

Aspectos éticos de la investigación en farmacogenética y farmacogenómica

Miguel Moreno Muñoz
Doctor en Filosofía – Máster en Bioética
Universidad de Granada
mm3@ugr.es

Curso: *Actualización en Ética de la Investigación*
Escuela Andaluza de Salud Pública
Granada, 19 de abril de 2007

Objetivos

- Identificar el potencial científico y clínico de la farmacogenómica y la medicina personalizada.
- Identificar los problemas éticos y sociales de los estudios farmacogenéticos y sus posibles aplicaciones.
- Identificar el nexo entre la investigación en genómica humana y los valores sociales predominantes.
- Señalar las implicaciones de estos aspectos para su tratamiento en los comités de ética de la investigación.
- Delimitar criterios útiles para situarse en el debate.

Contenido

Introducción

- El legado del Proyecto Genoma Humano
- Hacia una medicina personalizada. Conceptos básicos
- Potencial clínico de la investigación farmacogenómica
- Aspectos éticos de la investigación clínica en farmacogenómica
- Cuestiones de farmacoeconomía. Implicaciones.
- Dificultades para manejar los conceptos de raza y etnia en farmx
- Otros aspectos. Casos ilustrativos.

Conclusiones

El legado del Proyecto Genoma Humano

De la secuenciación y cartografía genética a sus aplicaciones clínicas en medicina personalizada y preventiva

El legado del Proyecto Genoma Humano

Landmarks in genetics and genomics

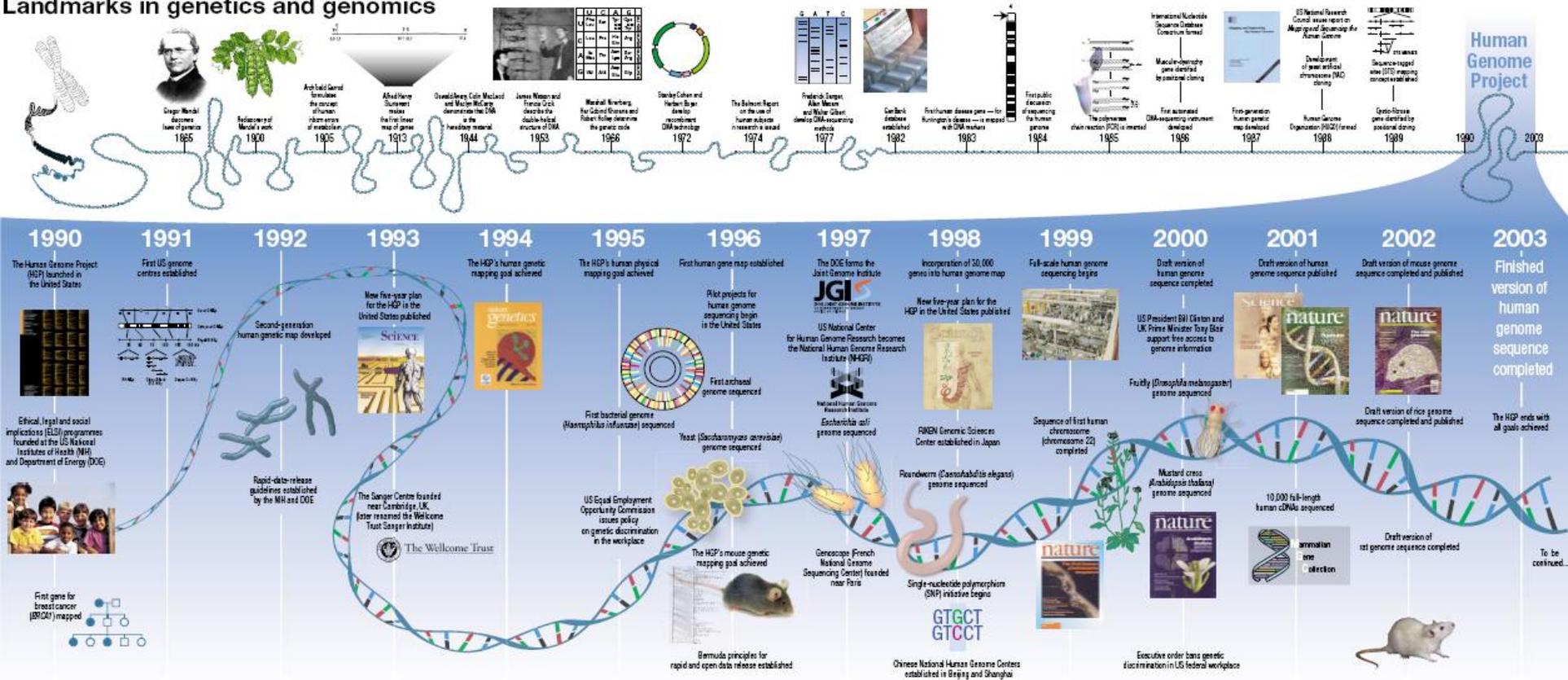


FIGURE 1. Timeline

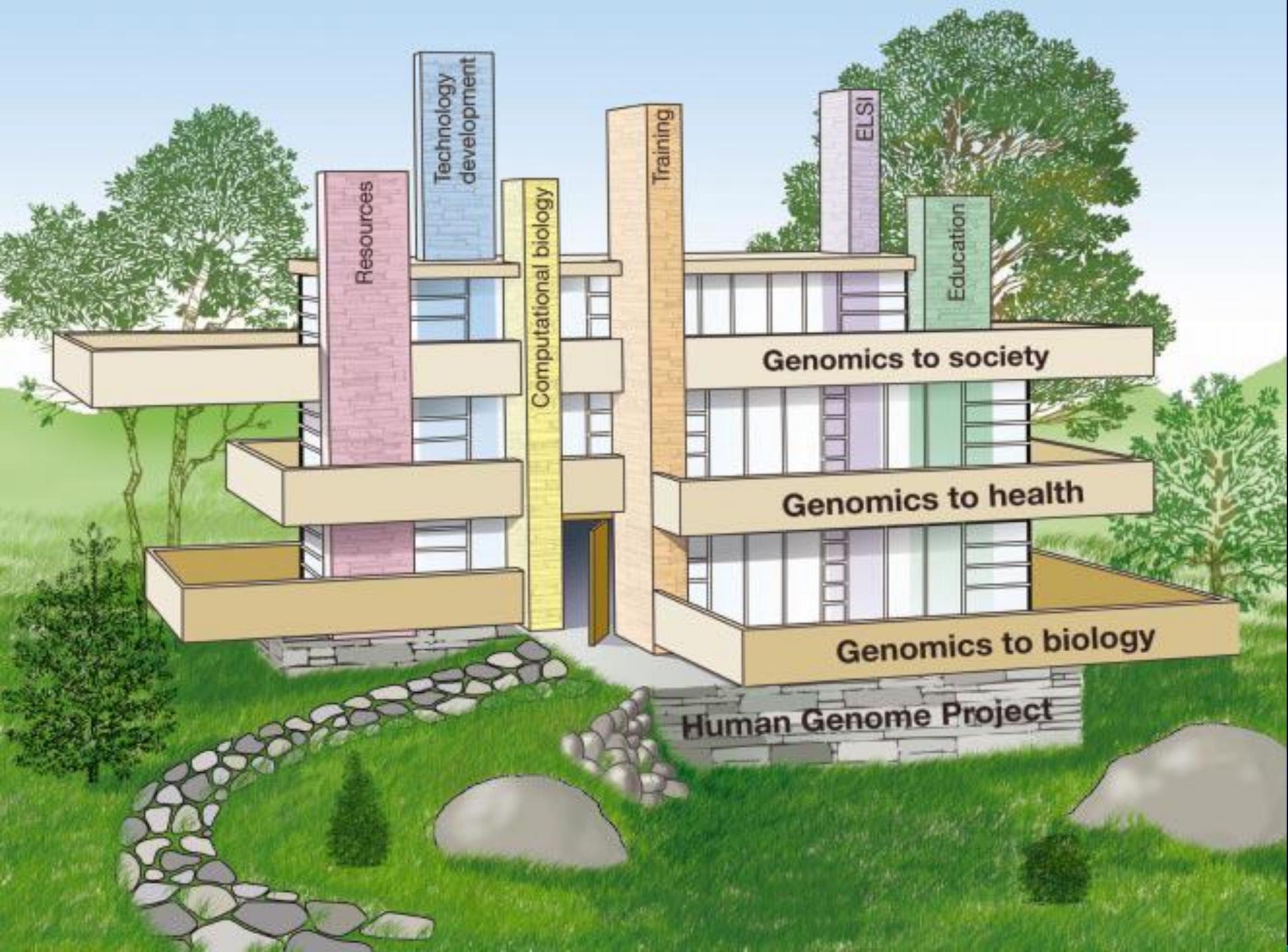
From the following article:

[A vision for the future of genomics research](#)

Francis S. Collins, Eric D. Green, Alan E. Guttmacher and Mark S. Geyer
Nature 422, 835-847 (24 April 2003)

El legado del Proyecto Genoma Humano

- Tras el PGH (200-2007), avances sin precedentes en la comprensión del papel de los polimorfismos genéticos en la variabilidad de la respuesta individual a moléculas terapéuticas (terapia cardiovascular, psiquiátrica, anti-infectiva y analgésicas).
- Resultado derivados en gran parte de la información aportada por el PGH.
- La industria farmacéutica ha comenzado a usar este conocimiento en los protocolos de desarrollo de fármacos.
- Comienza a ser frecuente el genotipado de los participantes humanos en ensayos clínicos para asociar los genotipos particulares con posibles reacciones adversas a fármacos.
- Existe un gran potencial, desde el punto de vista científico y clínico, para el desarrollo de terapias personalizadas, basadas en el genotipo.



Resources

Technology development

Computational biology

Training

ELSI

Education

Genomics to society

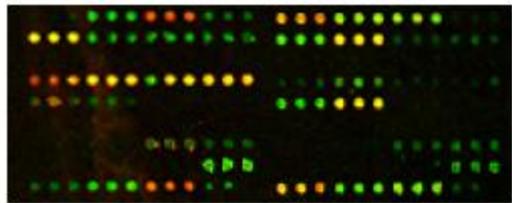
Genomics to health

Genomics to biology

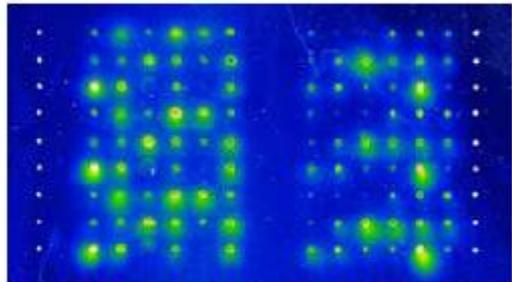
Human Genome Project

Hacia la medicina personalizada: ¿revolución en asistencia sanitaria?

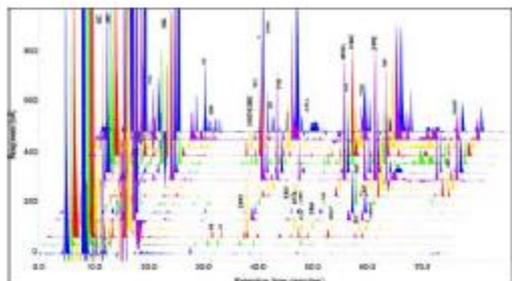
1. Datos moleculares y perfiles genéticos



Genes



Proteins



Metabolites



2. Datos clínicos



Clinical data

3. Tratamientos más precisos e individualizados

Hacia la medicina personalizada: ¿revolución en asistencia sanitaria?



Biotechnology + Bioinformatics + Genomics

- ¿Están la farmacogenómica y la medicina personalizada en un estadio equiparable al comienzo de la revolución informática en los años 70?

