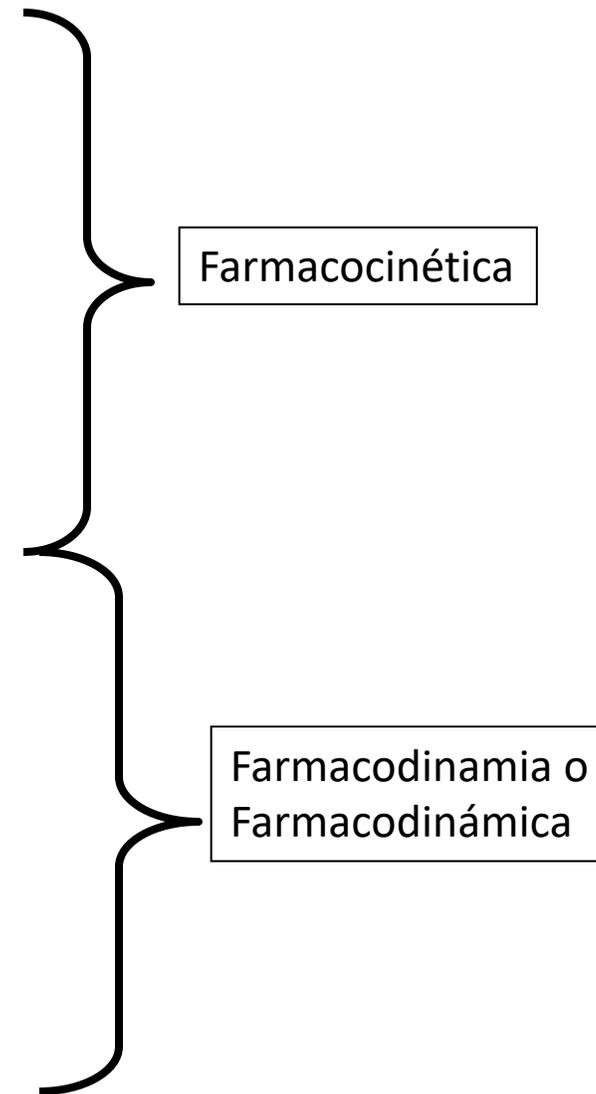
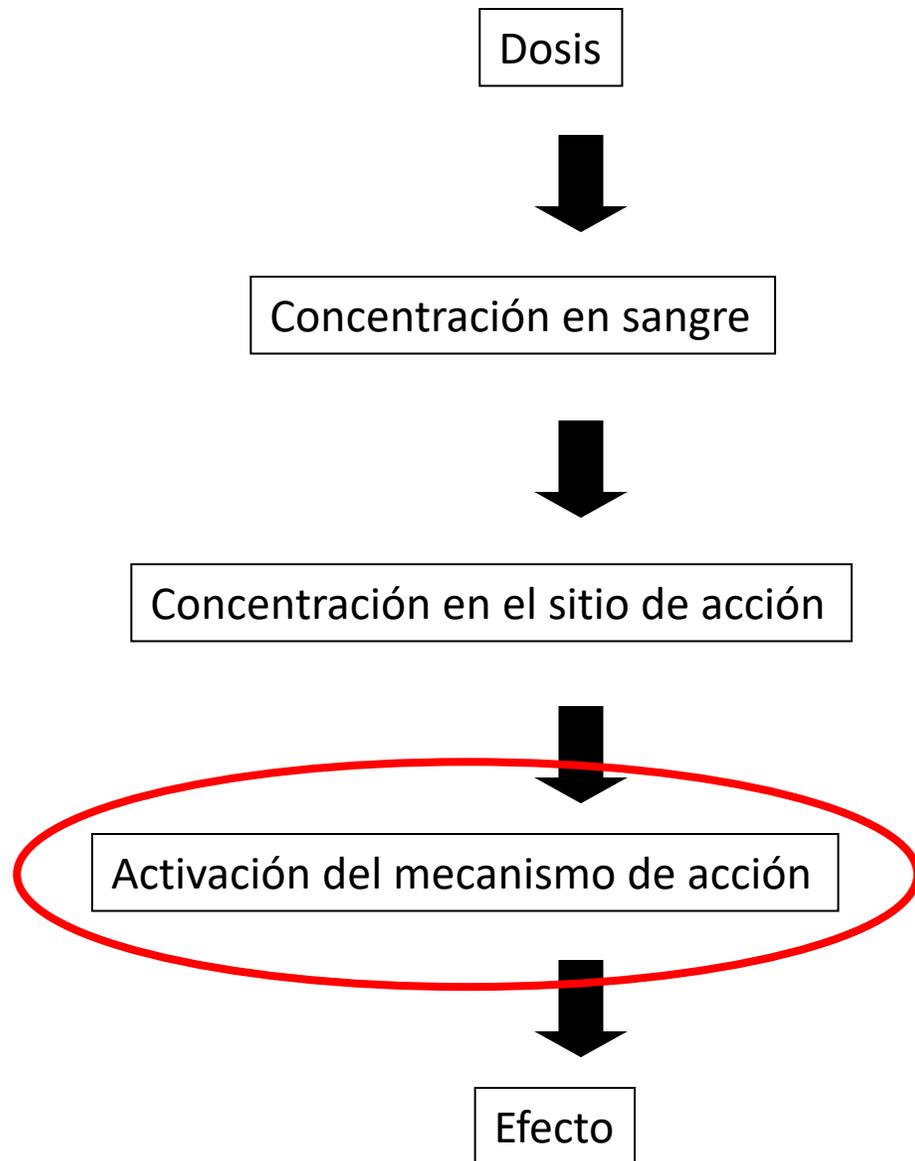
CYP3A5 Polymorphism in Mexican Renal Transplant Recipients and its Association with Tacrolimus Dosing

Pilar García-Roca,^a Mara Medeiros,^a Herlinda Reyes,^a Benjamín Antonio Rodríguez-Espino,^a Josefina Alberú,^b Lourdes Ortiz,^a Mayela Vásquez-Perdomo,^a Guillermo Elizondo,^c Luis Eduardo Morales-Buenrostro,^b Eduardo Mancilla Urrea,^d and Gilberto Castañeda-Hernández^e

DOSIS PROMEDIO

	<i>CYP3A5</i> *1/*1	<i>CYP3A5</i> *1/*3	<i>CYP3A5</i> *3/*3
Niños (menos de 18 años)	0.17 mg/kg/día	0.14 mg/kg/día	0.07 mg/kg/día
Adultos (18 años o más)	0.16 mg/kg/día	0.12 mg/kg/día	0.07 mg/kg/día

Los pacientes que presentan el genotipo *CYP3A5* *3/*3, quienes no extraen tacrolimus en el primer paso, requieren aproximadamente la mitad de la dosis en comparación con los genotipos *CYP3A5* *1/*1 y *CYP3A5* *1/*3, que sí extraen.