El ideal de una medicina personalizada

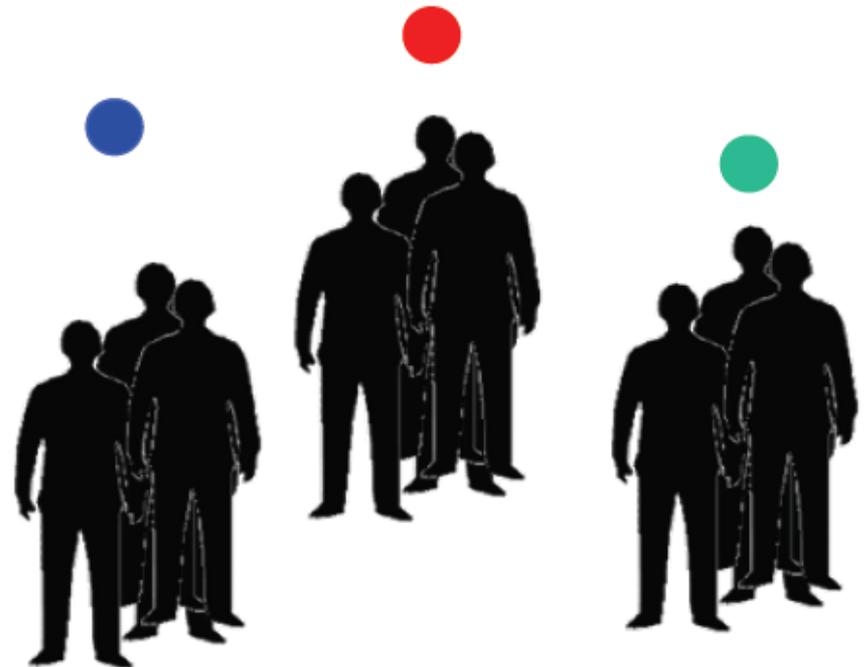
<http://www.personalizedmedicinecoalition.org/>

Current Practice



Trial and Error

Personalized Medicine

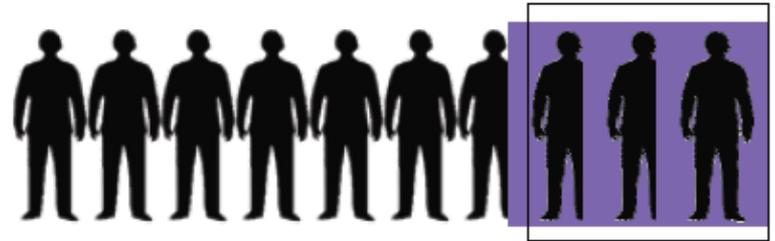


The **right treatment** for
the **right person** at the
right time

Baja efectividad de muchos fármacos

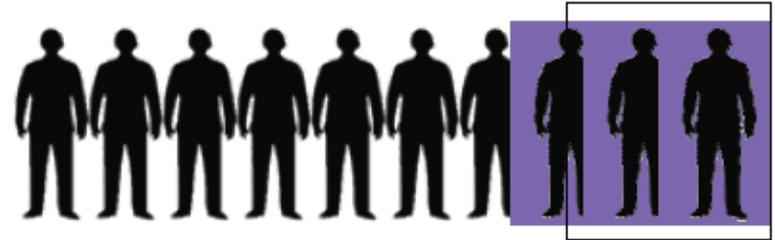
Hypertension Drugs 10-30%

ACE Inhibitors

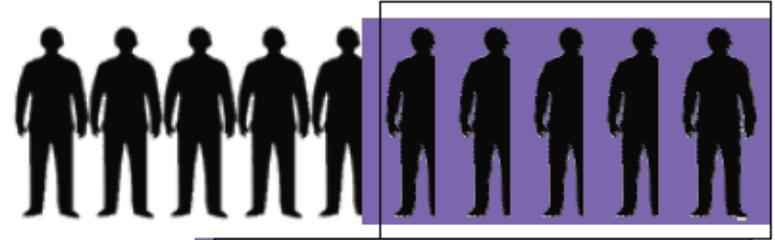


Heart Failure Drugs 15-25%

Beta Blockers

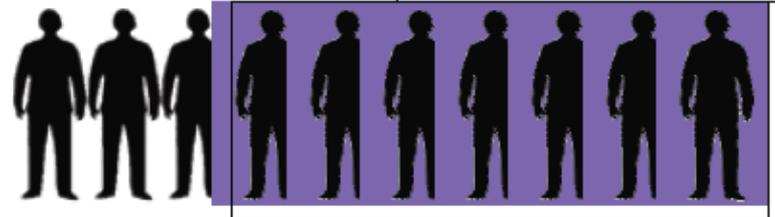


Anti Depressants 20-50%



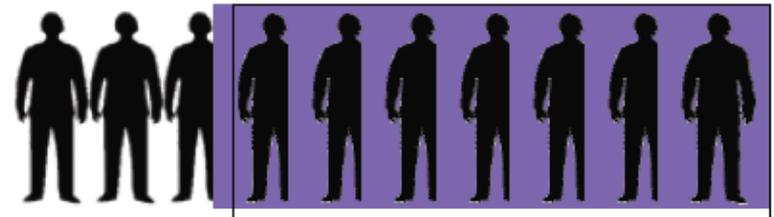
Cholesterol Drugs 30-70%

Statins



Asthma Drugs 40-70%

Beta-2-agonists



Toxicidad y reacciones adversas

Sólo en hospitales:

6.7% de pacientes padecen reacciones graves



Las reacciones adversas graves en porcentajes aún menores de la población ha supuesto la retirada de varios fármacos del mercado:

Baycol

Fen-Phen

Lotronex

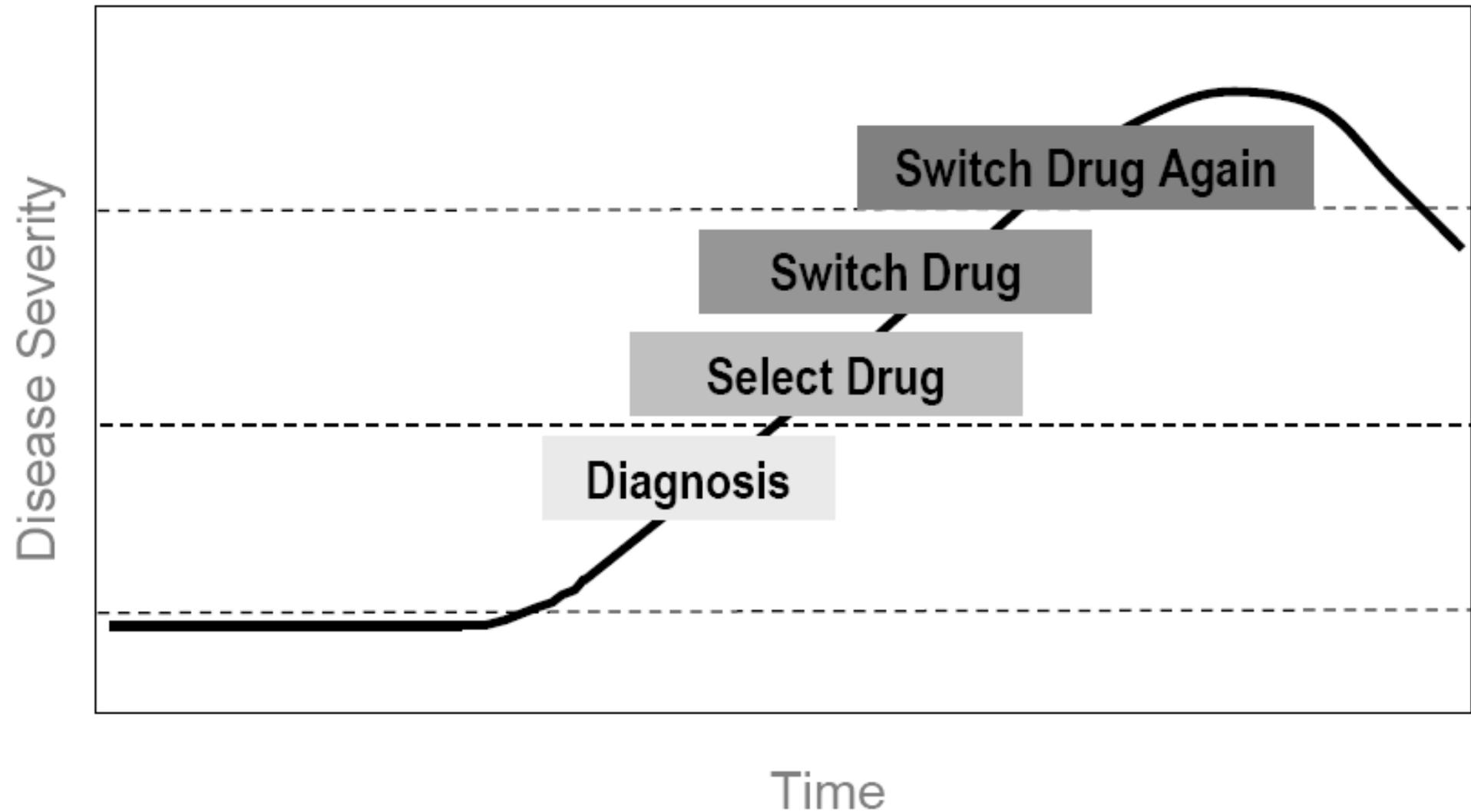
“Are good drugs going to the wrong people?”

Propulsid

Tysabri

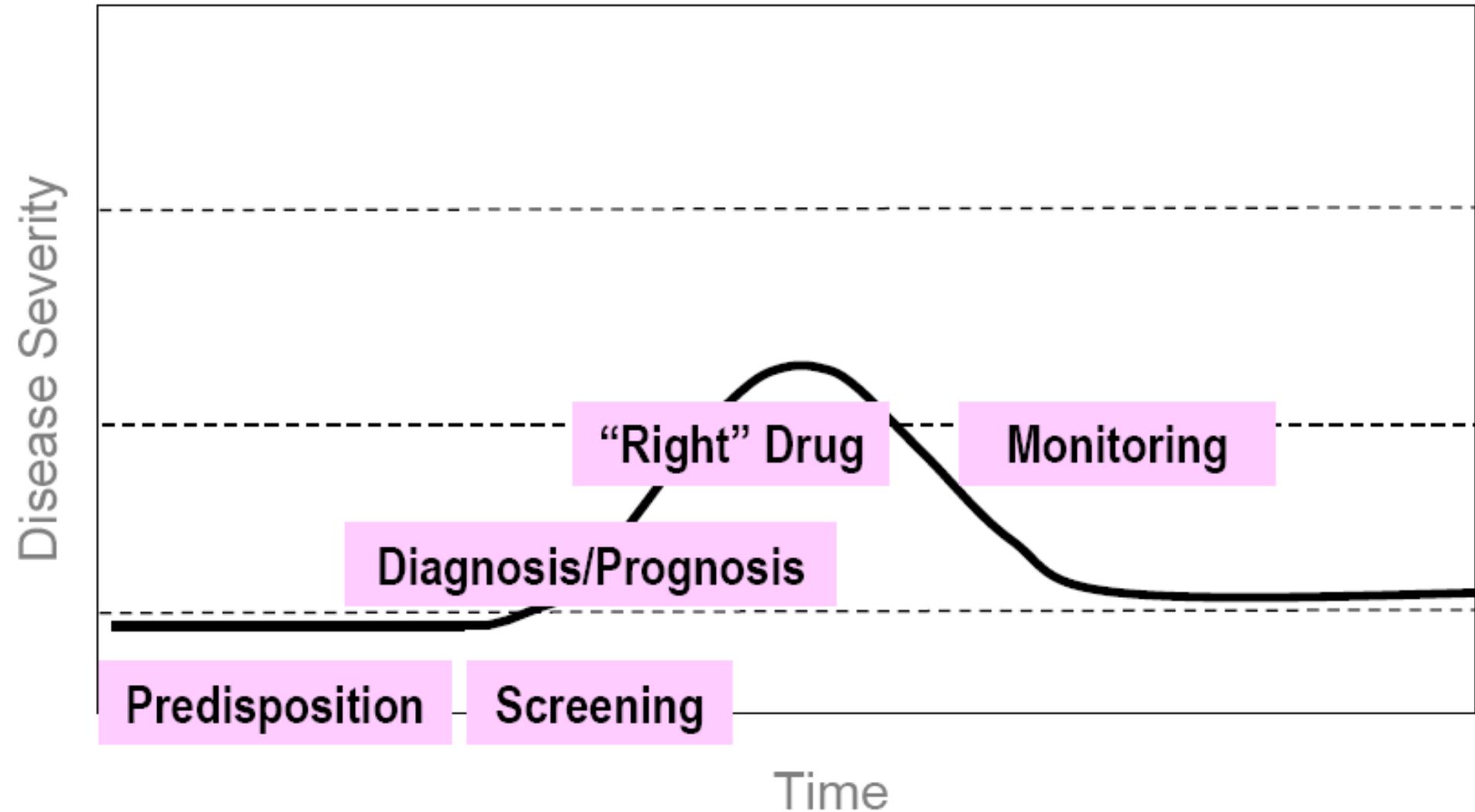
Vioxx

Enfoque reactivo tradicional

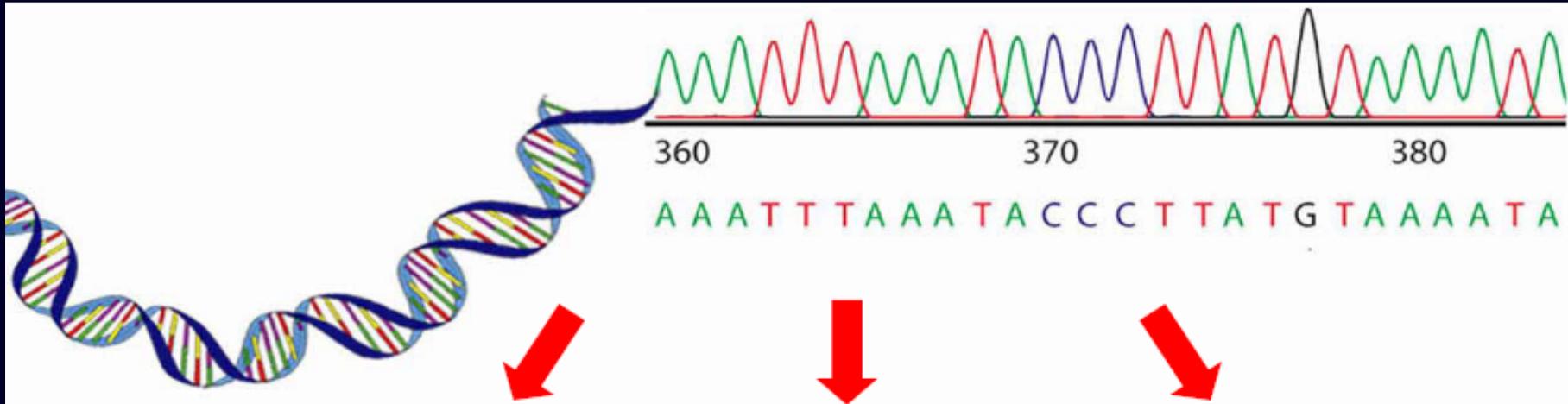


Diagnóstico → tratamiento de los síntomas → costosos ensayos y errores

Nuevo enfoque personalizado



La predisposición orienta la prevención → Relación entre marcadores moleculares y síntomas de la enfermedad → Reducción de costes