Personalización en Enfermedades Oncológicas Escogiendo el Tratamiento

Terapias Dirigidas: Cáncer

Qué es la terapia dirigida

Aprobado por la [Junta Editorial de Cancer.Net](#), 01/2019

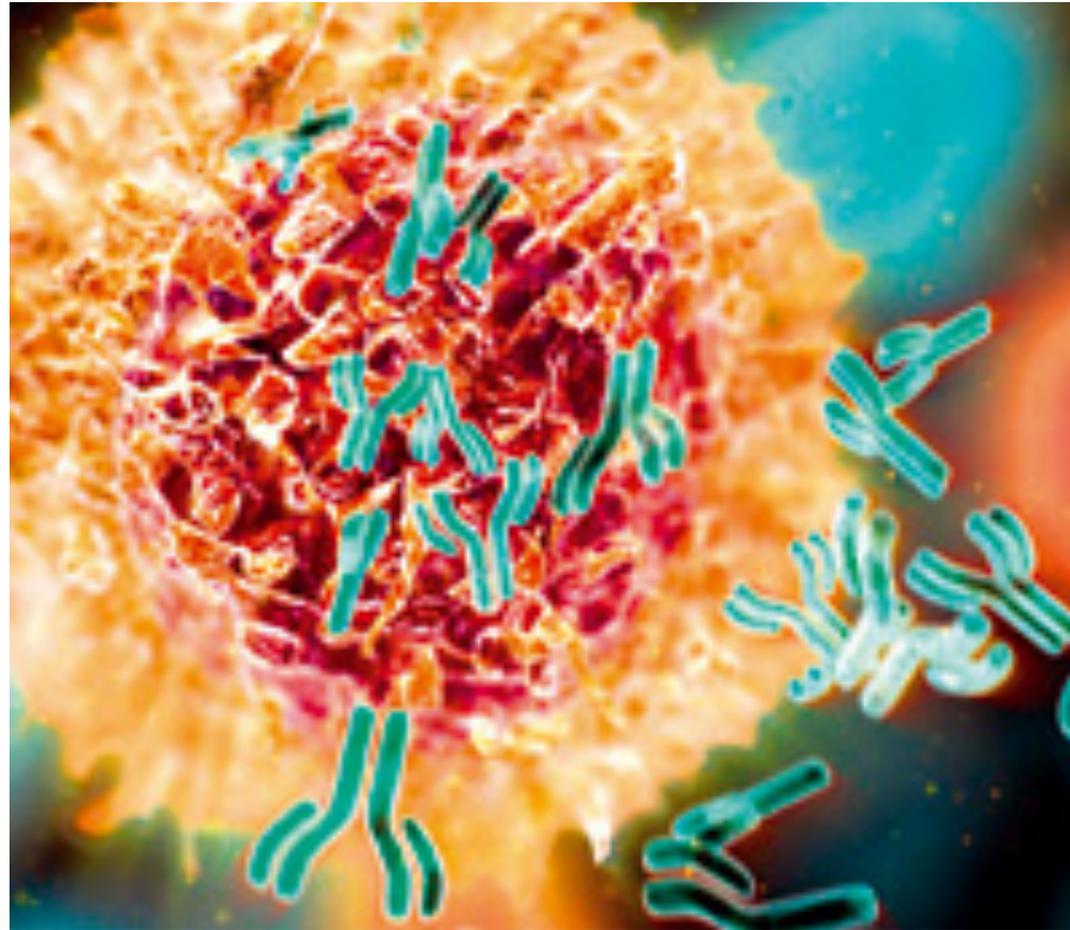
La terapia dirigida es un tratamiento contra el cáncer que utiliza fármacos. Pero es diferente a la quimioterapia tradicional, la cual también utiliza fármacos para tratar el cáncer. La quimioterapia se base en citotóxicos que afectan a varias células, siendo las células tumorales las más sensibles. La terapia dirigida es un tratamiento que actúa de manera selectiva sobre los genes específicos del cáncer, las proteínas o el entorno del tejido que contribuyen al crecimiento y la sobrevivencia del cáncer.

Los investigadores están descubriendo que en ciertos tipos de cáncer se producen cambios específicos en los genes. Por eso están desarrollando fármacos que se dirigen a los cambios. Los fármacos pueden hacer lo siguiente:

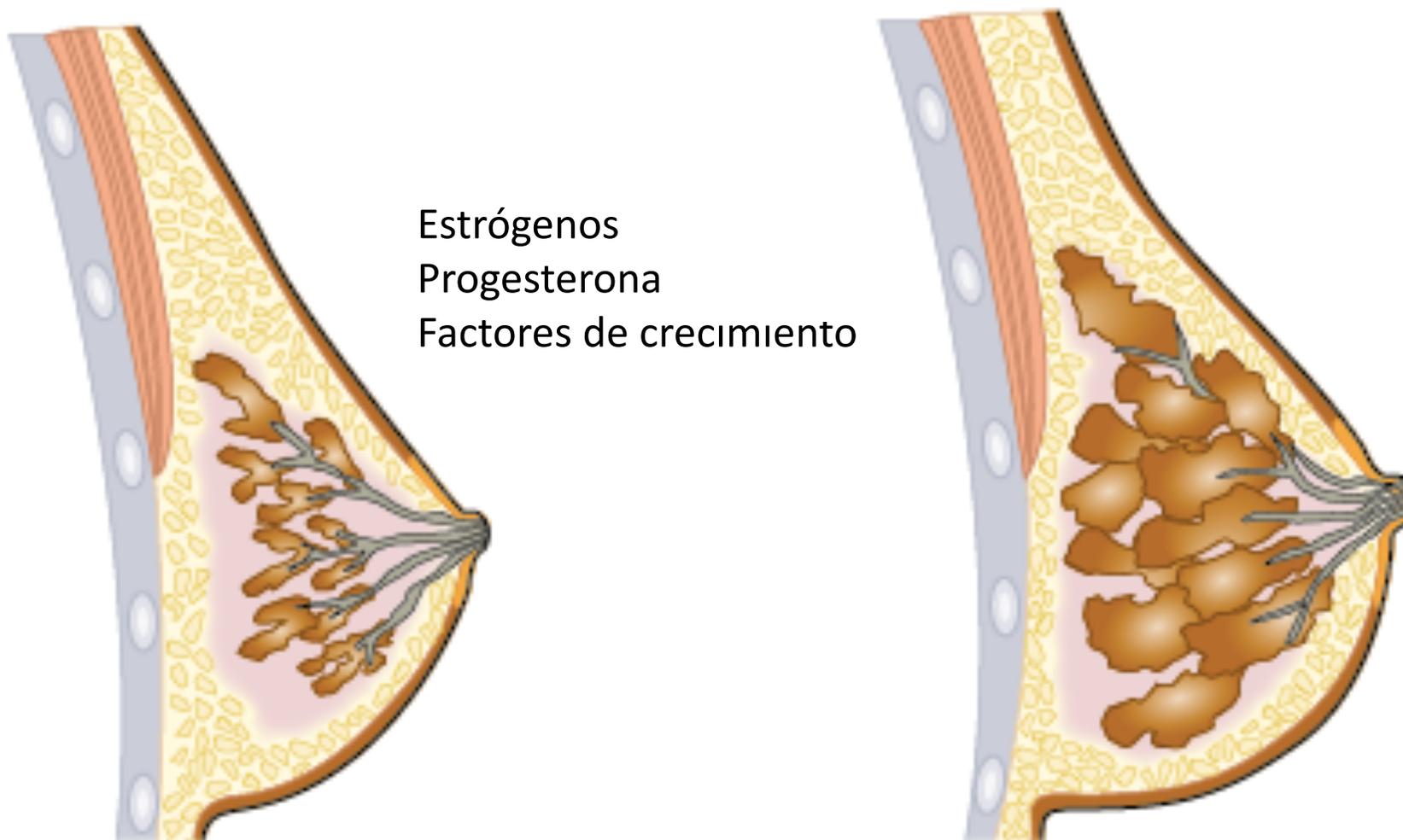
- 1) Bloquear o desactivar las señales que indican a las células cancerosas que crezcan y se dividan.
- 2) Impedir que las células vivan más tiempo de lo normal.
- 3) Destruir las células cancerosas.

<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/qu%C3%A9-es-la-terapia-dirigida>

Una nueva estrategia para el tratamiento personalizado por medio de terapias dirigidas: Los anticuerpos monoclonales

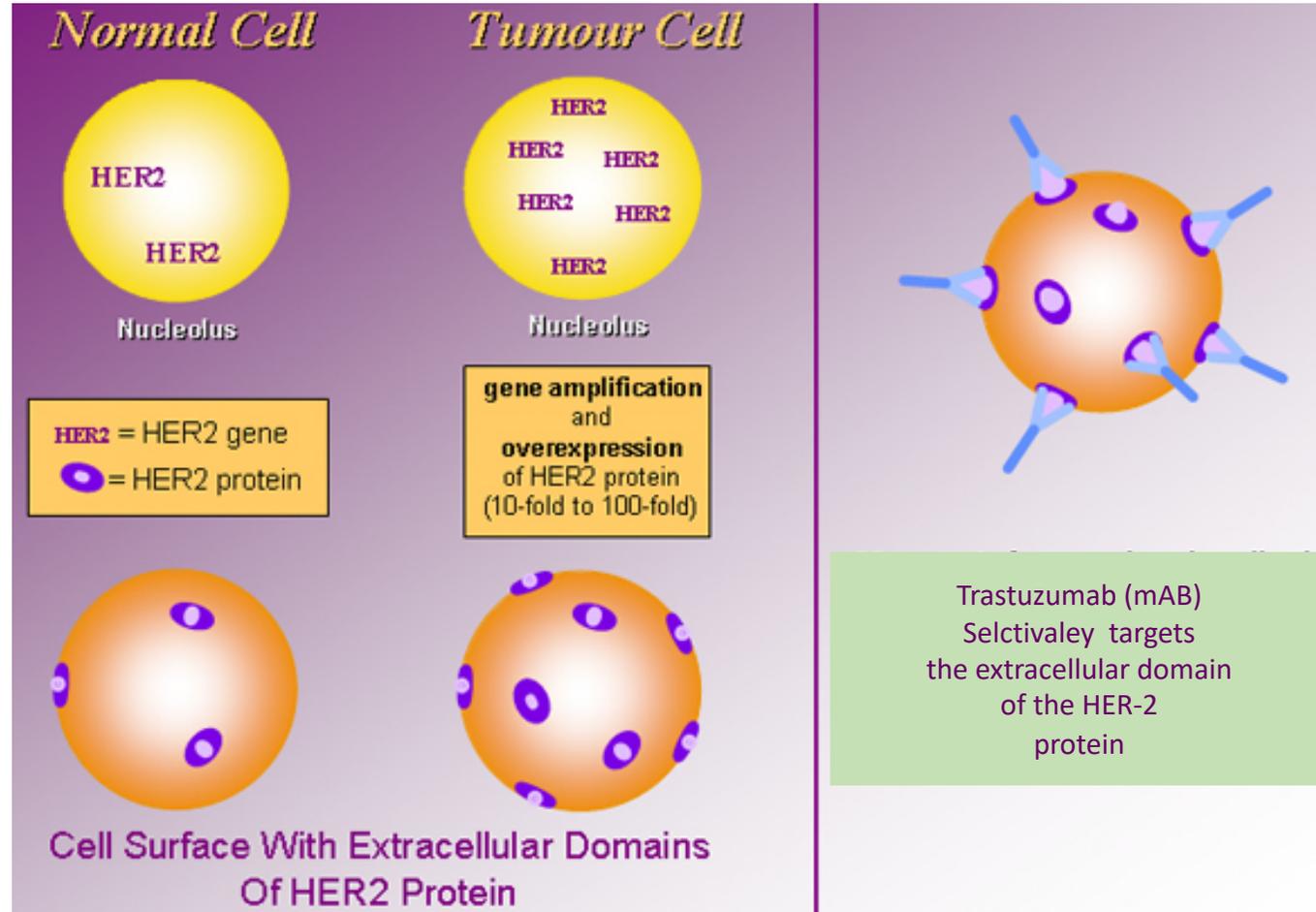


Cáncer de mama: ¿Cómo prolifera la mama?