Risk prediction

Pharmacogenomics

New Therapies

CEA#GD000000

lic. # ME000000

M. F. Doe, M.D.
 Associates in Internal Medicine
 9000 Medical Center Drive, Suite 300
 East Orange, ND 90314
 Tel. (301) 712-6699 FAX: (301) 712-8094

Name: _____ Age: _____

- Rx**
- Begin colonoscopy at age 40
 - Avoid high fat in diet

Label Ref# 1234

Signature

CEA#GD000000

lic. # ME000000

M. F. Doe, M.D.
 Associates in Internal Medicine
 9000 Medical Center Drive, Suite 300
 East Orange, ND 90314
 Tel. (301) 712-6699 FAX: (301) 712-8094

Name: _____ Age: _____

- Rx**
- Drug dose of antidepressant determined by drug metabolism genetic profile

Label Ref# 1234

Signature

CEA#GD000000

lic. # ME000000

M. F. Doe, M.D.
 Associates in Internal Medicine
 9000 Medical Center Drive, Suite 300
 East Orange, ND 90314
 Tel. (301) 712-6699 FAX: (301) 712-8094

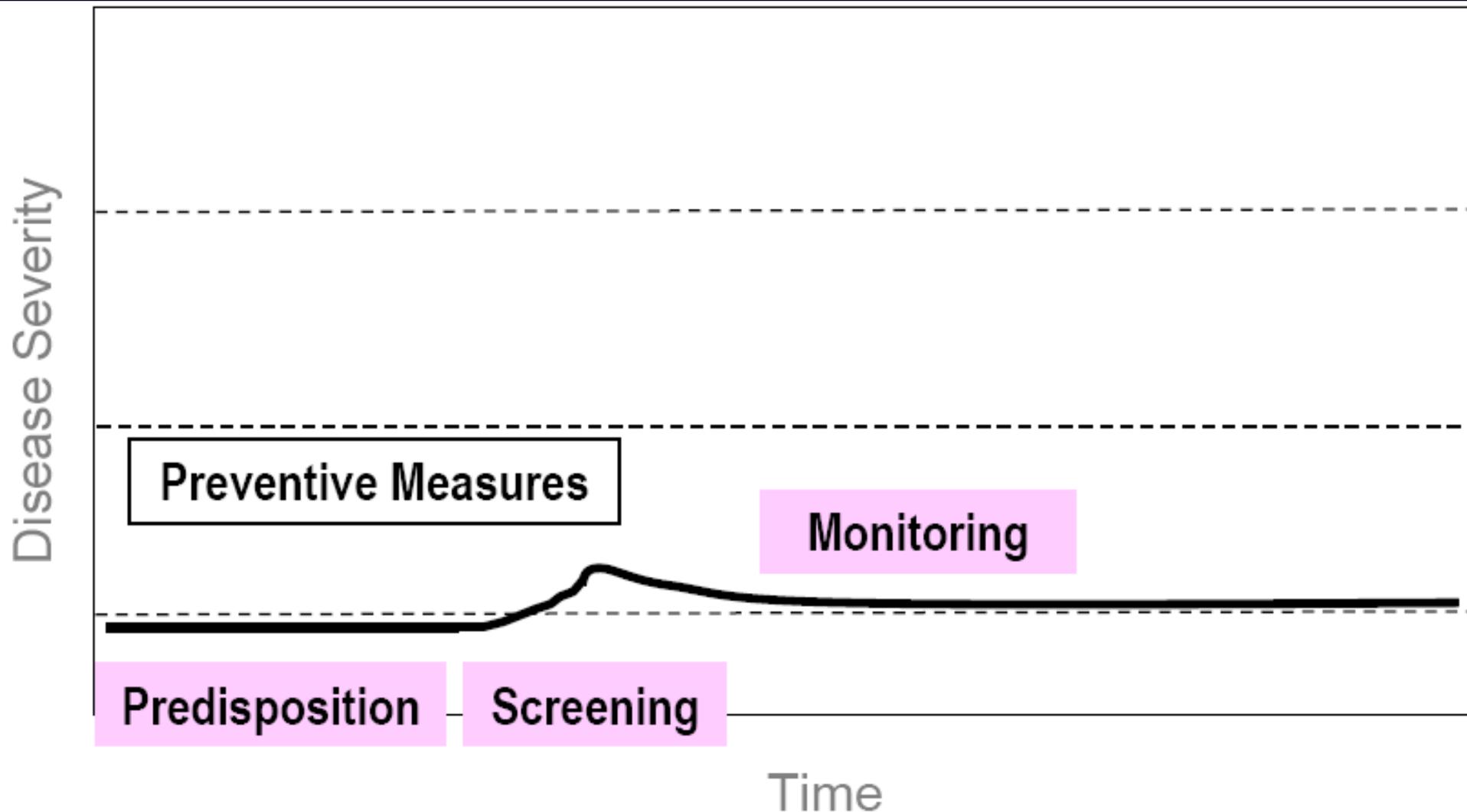
Name: _____ Age: _____

- Rx**
- Gene-based drug therapy for cancer
 - Gene therapy for heart disease

Label Ref# 1234

Signature

Atención personalizada preventiva



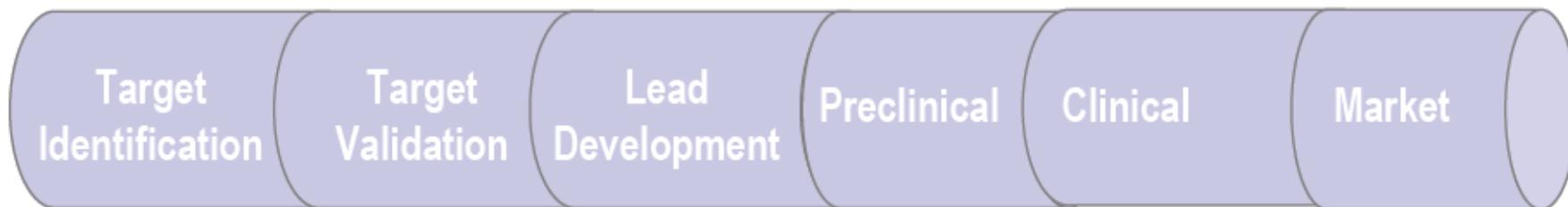
**Gestión sanitaria → diagnóstico genético → detección temprana
→ tratamiento rápido y efectivo → atención sanitaria de más calidad.**

Medicamentos más seguros y efectivos

Los datos genéticos aceleran el hallazgo de dianas terapéuticas



Se reduce la fase de ensayos centrándose en pacientes seleccionados en función de su posible respuesta



El conocimiento de las variantes genéticas ayuda a descartar a los bajos metabolizadores



Combinando fármacos y diagnóstico molecular se prescribe el tratamiento a la población más adecuada.



Mejor respuesta al paciente



1. Medicamentos más seguros y efectivos

- Fin de los medicamentos de talla única (iguales para todos)
- Habrá nuevos fármacos específicos de poblaciones, más efectivos.



2. Reducción del período de tratamiento

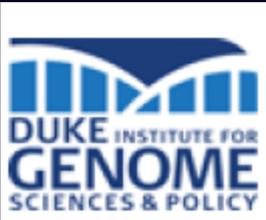
- La información genómica ayudará a encontrar las dianas terapéuticas.
- Se acelerarán los ensayos clínicos a partir de una población de metabolizadores adecuados.

3. Reducción de costes en la atención sanitaria

- Evitará tratamientos fútiles
- Mejorará los resultados clínicos.



¿Un futuro centrado en la detección de predisposiciones?



Gene Variations Explain Drug Dose Required to Control Epileptic Seizures

NCI Begins Validation Study of New Test

MGH Study Identifies Potential to Detect Early-Stage Liver Cancer

Alzheimer's Risk Gene

Gene Signature Can Predict Breast Cancer Spread

Researchers Uncover Gene Variant That Appears to Predict Type 2 Diabetes

Sodium Channel Mutations and Susceptibility to Heart Failure and Atrial Fibrillation

JAMA, January 26, 2005—Vol 293, No. 4



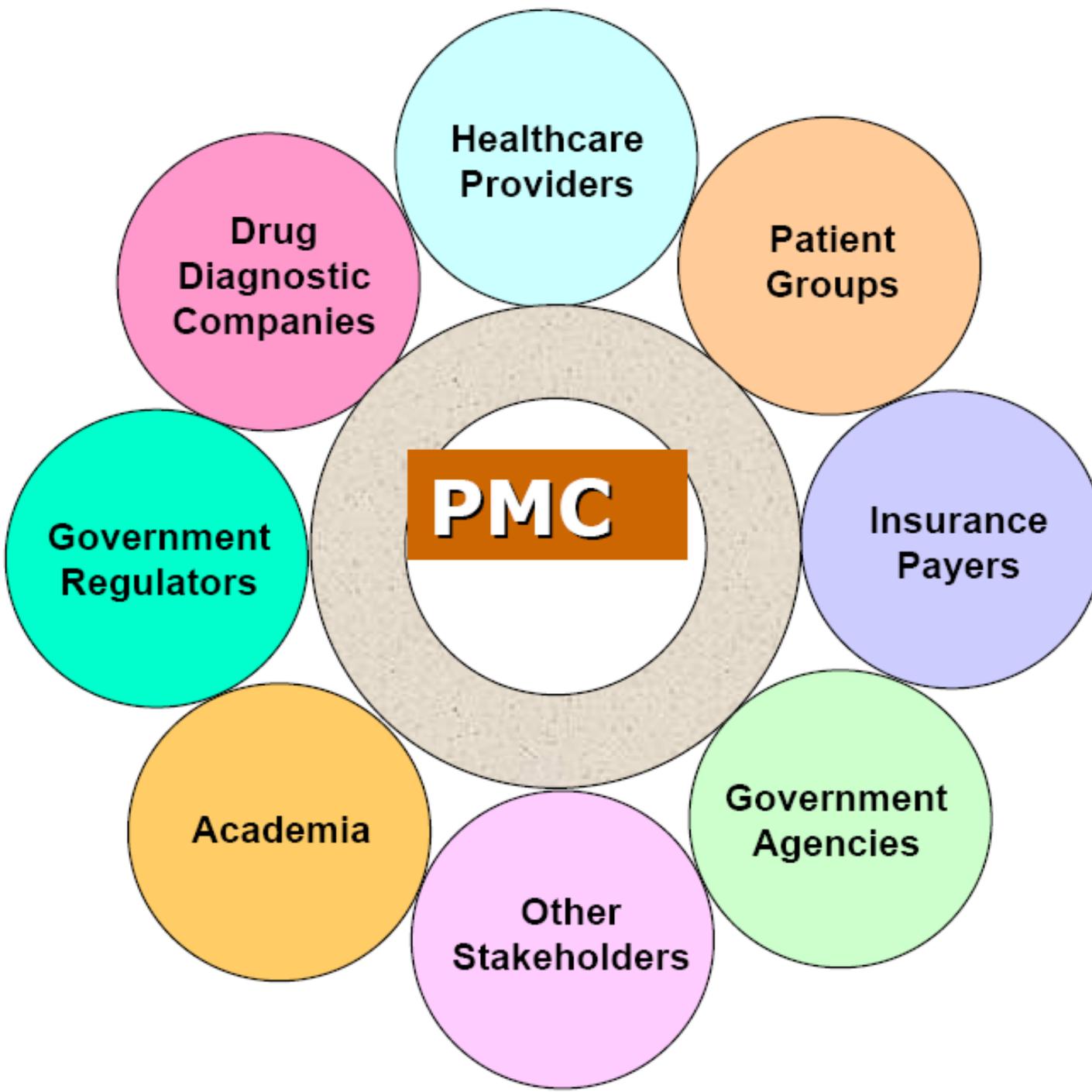
Genetic screening for a single common *LRRK2* mutation in familial Parkinson's disease

A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer

N Engl J Med 2004;351:2817-26

Un horizonte prometedor

- Será rutinario el **diagnóstico genético** en oncología para tratar con más eficacia los detectados en estadios iniciales (mama, próstata, ovario...)
- Reducirá en un 40% la quimioterapia necesaria elevará el porcentaje de supervivencia .
- El diagnóstico molecular mejorará el seguimiento y la prevención de enfermedades como la aterosclerosis y reducirá los casos de enfermedades presintomáticas que pueden provocar muerte repentina.
- Se podrán seguir desarrollando fármacos paralizados durante los ensayos clínicos, combinándolos con diagnóstico molecular de predisposición a posibles efectos adversos.



Implicará a todos los agentes en la atención sanitaria

Aspectos sociales:

Calidad y validación de resultados

- Cuestión central en Medicina personalizada:
 - La validación, regulación y retorno de las inversiones en pruebas genéticas.
 - Importan mucho los criterios de evaluación
 - validez analítica y clínica
 - Utilidad clínica
 - Fundamentales las garantías para los consumidores y pacientes, así como el debate y educación pública.
 - El paso a una medicina centrada no sólo en el tratamiento, sino en la prevención y la proactividad.

Aspectos sociales: Regulación de su comercialización



The image is a screenshot of the Target website's product page for the CATGee DNA Storage and Profile Kit. At the top, the Target logo is on the left, and navigation links for 'CART', 'MY ACCOUNT', and 'HELP' are on the right. Below the logo is a small image of a white teddy bear with a red bullseye on its face. A horizontal menu contains categories like 'Women', 'Men', 'Baby', 'Kids', 'Home', 'Furniture', 'Electronics', 'Sports', 'Toys', and 'Entertainment'. A search bar with the text 'Want it? Need it? Find it!' and a 'GO' button is present. The product title 'CATGee DNA Storage and Profile Kit' is displayed in large, bold text, with a price range of '\$29.99 - \$99.99' and 'free shipping' below it. Three product boxes are shown, each featuring a different colored puzzle piece (pink, blue, orange) and a photo of a family. On the left side of the page, there is a sidebar with the heading 'Browse Similar Items' and a link to 'Home Medical Equipment'.

TARGET

CART MY ACCOUNT HELP

GIFT REGISTRIES GIFTCARDS WISH LIST TARGET STORES WEEKLY AD

Women Men Baby Kids Home Furniture Electronics Sports Toys Entertainment

Want it? Need it? Find it! All Products Shop [Red Hot Shop](#)

Browse Similar Items

[Home Medical Equipment](#)

CATGee DNA Storage and Profile Kit

\$29.99 - \$99.99
free shipping



«Genomic
commercialization is
becoming a reality.»

Science Magazine
17 December 1999

Otros aspectos relevantes para el debate ético

- Propiedad intelectual
- Marco regulador
- Retorno de inversiones
- Intimidad y confidencialidad
- Educación de los pacientes
- Formación del personal sanitario
- Infraestructura y recursos hospitalarios necesarios
- Formación de los responsables de revisión de protocolos de investigación en farmacogenómica

La farmacogenómica y sus aplicaciones: Aspectos éticos

Obstáculos para la innovación en un marco socio-sanitario tradicional

¿Una nueva ética para la medicina personalizada?

Personalized medicine: new perspectives – new ethics?

Author: Lunshof, Jeantine E¹

Source: Personalized Medicine, Volume 3, Number 2, May 2006, pp. 187-194(8)

Publisher: Future Medicine

El ritmo de los desarrollos en genómica posteriores al Proyecto Genoma Humano, ¿exigen nuevos conceptos en la ética biomédica?

- Desde hace años se aprecia la necesidad de revisar los enfoques de la ética biomédica tradicional cuando se aplican en el contexto de la genómica.
 - Sustentada sobre el paradigma de la protección, no parece diseñada para ser útil en un contexto muy diferente.
 - Hoy, las cuestiones éticas acuciantes surgen de la tensión entre los intereses individuales y colectivos en el contexto de la obtención de datos basados en poblaciones y la investigación.
 - La obtención de datos del fenotipo, y el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación, plantea cuestiones candentes que requieren herramientas y modelos innovadores en ética.
- Futuros desarrollos harán probablemente rutinaria la disponibilidad de información sobre el genoma personal, y la llegada de la biología de sistemas como un marco general de interpretación, exigirán flexibilidad en el progreso y aproximaciones creativas.

HUMAN GENETIC RESEARCH: EMERGING TRENDS IN ETHICS

Bartha Maria Knoppers & Ruth Chadwick [about the authors](#)

“La investigación genética ha pasado de la genética mendeliana a elaborar mapas de secuencias para estudiar, en el nivel del genoma, la variación genética natural en humanos. Los descubrimientos de la década pasada han ido acompañados de un cambio de énfasis orientado hacia los principios éticos de reciprocidad [*reciprocity, mutuality*], solidaridad, ciudadanía [*citizenry*] y universalidad.”

Aspectos éticos de la investigación clínica en farmacogenómica

- Posibilidad de que los participantes reciban un trato inadecuado en el curso de la investigación,
 - en lo relativo a la confidencialidad,
 - en la ponderación de beneficios y riesgos,
 - en el almacenamiento de información genética en bio-bancos o bancos de ADN
 - cuestiones de fármaco-economía.
- Los miembros de CEICs que puedan verse involucrados en la revisión de protocolos de investigación clínica en farmacogenómica deberían familiarizarse con su tratamiento.

Issa, AM (2000): “Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research”, *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 21 (7), 247-249.

Conceptos básicos

Farmacogenética y *farmacogenómica* se usan a menudo indistintamente, pero no significan exactamente lo mismo:

- **Farmacogenética clásica:** Se ocupa de investigar las variaciones en los genes que se consideran candidatos relevantes para el metabolismo de fármacos. Se basa en la observación de los fenotipos.
- **Farmacogenómica:** Disciplina relativamente nueva, resultado de la disponibilidad de tecnologías en genómica molecular. Estudia los polimorfismos relacionados con las variaciones individuales en la respuesta a moléculas terapéuticas y las reacciones severas a fármacos.

Potencial de la investigación clínica en farmacogenómica

- **Punto de partida:** Variabilidad individual (comprobada en la práctica clínica y en el desarrollo de nuevos fármacos):
 - en la respuesta a moléculas terapéuticas
 - en la toxicidad de los fármacos
- **Hipótesis de trabajo:** La principal razón para esta variabilidad entre individuos (y dentro del propio indiv.) a atribuye a diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas influidas por polimorfismos genéticos (variaciones en la secuencia de ADN entre individuos).

Utilidad clínica de la farmacogenómica

- La predicción e identificación de polimorfismos reviste un interés especial para los farmacólogos clínicos e investigadores implicados en el desarrollo de fármacos:
 - debería servir para comprender mejor la farmacocinética y la farmacodinámica de muchas moléculas terap.
 - reduciría las reacciones adversas
 - ayudaría a mejorar los procedimientos de diseño racional de fármacos.

Perspectivas clínicas de la farmacogenómica

- **Perspectivas:** ¿será el genotipado algo rutinario tanto en investigación como en la práctica clínica?
 - Continuos desarrollos científicos en farmacogenómica
 - potencial impacto clínico y económico de esta tecnología
 - Abaratamiento de secuenciadores y DNAchips...
- **Obstáculo:** Las cuestiones éticas relacionadas con el uso del genotipado en la investigación clínica no han sido objeto aún de una reflexión detenida (ni son aplicables únicamente a la investigación o aplicaciones de la farmacogenómica).

Incertidumbre en farmacogenómica

- Peculiaridades de la farmacogenética relevantes para el debate ético:
 - la incertidumbre sobre la identificación del fenotipo válido en la respuesta de los pacientes a fármacos.
- La incertidumbre lastra el desarrollo de toda investigación biomédica:
 - Aumenta la complejidad de las preocupaciones éticas.
 - Supone desafíos nuevos para la política sanitaria.

Criterios de elegibilidad

- La selección de candidatos para participar en ensayos clínicos es motivo de preocupación creciente para los CEICs.
- El debate reciente se centra en los criterios de elegibilidad.
 - **Cuestión clave:** En la investigación farmacogenómica actual y futura que haga uso del genotipado para los ensayos clínicos, ¿está justificado seleccionar a un grupo específico de individuos, en función de su genotipo, para un protocolo de investigación?
- Recurrir al genotipado para adjudicar individuos a un grupo de tratamiento particular o seleccionarlos para un ensayo específico es ya un criterio de elegibilidad.
- Sin embargo, dado el nivel actual de conocimiento, la estratificación o clasificación de sujetos de investigación en función de su genotipo podría llevar a una representación injusta (es decir, no equitativa) en los ensayos y, posiblemente, a la pérdida de los beneficios que algunos participantes podrían obtener del ensayo.

Criterios de elegibilidad

■ **Conclusión:**

- La selección de sujetos en función de su perfil genético para investigar la respuesta a un fármaco podría reducir indebidamente el número de participantes enrolados, y
 - afectaría a la validez externa del estudio y a su aplicabilidad en contexto clínico.
 - supone un desafío para la comprensión actual de lo que es el diseño de un ensayo clínico.

Investigación farmacogenómica en familias y poblaciones

- El potencial para la utilidad de la farmacogenómica clínica depende de que los investigadores sean capaces de recopilar datos genéticos de un gran número de participantes en ensayos a gran escala.
- Beneficio indudable de la investigación en farmacogenómica clínica:
 - mejorar las reacciones a fármacos asociadas a rasgos de poblaciones
 - mejorar su eficacia terapéutica.
- Un argumento a favor de la justificación ética de la investigación farmacogenómica basada en poblaciones:
 - promovería la puesta en marcha de programas de cribado genético (como se hace en salud pública con la fenilcetonuria neonatal).

Investigación farmacogenómica en familias y poblaciones

■ Problema:

- La información genética es, por su naturaleza, intrínsecamente personal y, al mismo tiempo, familiar y comunitaria.
- Riesgos potenciales serios de discriminación y pérdida de confidencialidad, que requieren políticas preventivas y garantías jurídicas contra posibles daños.
- El valor científico obvio de usar familias en ensayos farmacogenómicos debe ponderarse con los posibles efectos discriminatorios de este tipo de estudios en la dinámica y el significado social de la familia.

Investigación farmacogenómica en familias y poblaciones

- El reclutamiento y la participación de familias en estos estudios afecta también a la relación tradicional entre quienes prestan asistencia médica y pacientes, basada en:
 - respeto a la intimidad
 - confidencialidad
 - beneficencia.
- Orientar la atención del investigador clínico en la familia o la comunidad a la hora de reclutar candidatos para los estudios farmacogenómicos introduce un cambio de enfoque radical.
 - ¿amenaza los fundamentos de la relación clínica tradicional?

Investigación farmacogenómica en familias y poblaciones

- El enfoque farmacogenómico, para entender la base genética de la respuesta fármacos afecta en particular a miembros de comunidades étnicas:
 - investigación genética en judíos Ashkenazi
 - genotipos *apolipoproteína E* asociados con Alzheimer
- Científicos, expertos en ética, abogados y responsables de política sanitaria deben colaborar estrechamente con miembros de comunidades étnicas
 - desarrollar mecanismos de protección contra la discriminación o estigmatización
- ¿Un nuevo principio en ética de la investigación?
 - **‘respeto a las comunidades’**, con exigencias propias no contempladas por los convencionales (justicia, beneficencia, no maleficencia, autonomía).

Estimación de beneficios y riesgos

- La justificación ética de un protocolo de investigación clínica requiere un balance favorable entre
 - los beneficios potenciales
 - la minimización de posibles riesgos
- La ponderación beneficio-riesgo es un componente estándar en toda revisión ética.
- La farmacogenómica introduce nuevos aspectos en la valoración ética de beneficio-riesgo. Ventajas a largo plazo:
 - Potencial para personalizar medicamentos, dirigidos a subpoblaciones de pacientes bien definidas, mejorando su eficacia terapéutica.
 - Minimizar el riesgo de reacciones adversas incrementa la seguridad y la tolerancia durante las fases de prueba
 - Reduciendo el coste general de los tratamientos.

Riesgos complejos

- **Riesgos comunes:** contra la intimidad y la confidencialidad
- **Riesgos complejos:** incluyen (pero no se limitan a) temas de aseguramiento y empleo, pleiotropía o poligenia, almacenamiento de muestras de ADN y acceso a la información generada.
- Rasgo importante en todos los protocolos de investigación farmacogenómica: el almacenamiento de las muestras de ADN en "bancos de ADN", para futuros análisis.
 - Almacenamiento de rutina de muestras de ADN y volcado de información genética personal en bases de datos, accesibles en redes informáticas, → problemas éticos adicionales.
 - Se centran en la autonomía, intimidad y procedimientos de obtención de consentimiento informado.
 - Requieren, además de clarificación y debate, actuaciones urgentes.