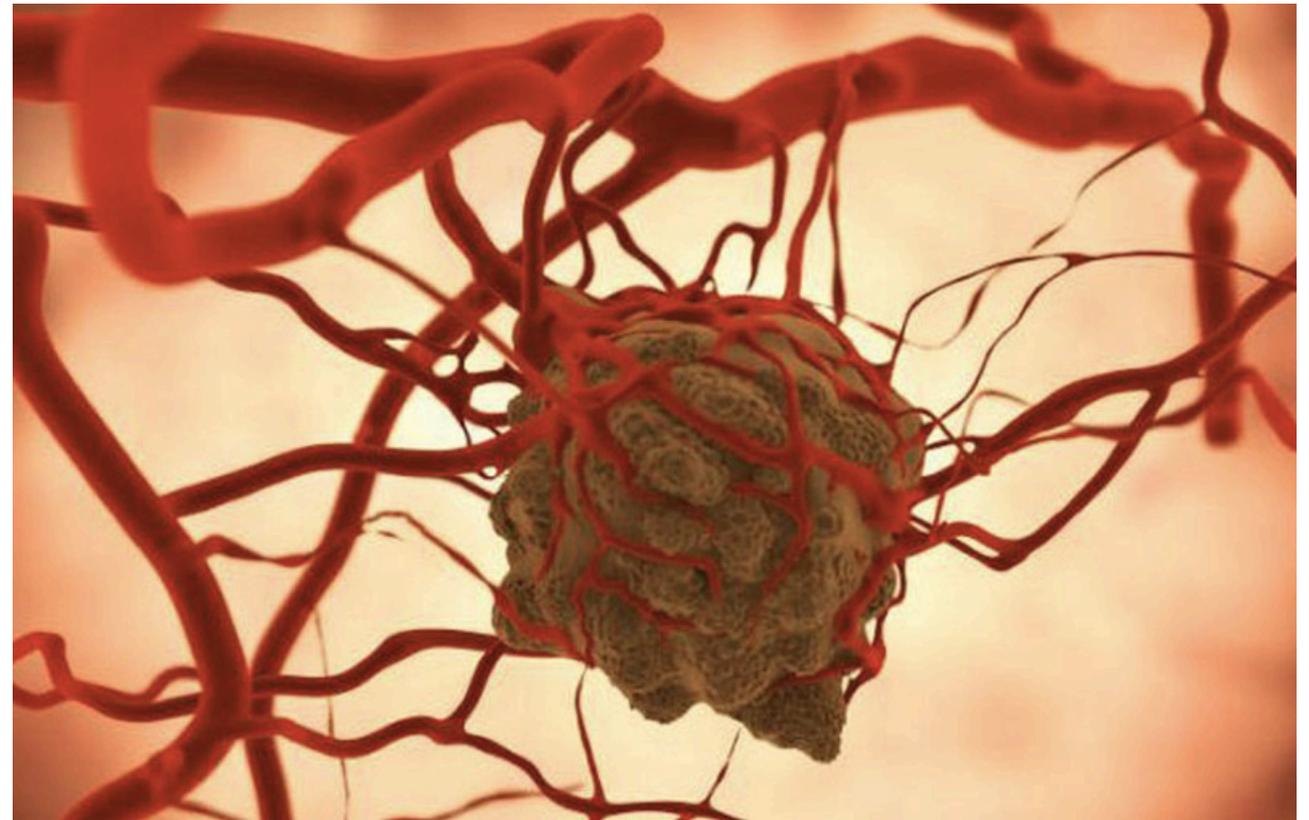
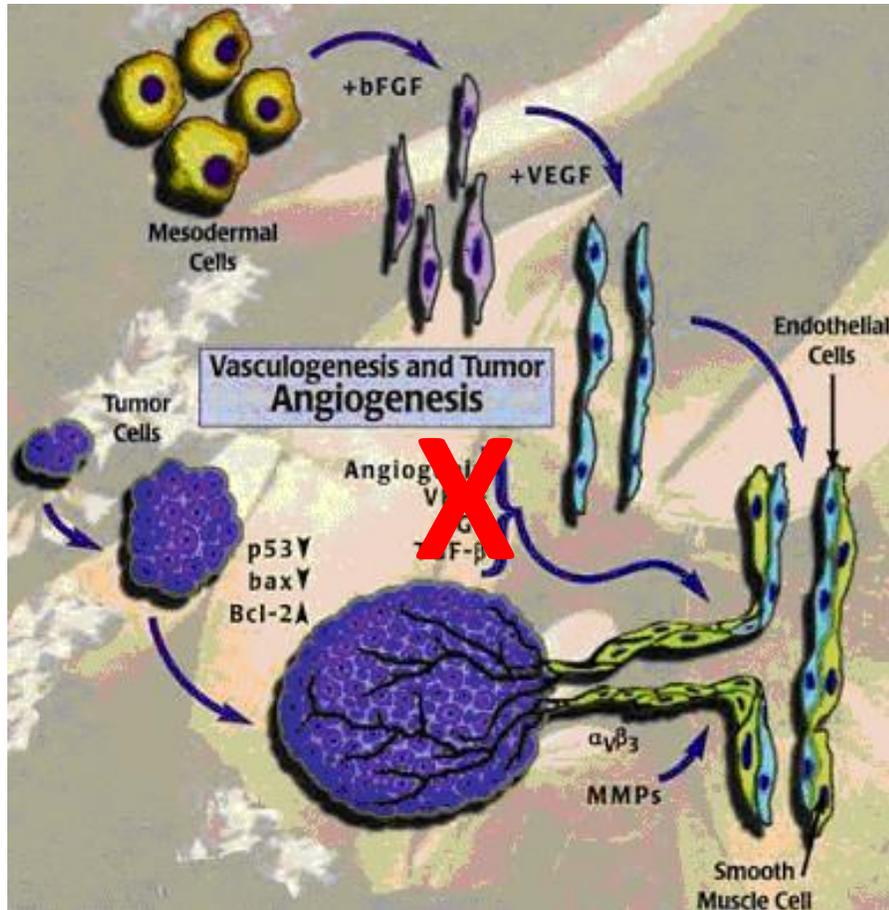
Trastuzumab y Cáncer de Mama HER-2 Positivo