¿"Excepcionalismo genético"?

- Por su carácter eventualmente predictivo, la información genética es particularmente digna de protección.
- Se tiende a evitar el "excepcionalismo genético" y a exigir las máximas garantías para toda información médica de carácter personal.
- Posibles ramificaciones para individuos, familias y comunidades:
 - El acceso en red a datos genéticos informatizados de manera indebida se asocia con el riesgo de discriminación en contexto laboral y asegurador.
 - Los principales instrumentos jurídicos excluyen el acceso por parte empleadores y aseguradores a la información genética personal obtenida a partir de sus registros médicos o a través de parientes, algo que podría limitar las posibilidades profesionales y la cobertura de personas y su descendencia.

Importancia de las guías prácticas y los estándares legales

- Otras inquietudes psicosociales que complican el panorama ético (asociadas con los fenómenos de pleiotropía y polygenia):
 - una prueba genética relacionada con un solo gen podría revelar información sobre más de una condición,
 - Tendrá diversas consecuencias sociales (p.ej., disponibilidad de tratamientos).
- Lento desarrollo de orientaciones prácticas y estándares legales como apoyo a las políticas sanitarias.
 - Los farmacólogos clínicos deben conocer la legislación pertinente y seguir el desarrollo del debate ético y político.

La farmacogenómica y sus aplicaciones: Aspectos económicos

Dificultades y mitos en la ponderación de coste-efectividad y perspectivas de éxito comercial

Farmacoeconomía

- Aumentarán probablemente las demandas de desarrollo y aplicación de farmacoterapias basadas en el genotipo:
 - costes socioeconómicos crecientes de los tratamientos contra reacciones adversas a medicamentos
 - presiones comerciales
 - beneficios potenciales importantes
- La farmacoeconomía (estudio de coste-beneficio para varias terapias y tecnologías), aborda problemas como la disponibilidad de medicamentos, costes y resultados de la asistencia sanitaria
 - creciente importancia en era de presiones económicas globales

Farmacoeconomía

- El desarrollo de métodos de genotipado más eficientes y menos caros permitirá a la industria farmacéutica centrar sus esfuerzos de I+D en farmacogenómica clínica:
 - Probable incidencia significativa en la estructura económica de todos los procesos de I+D.
 - La farmacogenómica facilitará el desarrollo y el uso de medicinas personalizadas
 - permitirá la reintroducción de otras antiguas, efectivas en algunos individuos pero descartadas ya por su riesgo de provocar reacciones severas en ciertas personas.

Farmacoeconomía

- Potencial del enfoque genómico en el desarrollo de fármacos para identificar con precisión a pacientes que se beneficiarán de un medicamento determinado:
 - Reducirá el número de pacientes a partir de los cuales la industria puede comenzar a recuperar su inversión para tratamiento particular.
 - Aspecto ético adicional para gestores sanitarios y autoridades reguladoras: Deberán garantizar la disponibilidad de tratamientos terapéuticos individualizados de base genómica.
- No obstante, las compañías farmacéutica que realizan ensayos clínico o comercializan un medicamento determinado, ¿estarían obligadas a ofrecer genotipado a pacientes concretos, si haciendo esto podrían disminuir su mercado potencial?

Farmacoeconomía

- Conclusiones:
 - Claro potencial de la farmacogenómica para optimizar terapias, científica y clínicamente atractivo.
 - Sin embargo, es importante anticipar y considerar las consecuencias sociales, legales y éticas de esta tecnología
 - desarrollar guías prácticas y políticas adecuadas para su uso



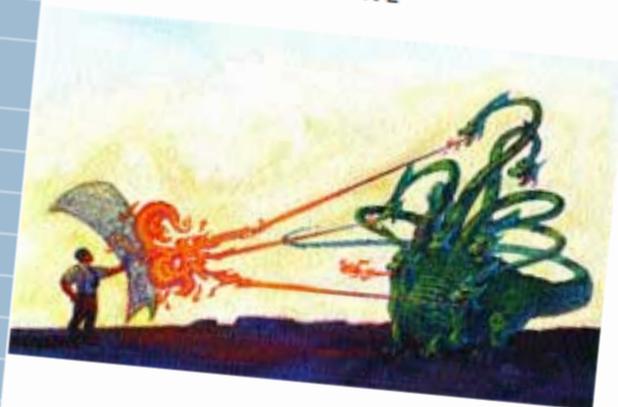
- VALUE
- ANALYSIS
- PROFILE
- STORIES
- REPORTS
- REPORTS →
-
- G + SALES
- ES →
- ENTS →
- ES
-
- DS →
- E
- FEEDS

EMAIL

PRINT

The 5 Myths of Pharmacogenomics

OCT 1, 2003
BY: [STAN BERNARD, MD, MBA](#)
PHARMACEUTICAL EXECUTIVE



Pages | 1 | 2 | 3 | 4 MORE >

here
re info

EXEC
NG NEWS

Since the historic decoding of the human genome, there has been a lot of buzz about pharmacogenomics (PGx), defined simply as how people respond to drugs based on their genes. Within the pharma industry, researchers are excited about PGx's potential to accelerate drug discovery and development by identifying better drug targets, establishing preferred patient populations, and improving safety and efficacy profiles. But there has been much less excitement among industry's business executives, especially marketers, many of whom have concerns about PGx's business impact.



S
Uti
CLI

La farmacogenómica y sus mitos

1. ¿Hará más rentable a la industria farmacéutica?

- La farmx. parece entusiasmar a investigadores de la industria farmacéutica:
 - potencial para acelerar el descubrimiento de nuevas moléculas terapéuticas
 - identificar nuevas dianas para fármacos en poblaciones de pacientes
 - mejorar los perfiles de seguridad y eficacia.
- Muchos menos entusiasmo entre los ejecutivos de la industria farm. responsables de ventas, cautelosos ante el impacto comercial de la farmx:
 - Puede alterar drásticamente el modelo de negocio de la industria farmacéutica (más que los cambios en la política sanitaria).
 - Muchos desconocen sus aplicaciones e implicaciones, tienen concepciones erróneas sobre la farmx y sólo saben que condicionará el uso y comercialización de productos farmacéuticos.

La farmacogenómica y sus mitos

1. ¿Hará más rentable a la industria farmacéutica?

- La farmx. es, ante todo, una herramienta de investigación y desarrollo, pero:
 - tendrá un papel tanto en el éxito como en el fracaso comercial de fármacos.
- La farmacogenómica tiene aplicaciones en investigación y clínica (identificar dianas terapéuticas más rápidamente, predecir la seguridad y eficacia de fármacos en pacientes o grupos (farmacogenética)).
 - En la práctica, ¿la farmacogenómica será una subdisciplina de la farmacogenética?

La farmacogenómica y sus mitos

1. ¿Hará más rentable a la industria farmacéutica?

- Seleccionar el grupo apropiado de pacientes para un fármaco ayudará al éxito comercial. Pero en algunos casos las diferencias farmacogenómicas influyeron negativamente:

Seldane: En 1998, la FDA obligó a Hoechst Marion Roussel (Aventis) a retirar del mercado un fármaco antialérgico (600 mill. \$ anuales), el Seldane (terfenadine). La razón: pequeñas diferencias farmx en un segmento muy pequeño de pacientes (< 0,5% tienen una variante del gen CYP3A que les hace incapaces de metabolizar Seldane en presencia del antibiotico eritromicina, provocando cardiotoxicidad severa).

→ Si hubieran tenido un test a tiempo para identificar la pequeña población con reacciones adversas no se habría retirado.

→ Aventis desarrolló otro antialérgico (Allegra, *fexofenadine*).

La farmacogenómica y sus mitos

1. ¿Hará más rentable a la industria farmacéutica?

- Otras retiradas recientes del mercado:
 - Bayer: Baycol, contra el colesterol;
 - Wyeth: Redux, supresor del apetito;
 - Glaxo-SmithKline: Rezulin, agente oral contra la diabetes
- ¿Por efectos adversos, resultado directo de diferencias farmx entre pequeñas poblaciones de pacientes?
- Muchos fármacos potencialmente más útiles y lucrativos pueden no haber llegado al mercado debido a que la baja respuesta en algunos afectó negativamente a la seguridad general y el porcentaje de eficacia.

La farmacogenómica y sus mitos

1. ¿Hará más rentable a la industria farmacéutica?

- Aislar/localizar las respuestas farmx puede rescatar un fármaco:
 - *Genentech* comprobó que su fármaco **Herceptin** (trastuzumab) contra el cáncer de mama fue efectivo sólo en el 25% de mujeres cuyos tumores generaban exceso de proteínas a partir del gen HER2.
 - La compañía pudo mantener el fármaco en el mercado suministrando un test farmx para identificar a los pacientes idóneos.
 - **Ziagen** (*GSK*) es un tratamiento HIV importante pero puede originar reacción de hipersensibilidad severa y potencialmente mortal en el 5% de la gente con cierto marcador genético.
 - Para rescatar un producto con ventas anuales de 200\$ mill, *GSK* está desarrollando un test para identificar candidatos probables a reacción adversa.

La farmacogenómica y sus mitos

2. ¿Nuevos frentes de litigio por negligencia?

- Para evitar demandas por mala praxis, se prescribirán medicamentos eficaces en muchas enfermedades pero con riesgo significativo de producir toxicidad en pacientes con ciertas variaciones genéticas.
 - Ej.: oncólogos que exigen el test TPMT (Thiopurine s-methyltransferase) antes de administrar fármacos contra la leucemia infantil, ¿incluso aunque no forme todavía parte del protocolo de tratamiento?
- **Caso (Georgia, Nov.2002):** Aunque el test del citocromo no era estándar en su momento, unos padres denunciaron al médico que prescribió Prozac a su hijo. En los tribunales se determinó que Lilly, fabricante de Prozac, no publicó los resultados que mostraban que algunas personas con una mutación del gen CYP2D6 eran "metabolizadores lentos" del Prozac, estimándose la demanda.
 - La responsabilidad legal probablemente sea más fácil de establecer con el desarrollo de la farmx.

La farmacogenómica y sus mitos

3. Otra oportunidad para negocios muy lucrativos:

- Muchas agentes en el negocio farmacéutico ven la farmx. simplemente una oportunidad de negocio:
 - Pequeñas empresas: Affymetrix, Aureon Biosciences, Dako, Decode Genetics están desarrollando o vendiendo pruebas farmx, información y equipamientos.
 - Las grandes empresas de diagnóstico y análisis de laboratorio (Roche Diagnostics, Quest Diagnostics) están muy implicadas.
- También grandes hospitales y centros académicos están entrando en el negocio de la genómica:
 - Harvard y MIT (\$300 million "genome institute" joint venture).
 - Massachusetts General Hospital, Johns Hopkins, Columbia...

La farmacogenómica y sus mitos

4. Otras agentes potencialmente interesados en la farmx:

- **Médicos:** Inducidos por consideraciones de seguridad, responsabilidad profesional, marco regulador y compensaciones si recurren a pruebas farmx.
 - Escaso convencimiento aún sobre la validez clínica y beneficios de la farmx, por lo que adoptan actitudes de cautela y, en ocasiones, escepticismo, antes esta tecnología.
 - **Pacientes y consumidores:** Pese a sus preocupaciones por cuestiones de privacidad y aseguramiento, probablemente sean favorables a su uso si les reconocen utilidad para mejorar la eficacia de los medicamentos y minimizar sus riesgos.
 - **Condición previa:** que no carguen ellos con el coste de las pruebas farmx.
- Explica las reticencias de la mayoría de los ejecutivos de la industria a implicarse plenamente en el desarrollo de pruebas farmx.

La farmacogenómica y sus mitos

5. ¿Final de los *fármacos estrella* (“Blockbusters”)?

- *¿Medicina personalizada = Fragmentación del mercado de productos farmacéuticos?*
 - Acabará con “los fármacos estrella”, los que más beneficio dejan.

"The technique threatens to be so disruptive to the business of big pharmaceutical companies-it could limit the market for some of their blockbuster products-that many of them are resisting its widespread use."

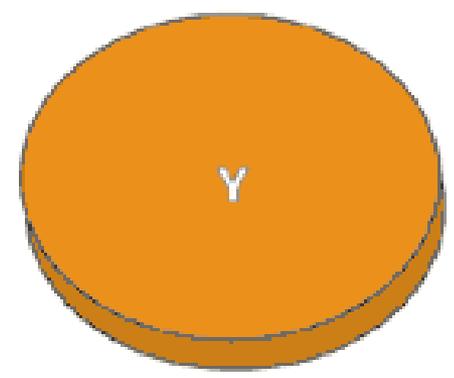
Geeta Anand, *Wall Street Journal* (2001)

→ Pero, en función del producto y el momento, la farmx puede incrementar o reducir el mercado para un medicamento.

WIN SOME, LOSE SOME

Marketing a genetic test with a product can produce both share loss and gain, potentially resulting in a market share increase.

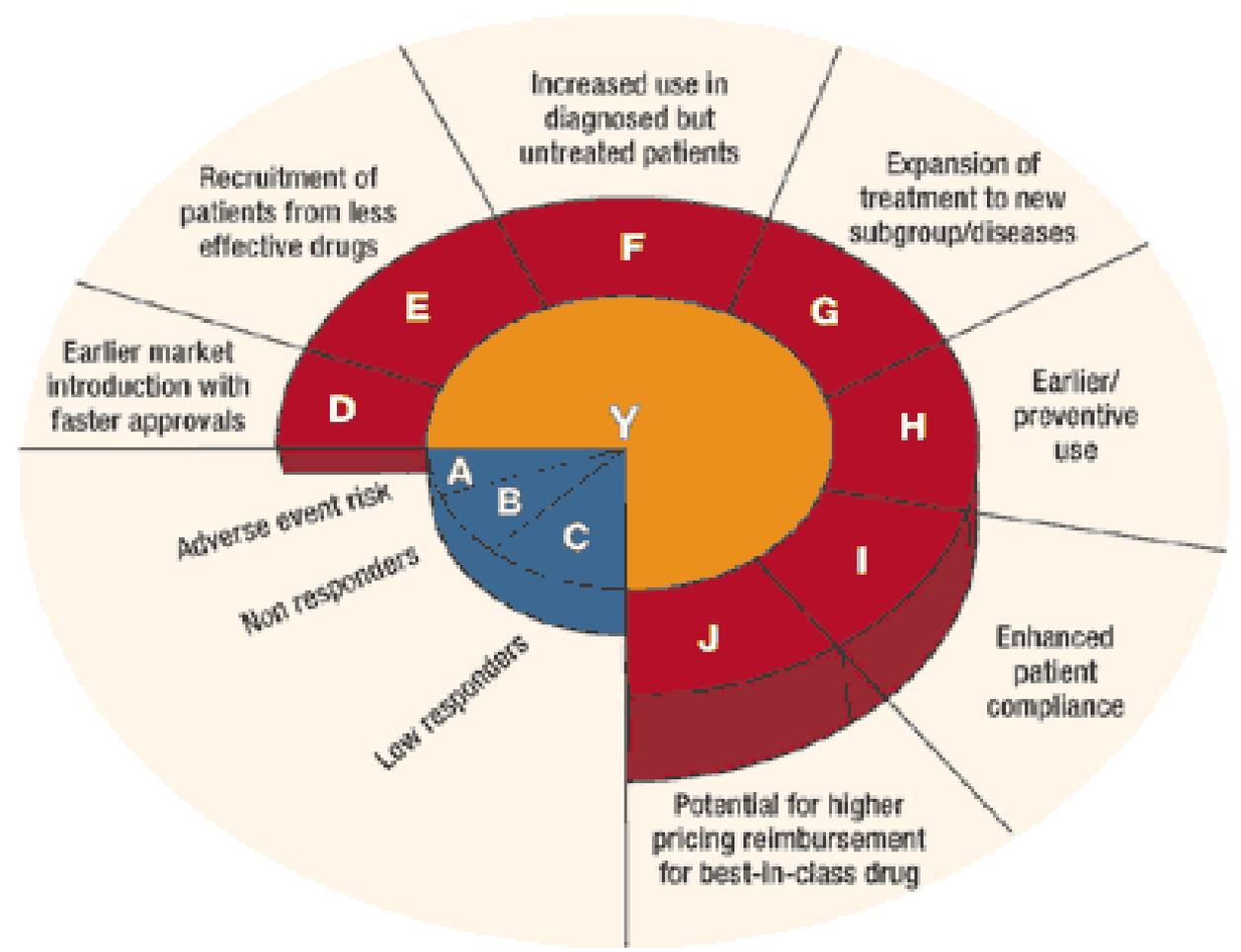
Product X's Market Share without Pharmacogenomics



Market Share = Y

-  share loss
-  share gain

Product X's Market Share with Pharmacogenomics



$$\text{Market Share} = Y - (A+B+C) + (D+E+F+G+H+I+J)$$

La farmacogenómica y sus mitos

6. ¿La farmx tardará en afectar al mercado farmacéutico?

- Que la farmx tarde años en incorporarse como tecnología rutinaria en la práctica clínica no implica que sus efectos en el mercado se noten sólo a partir de entonces.
 - Algunas compañías llevan casi una década en el terreno
 - Hay una tendencia fuerte a investigar en farmx
 - Existen informes y opiniones que pueden influir en los criterios de eficacia y seguridad de muchos productos.
- Del anuncio de los efectos diferenciales de algunos principios activos según el genotipo de los pacientes hasta la aplicación coherente de este nuevo conocimiento en la práctica clínica pasará un tiempo considerable.

La farmacogenómica y sus mitos

6. ¿La farmx tardará en afectar al mercado farmacéutico?

- Tienen mucho eco mediático los casos de tratamientos poco eficaces o tóxicos en ciertas personas y muy positivos para otras:
 - Ej.: La historia sobre la terapia individualizada de sustitución hormonal (*New England Journal of Medicine*, 2002). Mujeres con una mutación genética concreta en el receptor del estrógeno presentaban niveles más altos de HDL (colesterol bueno) y mejores efectos cardio-protectores que las mujeres con el alelo normal del gen. Los resultados podrían ayudar a entender las respuestas tan diferentes entre mujeres a la HRT.



The screenshot shows the header of the *JOURNAL of MEDICINE* website. It includes a navigation bar with links for HOME, SUBSCRIBE, CURRENT ISSUE, PAST ISSUES, COLLECTIONS, and HELP. A search bar contains the text "Search NEJM" and a "GO" button. Below the navigation bar, there is a link to "sign in" for full text and personal services. The main content area features the text "ORIGINAL ARTICLE" in red, followed by navigation links: "◀ Previous", "Volume 346:967-974", "March 28, 2002", "Number 13", and "Next ▶". The article title is "Estrogen-Receptor Polymorphisms and Effects of Estrogen Replacement on High-Density Lipoprotein Cholesterol in Women with Coronary Disease". The authors listed are David M. Herrington, M.D., Timothy D. Howard, Ph.D., Gregory A. Hawkins, Ph.D., David M. Reboussin, Ph.D., Jianfeng Xu, M.D., Dr. P.H., Siqun L. Zheng, M.D., K. Bridget Brosnihan, Ph.D., Deborah A. Mevers, Ph.D., and Eugene R. Bleecker, M.D.

La farmacogenómica y sus mitos

Conclusiones sobre sus aplicaciones comerciales:

- Puede ayudar a diferenciar productos de la competencia (estrategia de GSK).
- Ha de integrarse en los planes estratégicos de las compañías.
- Obligará a formar al personal implicado en clínica y terapéutica para que sea consciente de sus implicaciones y aplicaciones más ventajosas.
- Será obligado prestar atención a estos desarrollos.



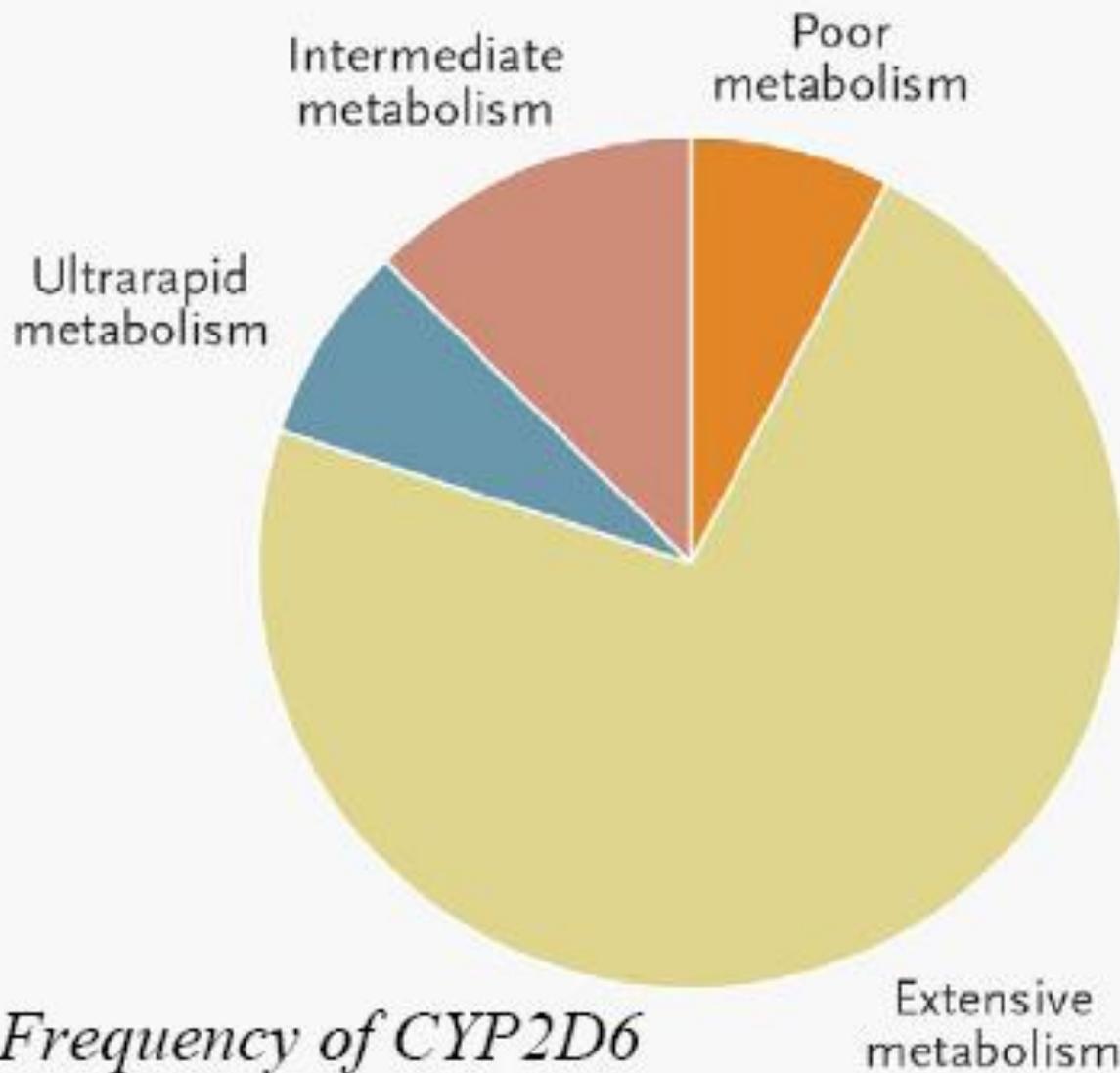
AmpliChip
CYP450
(Micromatrices
de alta
densidad,
de Affymetrix)

AmpliChip CYP450

(Micromatrices de alta densidad, de Affymetrix)

- Primera prueba diagnóstica basada en chips genéticos obtiene el marcado CE (Conformidad Europea), que permite su uso con fines diagnósticos en la UE.
- AmpliChip CYP450 (Roche): primera prueba basada en tecnología micromatricular.
 - sirve para analizar las variaciones de los genes 2D6 y 2C19 del citocromo P450 (CYP), fundamentales en el metabolismo (eficacia farmacológica y efectos secundarios) de muchos de los fármacos más prescritos.
 - proporciona el fenotipo asociado (metabolizador lento, intermedio, rápido o ultrarrápido).
- Utilidad clínica: permite elegir los fármacos adecuados y determinar dosis terapéuticas personalizadas de los medicamentos metabolizados principalmente por las enzimas que estos genes codifican.

-
- Las enzimas que codifica el gen CYP2D6 son responsables de la metabolización de muchos antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, analgésicos, antieméticos y bloqueantes beta-adrenérgicos.
 - El gen CYP2C19 codifica enzimas que metabolizan una gran variedad de grupos farmacológicos: anticonvulsivantes, inhibidores de la bomba de protones, anticoagulantes, benzodiazepinas y antipalúdicos.



*Frequency of CYP2D6
Phenotypes in Whites*

A range of drug metabolism phenotypes is observed for individuals based upon the particular cytochrome P-450 isoforms they possess.

Algunos casos

Importancia de evaluar las aplicaciones
siguiendo enfoques de caso-por-caso



Caso BiDil (dinitrato de isosorbide / hidralazina)

- Comercializado en EEUU por Nitromed, Lexington MA
- Nombre comercial: BiDil.
- Indicado específicamente para afro-americanos con fallo cardíaco congestivo.
- Combina hidralazina (antihipertensivo) y dinitrato de isosorbide (vasodilatador).
- Primer fármaco de prescripción basada en la raza aprobado en EEUU.
- Rechazado por la FDA in 1997.
- Aprobado en 2005.