Terapia dirigida hacia HER-2: Receptor al Factor de Crecimiento Epidermal 2

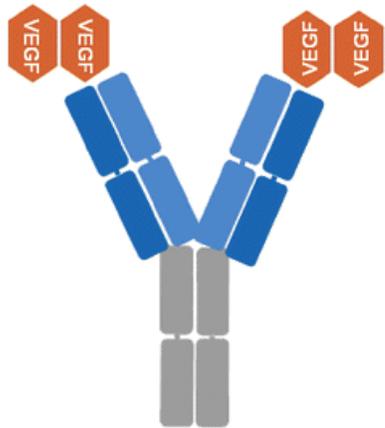


<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Nursing/Education/breastcancer/treatmentoptions/systemic.htm#herceptin>

Angiogénesis: Generación de nuevos vasos sanguíneos hacia el tumor Permite crecimiento tumoral.



Medicamentos anti-VEGF. Se evita la angiogénesis. El tumor muere de hambre



Bevacizumab
Monoclonal antibody

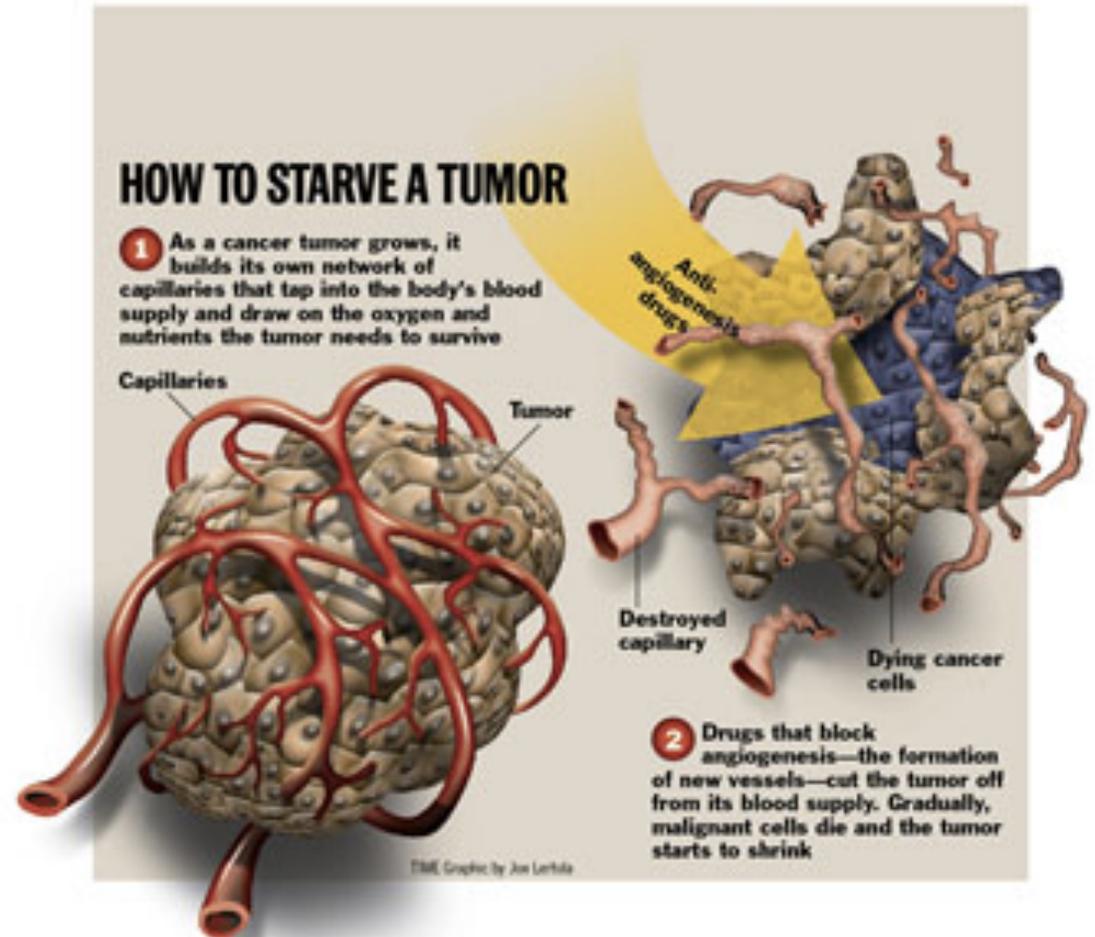


Ranibizumab
Antibody fragment



Aflibercept
Fusion protein

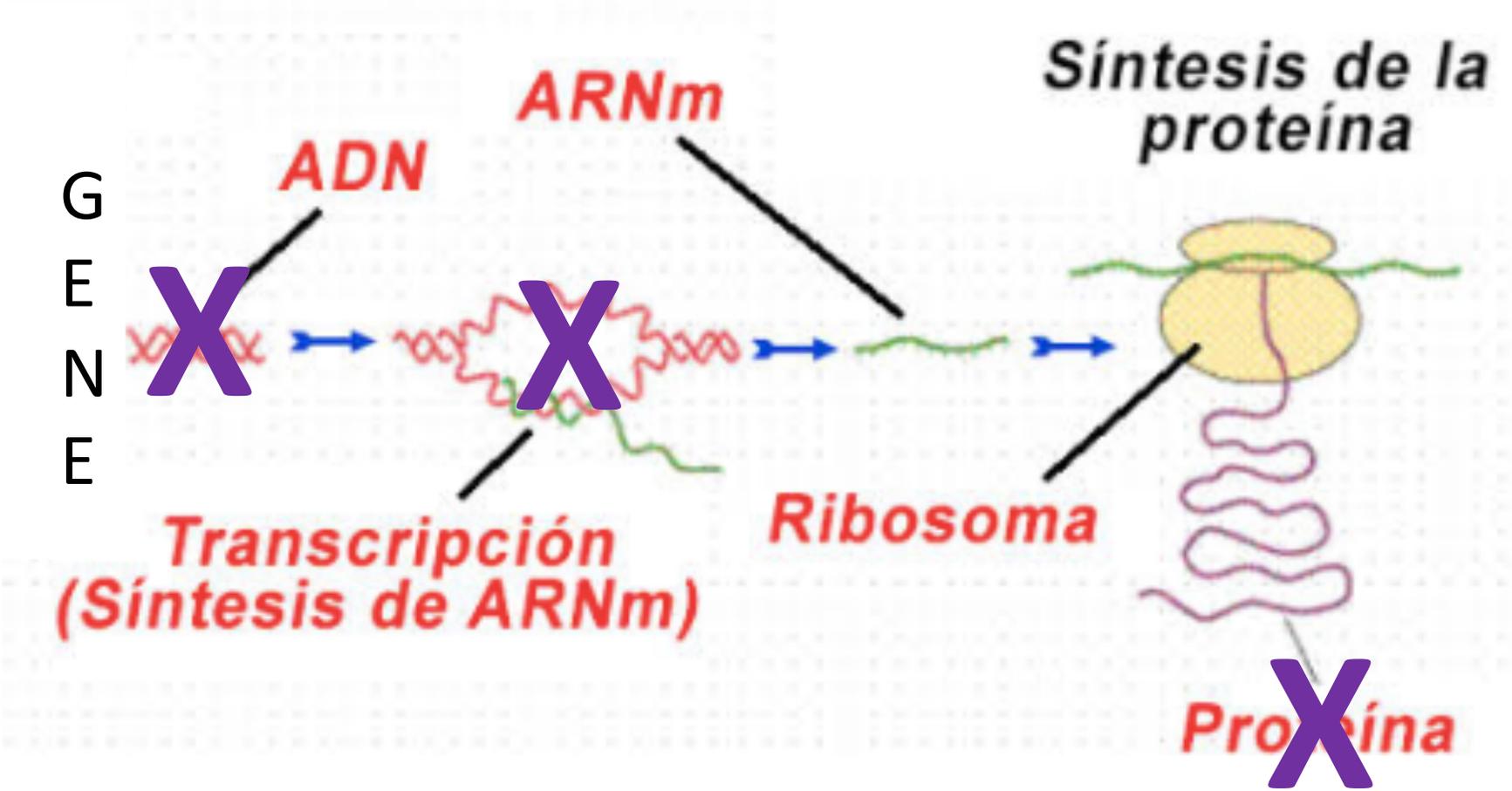
Medicamentos útiles en cáncer de colon, pulmón y mama, entre otros.



Personalizando el tratamiento

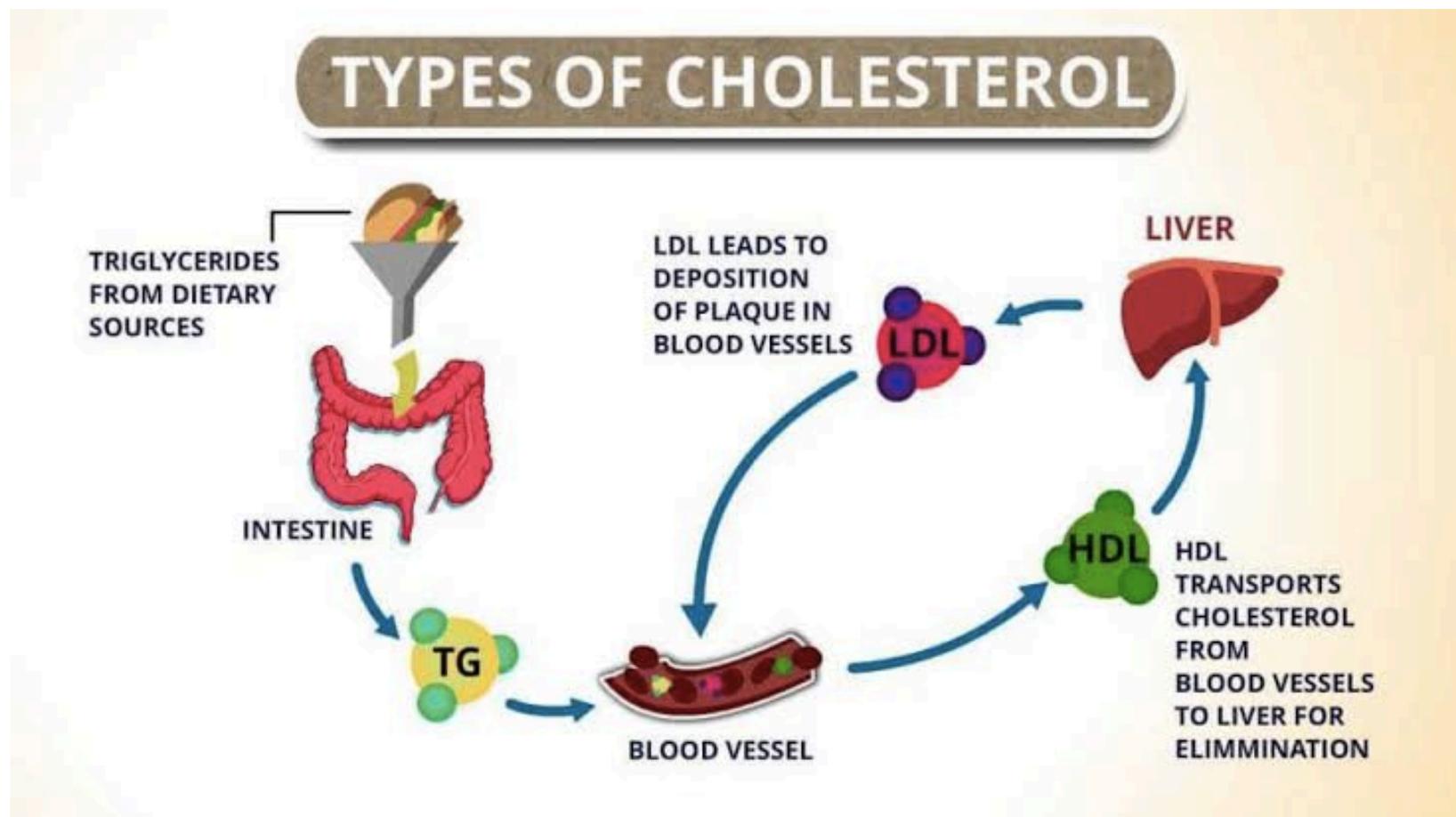
- Antes, el cáncer se clasificaba de acuerdo a su localización o apariencia. Ejemplos: cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de colon, cáncer de próstata, etc. Linfoma (tejido linfóide), leucemia (leucocitos), mieloma (tejido mielóide en la médula ósea), sarcoma (tejido conjuntivo, músculo y vasos). Cáncer de pulmón de células pequeñas o de células no pequeñas.
- La quimioterapia tradicional se basa en citotóxicos (venenos) que se dan con la esperanza de que maten a las células tumorales antes que a las normales. Por eso hay tantas reacciones adversas.
- Ahora sabemos que los cánceres se clasifican por mutaciones en los genes y por las proteínas que resultan de estos genes.
- Hay que saber que tipo de cáncer tiene una persona para poder dar el tratamiento personalizado, atacando al gene o a la proteína responsable.