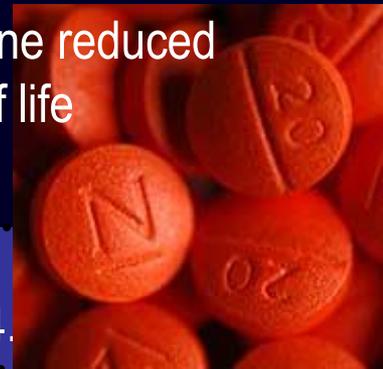
Haga G (2006): "Prescribing BiDil: Is It Black and White?"

J Am Coll Cardiol, 48: 12-14.



Caso BiDil (dinitrato de isosorbide / hidralazina)

- La nueva combinación fue aprobada por la FDA en Junio de 2005 para uso exclusivo de la población afro-americana
- Basándose en los resultados de Taylor et al. (2004), Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-57.
 - It was already known that African Americans with congestive heart failure (CHF) respond less effectively to conventional CHF treatments (particularly ACE inhibitors) than Caucasians (Exner, 2001).
 - Taylor et al. demonstrated that isosorbide dinitrate with hydralazine reduced mortality by 43%, reduced hospitalizations by 39%, and quality of life markers in African Americans patients with CHF.



Haga G (2006): “Prescribing BiDil: Is It Black and White?”

J Am Coll Cardiol, 48: 12-14.

Caso BiDil

- Suscita sospechas sobre la etiología subyacente de la respuesta a fármacos en esta población diana,
 - ¿Se identifican con precisión los pacientes a los que más puede beneficiar?
 - Datos preliminares indican que diferencias en la síntesis de óxido nítrico entre grupos podrían explicar las diferencias en la respuesta a BiDil.
 - Los estudios genéticos han comenzado a elucidar los mecanismos de tales diferencias.
- Hay que desarrollar criterios de selección más precisos para identificar a los pacientes con más posibilidades de beneficiarse de este tratamiento.
- Personal sanitario y público en general tendrían que actuar con cautela en el uso de BiDil (conlleva problemas específicos).

Haga G (2006): “Prescribing BiDil: Is It Black and White?”

J Am Coll Cardiol, 48: 12-14.

Caso BiDil

- El preparado combina dos fármacos genéricos bien conocidos y mucho más baratos por separado. Para muchos, BiDil es simplemente un desarrollo comercial y no un logro científico o médico. Sin embargo,
 - Se asocia a una reducción de la mortalidad del 43%
 - Reduce la ingesta de fármacos por separado (mejora la fidelidad al tratamiento y los resultados médicos).
- No existe bioequivalente o sustituto genérico para el BiDil (FDA, mayo 2006)
 - Aprobado en 2005 por la FDA y patentado, BiDil es el único tratamiento, sin alternativa, para una amplísima población de afectados.
- 2006: La *Heart Failure Society of America* declaró el uso del combinado como tratamiento estándar contra el fallo cardíaco en la población negra.
- 2007: Primeros datos que demostraban una distinción farmacocinética entre la dosis combinada y los compuestos por separado en el Congreso Anual de la American College of Cardiology (New Orleans), lo que podría explicar el mayor beneficio para los afro-americanos, en los ensayos.

Informe de la Royal Society sobre la medicina personalizada

- La aplicación de la famx será gradual, no revoluc., comenzando en áreas como oncología (el cáncer se produce por mutaciones genéticas adquiridas en células somáticas).
- Industria: paso de buscar asociaciones enf.-genes buscando en bancos de ADN de grandes poblaciones a estudio de asoc. Genet. Basados en poblaciones. Genotipado más fácil y barato con grandes muestras. Los mapas de haplotipos facilitarán y abaratarán el proceso.
- En los próximos 5 años, > 10% terapias irán asociadas a un test genético (porcentaje mayor en oncología).

Informe de la Royal Society sobre la medicina personalizada

- La investigación sobre fármacos comercializados y patente caducada no será de interés para la industria (tarea de los gobs / investigación. Estatal).
- Cada test farmacéutico deberá ser evaluado caso por caso.
- Farmacología para explicar reacciones adversas, sobre todo en oncología (pocas aplicaciones clínicas más en otros terrenos).
- Análisis de ADN -> CI, + seguimiento de los pacientes.
- Seguimiento post-marketing de ciertos fármacos (-> CI, confidencialidad y costes !!)
- Armonizar los marcos jurídicos y clínicos, escala internac.

Informe de la Royal Society sobre la medicina personalizada

- Riesgos de los estudios con polimorfismos (SNPs, haplotipos), :
 - Su asociación con la manifestación de enfermedades o reacciones adversa a medicamentos se prestan a dar tanto falsos-positivos como falsos-negativos.
 - La imprecisión sólo puede reducirse con estudios muy amplios (miles o decenas de miles de personas).
 - a menos que el efecto farmacogenético sea muy importante
- Las asociaciones han de ser examinadas considerando sustratos de población:
 - edad, género, etnicidad, grupos de enfermos
 - estilos de vida (fumadores), clase social...
- Los falsos-positivos plantean toda una serie de problemas, pues muchas asociaciones pueden surgir por azar, dada la multiplicidad de pruebas que es preciso hacer en los estudios de asociación a genes.
- Garantía: exigir un umbral de significancia estadística $<10^{-7}$, que implica cribados genéticos muy amplios.
- En poblaciones con estructuras étnicas de diferentes grupos, hay que realizar varios estudios con las muestras y procurar que sean replicados.
- Reducción de reacciones adversas. Caso: **Warfarina**

Algunos casos

Consentimiento informado, intimidad y confidencialidad. Etnia y salud pública.

Quality of consent forms in pharmacogenetic studies: a survey of research ethics committees in Spain

Authors: Ruiz-Canela, Miguel¹; Baena-Molina, M^a Jesús

Source: Personalized Medicine, Volume 3, Number 3, August 2006, pp. 231-237(7)

Publisher: Future Medicine



Objetivo: Conocer la calidad de los formularios de CI en los estudios de farmacogenética enviados a los CEICs.

- 40 de 69 CEICs que respondieron habían revisado protocolos de investigac. en farmacogenética.
- Información casi siempre comprensible: 50%
- Poca información sobre el modo de compensar a los pacientes y los intereses comerciales en la investigación.
- Inclusión de aspectos relativos al uso de las muestras y la información genética personal: <50%.
- Calidad del CI considerada baja por los CEICs que habían revisado un mayor nº de estudios farmacogenéticos.

Aunque son objeto de considerable atención en la literatura médica, existe **poca información empírica sobre los aspectos éticos y sociales relativos al uso y almacenamiento de muestras biológicas en investigación genética que describa el punto de vista de los pacientes o participantes en la investigación.**

Muestra: 26 mujeres con cáncer de mama que aceptaron donar sangre o muestras de tejidos para la investigación en cáncer de mama. **Conclusiones:**

1. Las participantes no esperan, por lo general, beneficios personales de esta investigación y manifiestan poca inquietud espontánea al respecto.
2. A pocas les preocupaba el empleo de las muestras para estudios no previstos en el formulario de CI que firmaron.

Kaphingst KA, JM Janoff, LN Harris, KM Emmons (2006):

"Views of female breast cancer patients who donated biologic samples regarding storage and use of samples for genetic research".

Clinical Genetics 69(5): 393–398.

3. Algunas sí manifestaron inquietudes respecto a posible discriminación en empleo o seguros, mientras otras consideraron que las actuales garantías de protección a la privacidad podrían ralentizar claramente la investigación sobre el cáncer.
4. Les interesaba más obtener resultados de pruebas genéticas individuales que resultados agregados de la investigación.
5. La mayoría prefería no conocer resultados de incierta significación clínica, aunque otras se consideraban capaces de recibir y manejar esa información.

Conclusiones: Estudios similares pueden contribuir a equilibrar las exigencias de proteger los derechos de los participantes humanos en la investigación genética y permitir el progreso de la investigación.

Kaphingst KA, JM Janoff, LN Harris, KM Emmons (2006):

"Views of female breast cancer patients who donated biologic samples regarding storage and use of samples for genetic research".

Clinical Genetics 69(5): 393–398.

¿Es inevitable el concepto de raza en salud pública?

Medicine, genetics and race: the case of cardiovascular diseases

Author: Ordovas, Jose M¹

Source: Personalized Medicine, Volume 4, Number 1, February 2007, pp. 1-6(6)

Publisher: Future Medicine

Biological Views of the Inexistence of Human Races

Eubios Journal of Asian and International Bioethics 14 (March 2004)

59

Raza (def. en biología): Población geográficamente relacionada, con marcada diferenciación genética. Es creencia común que la división de la especie humana en razas tiene una sólida base biológica. **Problemas:**

1. El concepto de raza es tipológico, impreciso, basado en conceptos subjetivos, y sometido a múltiples interpretaciones posibles según diferentes criterios, quienes los usen y en el tiempo o lugar que se apliquen.
2. La elección de características para determinar las razas suele hacerse a conveniencia del usuario, basándose en criterios morfológicos externos extremadamente complejos, con escaso apoyo en el conocimiento genético.

Biological Views of the Inexistence of Human Races

3. Es un concepto estático, que no incluye las modificaciones y evolución de las poblaciones humanas con idéntico origen evolutivo.
4. La mayoría de las poblaciones no están aisladas, sino que intercambian flujos genéticos que llevan a diferencias genéticas poco significativas para hacer consistente la subdivisión de la especie humana en razas.
5. Las diferencias genéticas entre grupos humanos pueden ser menores que entre individuos de la misma población.

Conclusión: Desde un punto de vista biológico, la inconsistencia de la actual clasificación de la especie humana en diferentes razas convierte en absurdos los criterios morfológicos utilizados.

Instrumentación políticamente conservadora del concepto de raza

Numerosas fundaciones estadounidenses de corte conservador desarrollan iniciativas para introducir en los debates ideologías sobre las disparidades en salud relacionadas con los determinantes de las disparidades raciales o étnicas en salud como resultado de una ideología anticientífica pero "políticamente correcta" (preocupada por los impactos en salud pública de la discriminación social), frente al enfoque basado en la experiencia científica correctamente adquirida (pero políticamente inoportuna), que se atiene a los hechos biológicos (en el nivel genético).

Krieger (2005): "Stormy Weather: Race, Gene Expression, and the Science of Health Disparities". <http://www.ajph.org/cgi/reprint/95/12/2155>

Am J Public Health, 95: 2155-2160.

Instrumentación políticamente conservadora del concepto de raza

- Este tipo de enfoques se repiten en múltiples y diversos contextos históricos, pero siempre sirven de pretexto para colar categorías espúreas (p.ej., caucásico), falacias lógicas, falacias temporales y un énfasis erróneo en la frecuencia de los genes, más que en la expresión de los genes, que resta consistencia a toda la argumentación.
- El objetivo social importante es promover enfoques científicos más críticos, reflexivos y rigurosos, capaces de generar evidencias que ayuden a rectificar, más que a perpetuar, las disparidades sociales en salud.

Krieger (2005): "Stormy Weather: Race, Gene Expression, and the Science of Health Disparities". <http://www.ajph.org/cgi/reprint/95/12/2155>

Am J Public Health, 95: 2155-2160.

¿Inevitable el
concepto de raza
en salud pública?

HUMAN GENES AND HUMAN RIGHTS

Genes, Race, and Population: Avoiding a Collision of Categories

Jonathan Kahn, JD, PhD

- Colisión de categorías (población, raza, genes) implícitas o evidentes en el marco regulador de actividades tan diversas como la investigación biomédica, la práctica clínica, el desarrollo de productos y la política sanitaria.
- La discusión actual sobre usos apropiados de categorías étnicas y raciales se ha centrado en las prácticas de investigadores individuales. Pero es preferible centrarse en las prácticas diarias de los profesionales médicos y las exigencias de la regulación federal.
- Partiendo de la doctrina de la igual protección, es preciso moverse hacia la propuesta de directrices compatibles con las fuerzas estructurales impuestas por las regulaciones federales sobre cómo usar las categorías de raza y etnicidad en la investigación biomédica, con una gestión adecuada de la tensión entre las categorías de raza y etnicidad presentes en la normativa y los nuevos descubrimientos sobre variación genética humana.

Medicina genética y etnia

- Tras el PGH, mejoras en eficiencia y economía de los procedimientos para identificar variación genética humana de interés funcional. Pero no está claro que la utopía de una medicina personalizada vaya a contribuir a mejorar la salud y el bienestar humano, al menos en todos los grupos por igual.
- Pese a las afirmaciones de que la medicina genómica hará obsoletas las distinciones de raza (entendidas como proximidad genética), persiste el debate sobre cómo interpretar el significado de las diferencias genéticas entre grupos.
- Al menos en relación con la enfermedad de Tay-Sachs, la fibrosis quística y la anemia falciforme (sickle-cell), la investigación ha estado profundamente influida por ideas convencionales sobre la diferencia racial y por políticas locales indisociables del problema de la identidad social.
- Tenacidad entre científicos, clínicos y pacientes para creer en las promesas de la innovación médica, pese a los episodios que deberían más bien invitar a la cautela.

**The Troubled Dream of
Genetic Medicine**
Ethnicity and Innovation
in Tay-Sachs, Cystic
Fibrosis, and Sickle Cell
Disease

*by Keith Wailoo and
Stephen Pemberton*

Johns Hopkins University
Press, Baltimore, MD, 2006.

Medicina genética y etnia

- Este enfoque que privilegia el énfasis en las expectativas terapéuticas es particularmente potente en el contexto de las tecnologías genómicas emergentes, donde el atractivo de soluciones técnicas alimenta la fe infatigable en la ciencia de vanguardia. No obstante, este progreso está salpicado de baches por el intenso debate acerca del significado de las diferencias raciales.
- Aunque estén dejando de existir comunidades unidas sólo por vínculos naturales, emergen grupos raciales y étnicos organizados en torno símbolos poderosos (etnicidad simbólica), como el gen icónico.
- Así, la caracterización de la enfermedad de Tay-Sachs estrechamente ligada a la identidad judía reforzó los programas dentro de las comunidades judías para usar el cribado genético en las opciones reproductivas y maritales. Organizaciones de judíos ortodoxos quedaron atrapadas en la retórica de los denominados "genes judíos" y la auto-determinación o auto-preservación judía. Del test obligatorio para esa enfermedad se pasó a exigirse para la de Gaucher, menos letal, provocando un efecto pendiente (judaización de las enfermedades), resultado de las campañas preventivas de cribado genético.

**The Troubled Dream of
Genetic Medicine**
Ethnicity and Innovation
in Tay-Sachs, Cystic
Fibrosis, and Sickle Cell
Disease

*by Keith Wailoo and
Stephen Pemberton*

Johns Hopkins University
Press, Baltimore, MD, 2006.

Medicina genética y etnia

- La fibrosis quística ha sido descrita como una "enfermedad caucásica", sobre la que no se ha enfatizado su tanto su carácter hereditario, sino que se ha descrito en términos de sus anomalías bioquímicas, como una enfermedad pulmonar debilitante que puede afectar a todas las poblaciones.
- Delimitar la FC como "enfermedad blanca" ayudaría poco a librar fondos para combatirla. Afectando a "pulmones pan-étnicos", se facilita la asociación entre esperanza e iniciativas para hallar remedios terapéuticos de alcance más universal.
- Justo lo contrario ocurre con la anemia falciforme, estrechamente asociada a afro-americanos. En la historia de su tratamiento social el componente racial ha sido mucho mayor (ej. de la enfermedad en Memphis, Tennessee). Los métodos de curación propuestos (el trasplante de médula ósea, sobre todo), deben ser interpretados en el contexto de la explotación previa de afro-americanos en investigación médica, en línea con el caso Tuskegee sobre la sífilis, patrocinado por el US Public Health Service. Este precedente, sumado a la mayor sensibilidad sobre la disparidades endémicas en el acceso a la atención sanitaria, sitúa la discusión sobre cualquier innovación terapéutica en el complejo escenario del debate sobre los riesgos, beneficios y justicia social.

**The Troubled Dream of
Genetic Medicine**
Ethnicity and Innovation
in Tay-Sachs, Cystic
Fibrosis, and Sickle Cell
Disease

*by Keith Wailoo and
Stephen Pemberton*

Johns Hopkins University
Press, Baltimore, MD, 2006.

Medicina genética y etnia

- La fibrosis quística ha sido descrita como una "enfermedad caucásica", sobre la que no se ha enfatizado su tanto su carácter hereditario, sino que se ha descrito en términos de sus anomalías bioquímicas, como una enfermedad pulmonar debilitante que puede afectar a todas las poblaciones.
- Delimitar la FC como "enfermedad blanca" ayudaría poco a librar fondos para combatirla. Afectando a "pulmones pan-étnicos", se facilita la asociación entre esperanza e iniciativas para hallar remedios terapéuticos de alcance más universal.
- Justo lo contrario ocurre con la anemia falciforme, estrechamente asociada a afro-americanos. En la historia de su tratamiento social el componente racial ha sido mucho mayor (ej. de la enfermedad en Memphis, Tennessee). Los métodos de curación propuestos (el trasplante de médula ósea, sobre todo), deben ser interpretados en el contexto de la explotación previa de afro-americanos en investigación médica, en línea con el caso Tuskegee sobre la sífilis, patrocinado por el US Public Health Service. Este precedente, sumado a la mayor sensibilidad sobre la disparidades endémicas en el acceso a la atención sanitaria, sitúa la discusión sobre cualquier innovación terapéutica en el complejo escenario del debate sobre los riesgos, beneficios y justicia social.

**The Troubled Dream of
Genetic Medicine**
Ethnicity and Innovation
in Tay-Sachs, Cystic
Fibrosis, and Sickle Cell
Disease

*by Keith Wailoo and
Stephen Pemberton*

Johns Hopkins University
Press, Baltimore, MD, 2006.

Medicina genética y etnia

- En la era genómica, cualquier discusión sobre raza y genética requiere aclarar el método por el que llegamos a establecer diferencias significativas. La medicina genómica obliga a lidiar con el modo en que el afán de lucro lastra el futuro de la relación entre medicina y sociedad, los niveles de riesgo tolerables con las nuevas medicinas, quiénes lo soportarán y los límites a establecer en relación con las modificaciones del destino genético individual.
- Todas estas cuestiones están inevitablemente influidas por categorías raciales. El centrarse sólo en la etnicidad simbólica puede oscurecer otros aspectos (género, educación, edad y clase) importantes en las enfermedades analizadas y su trayectoria social. La raza, como correlato de diferencias biológicas, nos ha puesto en la senda de la aún ilusoria edad de la medicina personalizada. Pero estamos cerca de ver productos de la farmacogenómica adaptados a grupos particulares identificados en términos raciales, como en el caso del BiDil, anti-hipertensivo exclusivo para pacientes afro-americanos.
- La ciencia sola no conseguirá dejar obsoletas las categorías de raza y etnia, que seguirán impregnando nuestro modo de interpretar la salud y la enfermedad.

**The Troubled Dream of
Genetic Medicine**
Ethnicity and Innovation
in Tay-Sachs, Cystic
Fibrosis, and Sickle Cell
Disease

*by Keith Wailoo and
Stephen Pemberton*

Johns Hopkins University
Press, Baltimore, MD, 2006.

Recursos y costes de la innovación en Phx

AAPS Pharmsci 2000; 2 (3) article 29 (<http://www.pharmsci.org/>)

Assessing the Cost-Effectiveness of Pharmacogenomics

Submitted: July 26, 2000; Accepted: September 9, 2000; Published: September 14, 2000.

David L. Veenstra and Mitchell K. Higashi

Pharmaceutical Outcomes Research and Policy Program and Public Health Genetics Program, University of Washington,

“The use of pharmacogenomics to individualize drug therapy offers the potential to improve drug effectiveness, reduce adverse side effects, and provide cost-effective pharmaceutical care. However, the combinations of disease, drug, and genetic test characteristics that will provide clinically useful and economically feasible therapeutic interventions have not been clearly elucidated.”

Importante: disponer de árboles de decisiones (algoritmos) e instrumentos precisos para evaluar la coste-efectividad potencial de las estrategias farmacogenómicas, aplicable en investigación, diseño de ensayos clínicos y gestión de recursos sanitarios.

Proyecto Varioma Humano

nature
genetics

EDITORIAL

What is the Human Variome Project?

The successor to the Human Genome Project intends to establish, by international cooperation, an encyclopedic catalog of sequence variants indexed to the human genome sequence.

Selección bibliográfica

- Barker J (2004) "The Human Genome Diversity Project: 'Peoples,' 'populations' and the cultural politics of identification". *Cultural Stud* 18(4):571–606
- Borry P *et al.* (2006): "Carrier testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers". *European Journal of Human Genetics*, vol. 14: 133–138.
- Brandt-Rauf PW, Brandt-Rauf SI (2004): "Genetic Testing in the Workplace: Ethical, Legal, and Social Implications". *Annual Review of Public Health*, Vol. 25: 139-153.
- Bucchi, M., Neresini, F. (2004): "Why Are People Hostile to Biotechnologies?" *Science* 304: 1749.
- Caulfield T y Williams-Jones B (eds., 1999): *The Commercialization of Genetic Research: Ethical, Legal and Policy Issues*. Plenum, New York, 1999.
- Deschenes M, Cardinal G, Knoppers BM, Glass KC (2001): Human genetic research, DNA banking and consent: a question of 'form'? *Clinical Genetics*. 59(4):221-39.
- Fangerau (2005): "Can artificial parthenogenesis sidestep ethical pitfalls in human therapeutic cloning?..." *J Med Ethics* 31: 733-735.
- Greely HT (2001): "Human genomics research: New challenges for research ethics". *Perspect Biol Med* 44(2): 221-229.
- Haga G (2006): "Prescribing BiDil: Is It Black and White?" *J Am Coll Cardiol*, 48: 12-14.
- Hansson MG (1999): "Ethical Management of Hereditary Cancer Information". *Acta Oncol.* , vol. 38(3): 305-8.

Selección bibliográfica

- Issa, AM (2000): “Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research”, *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 21 (7), 247-249.
- Joly Y, Knoppers BM (2006): "Pharmacogenomic data sample collection and storage: ethical issues and policy approaches". *Pharmacogenomics*, Vol. 7 (2): 219-226.
- Lee, S S-J (2007): “The Ethical Implications of Stratifying by Race in Pharmacogenomics”, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 81, 122–125.
- Levy HL, Albers S (2000): “Genetic screening of newborns”. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, Vol. 1: 139-177.
- Lunshof JE (2006): "Personalized medicine: new perspectives – new ethics?" *Personalized Medicine*, vol. 3(2): 187-194.
- Kahn (2006): “Genes, Race, and Population: Avoiding a Collision of Categories”. *Am J Public Health*, 96: 1965-1970.
- Kaphingst KA, JM Janoff, LN Harris, KM Emmons (2006): "Views of female breast cancer patients who donated biologic samples regarding storage and use of samples for genetic research". *Clinical Genetics* 69(5): 393–398.
- Knoppers BM, Joly Y, Simard J, Durocher F (2006): “The emergence of an ethical duty to disclose genetic research results: international perspectives”. *European Journal of Human Genetics* 14, 1170–1178.
- Knoppers BM, Chadwick R (2005) “Human genetic research: Emerging trends in ethics’. *Nature* 6:75–79.

Selección bibliográfica

- Knoppers BM, Hirtle M, Glass KC (1999): "Commercialization of Genetic Research and Public Policy". *Science*, vol. 286 (5448), pp. 2277 - 2278.
- Krieger (2005): "Stormy Weather: Race, Gene Expression, and the Science of Health Disparities". *Am J Public Health*, 95: 2155-2160. <http://www.ajph.org/cgi/reprint/95/12/2155>.
- McCabe LL, McCabe ERB (2004): "Genetic screening: carriers and affected individuals". *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, Vol. 5: 57-69.
- Melissa MA *et al.* (2000): "The interface of genetics and public health: Research and educational challenges". *Annual Review of Public Health*, vol. 21: 81-99.
- Omenn GS (2000): "Public health genetics: an emerging interdisciplinary field for the post-genomic era". *Annual Review of Public Health*, vol. 21, pp. 1-13.
- Ordovas JM (Feb. 2007): "Medicine, genetics and race: the case of cardiovascular diseases". *Personalized Medicine*, Vol. 4(1): 1-6.
- Reynolds KK (Feb. 2007): "Individualizing warfarin therapy". *Personalized Medicine*, vol. 4(1): pp. 11-31.
- Robert JS, Smith A (2004): "Toxic Ethics: Environmental Genomics and The Health of Populations". *Bioethics*, vol. 18 (6): 493-514.
- Ruiz-Canela M, Baena-Molina MJ (2006): "Quality of consent forms in pharmacogenetic studies: a survey of research ethics committees in Spain". *Personalized Medicine*, vol. 3(3), pp. 231-23.

Selección bibliográfica

- Ruiz-Canela M, Baena-Molina MJ (2006): "Quality of consent forms in pharmacogenetic studies: a survey of research ethics committees in Spain". *Personalized Medicine*, vol. 3(3), pp. 231-23.
- Schlotterbeck G *et al.* (2006): "Metabolic profiling technologies for biomarker discovery in biomedicine and drug development". *Pharmacogenomics*, Vol. 7(7), pp. 1055-1075.
- Siest G *et al.* (2007): "From human genetic variations to prediction of risks and responses to drugs and the environment". *Personalized Medicine*, vol. 4 (1): 95-104.
- Wailoo K, Pemberton S (2006): *The Troubled Dream of Genetic Medicine. Ethnicity and Innovation in Tay-Sachs, Cystic Fibrosis, and Sickle Cell Disease*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Wolinsky H (2005): "Do-it-yourself diagnosis". *EMBO reports* vol. 6(9), pp. 805–807.
- Wynne B (2005): "Reflexing Complexity. Post-genomic Knowledge and Reductionist Returns in Public Science". *Theory, Culture & Society*, Vol. 22(5): 67–94.