Blancos de la terapia dirigida



Personalización en Enfermedades Cardiovasculares Ejemplo: Hipercolesterolemia

Colesterol “bueno” y “malo”: HDL y LDL



<http://www.mycirclecare.com/types-cholesterol-hdl-ldl-triglycerides-circlecare/>

Regulación del colesterol y LDL altos

Riego Cardiovascular:
Infarto de miocardio, AVC, problemas renales, etc.

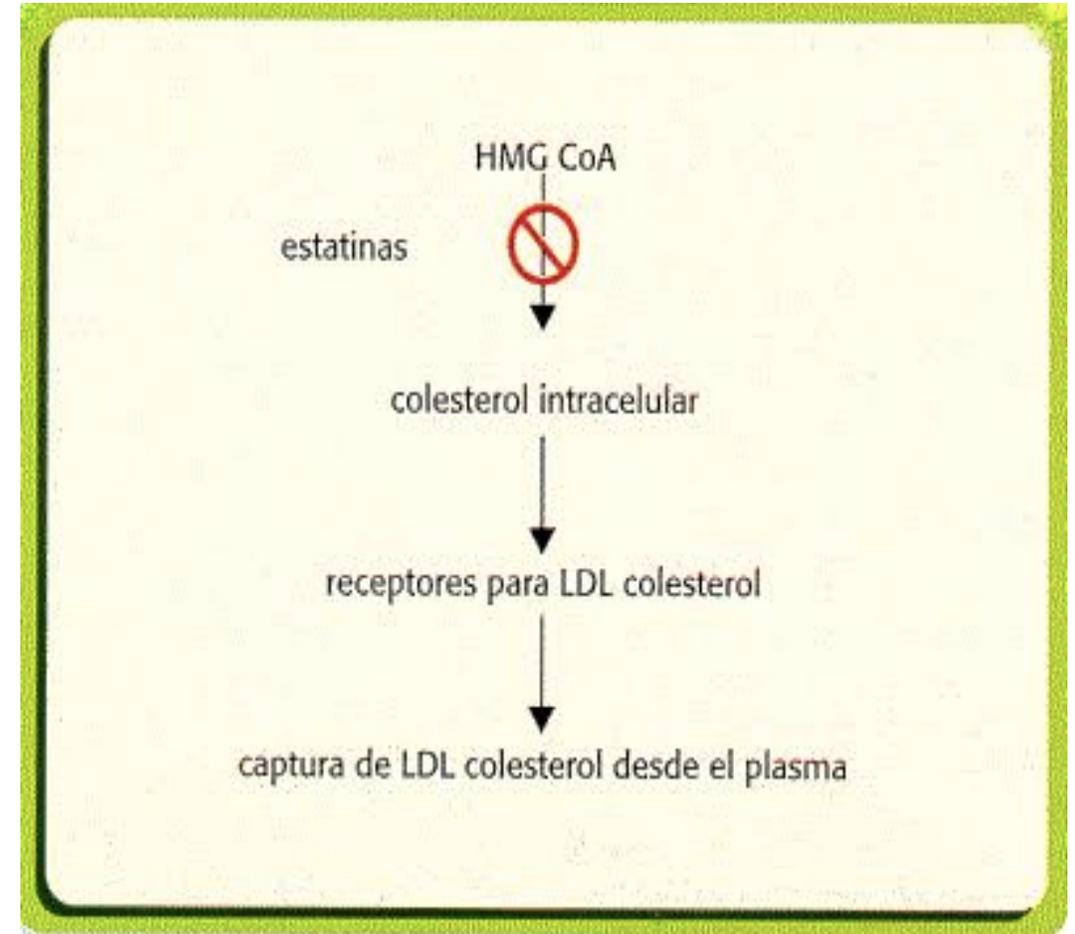
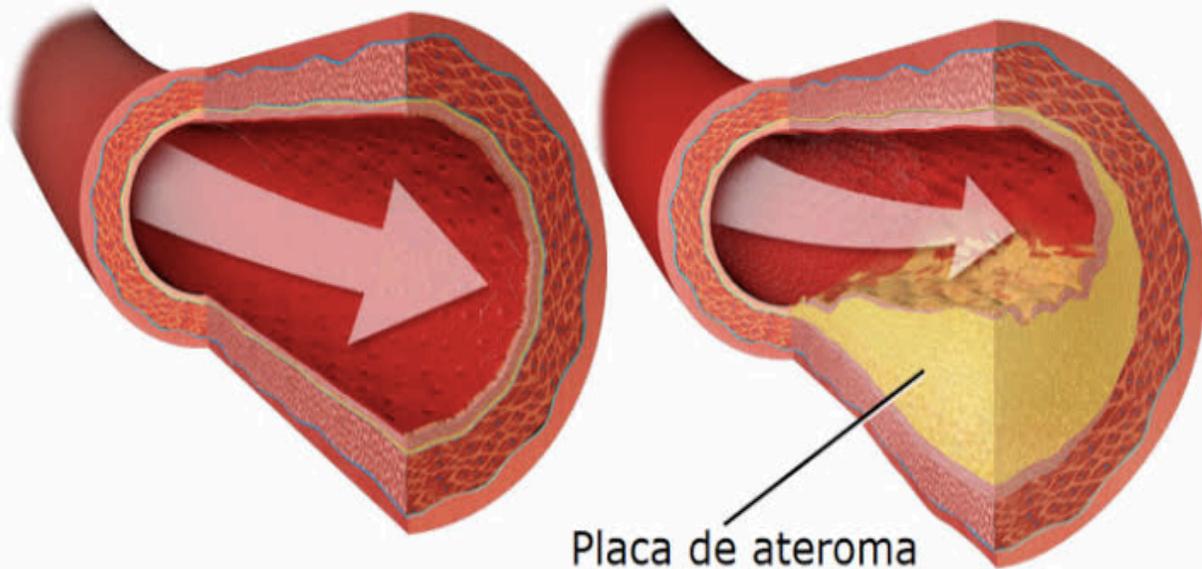


Figura 2. Mecanismo de acción hipolipemiante de las estatinas

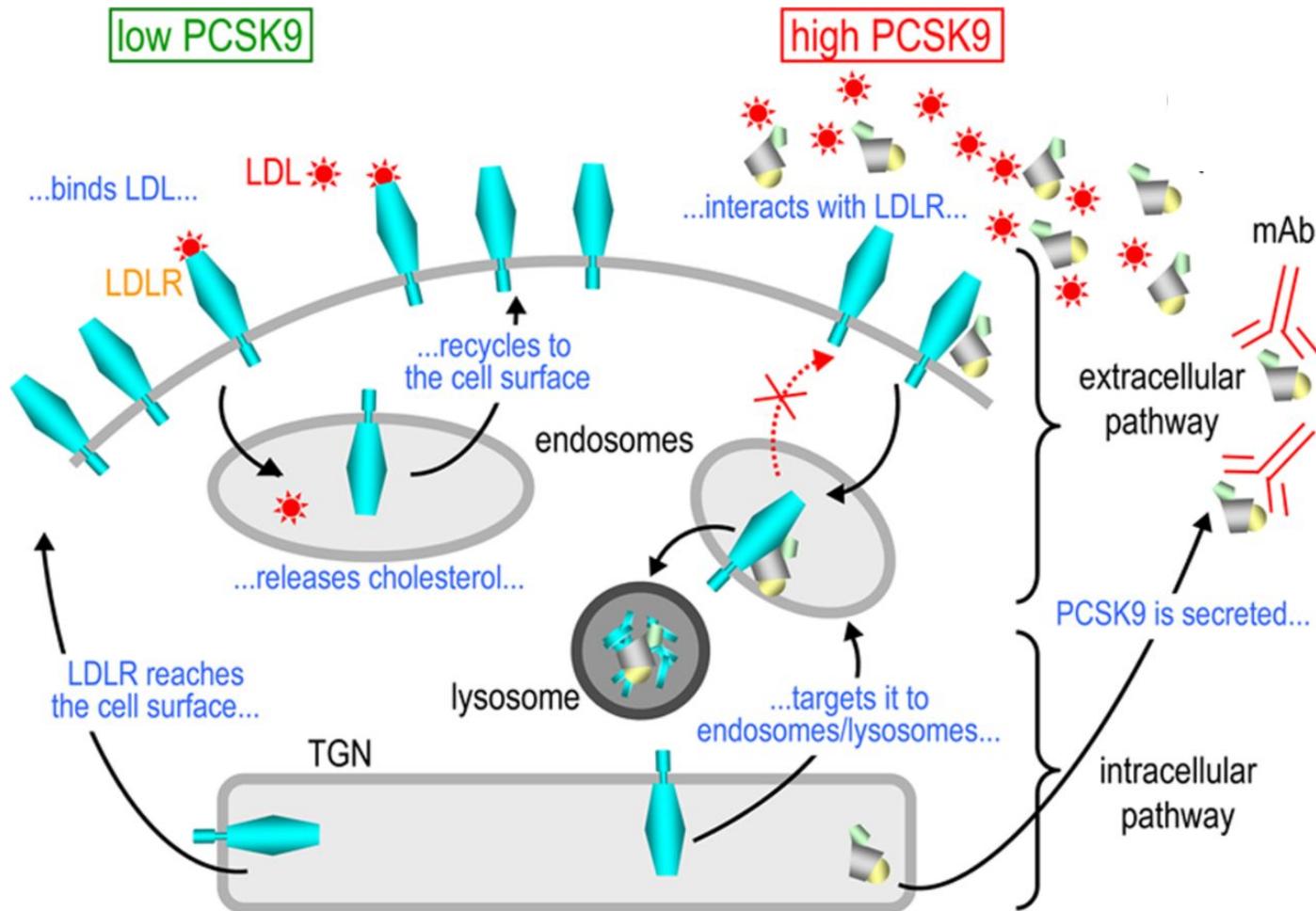


En aproximadamente 1% de los pacientes con hipercolesterolemia, las estatinas no funcionan.

Enfermedad de origen familiar (genético). Se debe a una sobreexpresión de la proteína PCSK9.

En estos casos, los niveles altos de LDL se controlan con un anticuerpo monoclonal anti- PCSK9 como Evolocumab o Alirocumab.

Anticuerpos anti-PCSK9



- El receptor a LDL (LDLR) liga a la LDL y la lleva al hígado para su destrucción.
- La proteína PCSK9 regula la cantidad de LDLR que sale del hígado.
- Cuando hay niveles altos de PCSK9, sale muy poco LDLR del hígado.
- Como consecuencia, hay mucha LDL en sangre, con riesgo cardiovascular.
- Si se da un anticuerpo anti-PCSK9, bajan los niveles de esta proteína y todo vuelve a la normalidad.

Sanofi. Slide kit Alirocumab (Praluent®, Sanofi)



Tarjeta con todos los datos genéticos que permita un tratamiento único para cada individuo.

Todavía estamos lejos. Y quizá no sea conveniente.

Actualmente se practica la medicina de precisión por poblaciones, grupos y subtipos, que ha permitido un gran avance (esperanza de vida mayor a 70 años).



Conclusiones

- Cada persona es diferente. Por eso los efectos de los medicamentos, y también de ciertos alimentos, varían entre individuos.
- La genética es de gran utilidad para personalizar tratamientos, tanto para escoger el medicamento más adecuado como la dosis más adecuada.
- Sin embargo, solo vale la pena aplicar la farmacogenética cuando se trata de medicamentos con ventana terapéutica estrecha, por cuestiones de economía.
- El dar un tratamiento específico para cada individuo aun está muy lejos, y nos sabemos si verdaderamente es conveniente. Sin embargo, el uso de las herramientas de personalización por clasificación en poblaciones, grupos y subtipos ha demostrado ser muy útil.
- Sin embargo, casi todos los datos vienen de Europa, EUA u otros países del “primer mundo”. Necesitamos más investigación en las poblaciones latinoamericanas. Necesitamos responder a esta pregunta...



¿Cómo somos nosotros?