

Artículo original

Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada

Samuel Banda Gurrola, Esteban Jovani Torres Guevara, Héctor Javier Chávez Ramírez

Facultad de Medicina, Universidad Juárez del Estado de Durango, México

Resumen

Tras la reciente secuenciación del genoma humano, existe una brecha cada vez más grande entre las capacidades de la tecnología biomédica y las habilidades diagnósticas del clínico en su práctica diaria. Dentro de las herramientas de las nuevas ciencias genómicas está la farmacogenómica, junto con su predecesora: la farmacogenética, disciplinas que intentan predecir la manera en que un individuo en específico responde a la administración de algún fármaco en especial, lo que anteriormente se denominó «idiosincrasia a medicamentos», con la finalidad de personalizar la terapia. Este artículo tiene por objetivo hacer una revisión sencilla de las bases genéticas de la respuesta a fármacos que tienen importancia clínica.

Palabras clave: *Farmacogenética, farmacogenómica, medicina personalizada, polimorfismos, citocromo P450.*

Summary

Alter the whole genome sequentiation, there is a bigger gap between the capabilities of biomedical technology and the diagnostic of the clinician on its practice. One of the genomic sciences is the pharmacogenomics; the discipline, like its predecessor, pharmacogenetics, attempts to predict the way a specific individual reacts to a medication, formerly called «medicament idiosyncrasy», with the aim of personalize the therapy. The objective of this article is to make a simple review of the genetic basis of medication response with a clinical importance.

Key words: *Pharmacogenetics, pharmacogenomics, personalized medicine, polymorphisms, cytochrome P450.*

Introducción

Desde que se empezaron a utilizar los fármacos, se hizo evidente que algunos individuos respondían mejor o peor al mismo medicamento, incluso a las mismas dosis; mien-

tras en unos no existía efecto terapéutico, en otros ocurría una reacción de toxicidad; en ambos casos, con el consecuente fracaso de la terapia. Sin embargo, durante mucho tiempo dichos problemas se agruparon bajo la denominación de «idiosincrasia», y las explicaciones a ese fenómeno nunca se tomaron en cuenta, o no se indagó en ellas.

En 1959, Vogel fue el primero en introducir el término farmacogenética para explicar la variación individual en la respuesta a medicamentos,¹ basándose en estudios previos que demostraron la variación en la actividad de diversas enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, variación que se presentaba incluso en gemelos univitelinos, quienes comparten el 100% de sus genes.^{1,2} Con el advenimiento de las tecnologías basadas en el ADN se logró la secuenciación completa del genoma humano, y con ella la llegada de las ciencias genómicas que estudian el genoma como un todo y no enfocándose en genes específicos.

Destaca la medicina genómica, cuya finalidad es predecir la susceptibilidad de una persona a diversas enfermedades, a fin de modificar factores como el estilo de vida; y dentro de aquella surge la farmacogenómica, que estudia en su conjunto a todos los genes farmacológicamente relevantes.³

Determinantes de la respuesta a fármacos. Los factores que influyen en el desempeño de una sustancia en el organismo son numerosos. Se les puede dividir en aquellos propios del fármaco, como la presentación del mismo y la dosis/vía; los debidos a patología hepática o renal subyacente, que *per se* requieren de ajuste de dosis; y aquellos que son propios del individuo, en estos últimos tenemos el aspecto genético (figuras 1 y 2). Hay que recalcar que la respuesta a fármacos es algo «multifactorial».

El genoma humano es muy variable, si bien sólo el 1.5% del mismo es finalmente expresado como una proteína, a lo largo de toda la secuencia podemos encontrar sitios en los que pueden ocurrir cambios bases; («errores de ortografía» genéticos); estos sitios se ha estimado que los hay cada 1,000 pares de bases (bp),⁴ a estos cambios se les denomina polimorfismos de un solo nucleótido (SNP); también existen las repeticiones de tripletas de bases, o polimorfismos de longitud, esta denominación

de «polimorfismo» es porque suelen darse en más del 1% de la población; a diferencia de las mutaciones, además de ser la fuente de la variabilidad biológica, y de acuerdo con el análisis inicial del genoma humano, existen cerca de 7 millones de SNPs.²

Dentro de las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos encontramos el extenso grupo de enzimas del citocromo P450, numerosas transferasas, hidrolasas, proteasas, etcétera, recordando que el metabolismo se divide en fases: La fase 1 consiste en modificaciones a los grupos polares de las moléculas de un fármaco, lo cual lo activa o inactiva, llevadas a cabo preferentemente por el P450; la segunda fase consiste en conjugaciones con diversas sustancias endógenas para eliminarlas del organismo. Lógicamente, los SNPs de estas enzimas son importantes en su funcionamiento. Con base en polimorfismos y metabolismo se obtienen variaciones en el fenotipo del individuo:

- Metabolizador lento (PM)
- Metabolizador intermedio
- Metabolizador rápido o extensivo (EM)
- Metabolizador ultrarrápido

Por ende, la respuesta de un individuo a un fármaco podrá ir desde un fracaso terapéutico hasta una reacción de toxicidad. La variación se da a diversos niveles:

- Citocromo P450
- Otras enzimas
- Transportadores de membrana
- Receptores
- Canales iónicos

Citocromos P450. Constituyen una superfamilia de enzimas con un grupo hemo, capaces de mediar en reacciones

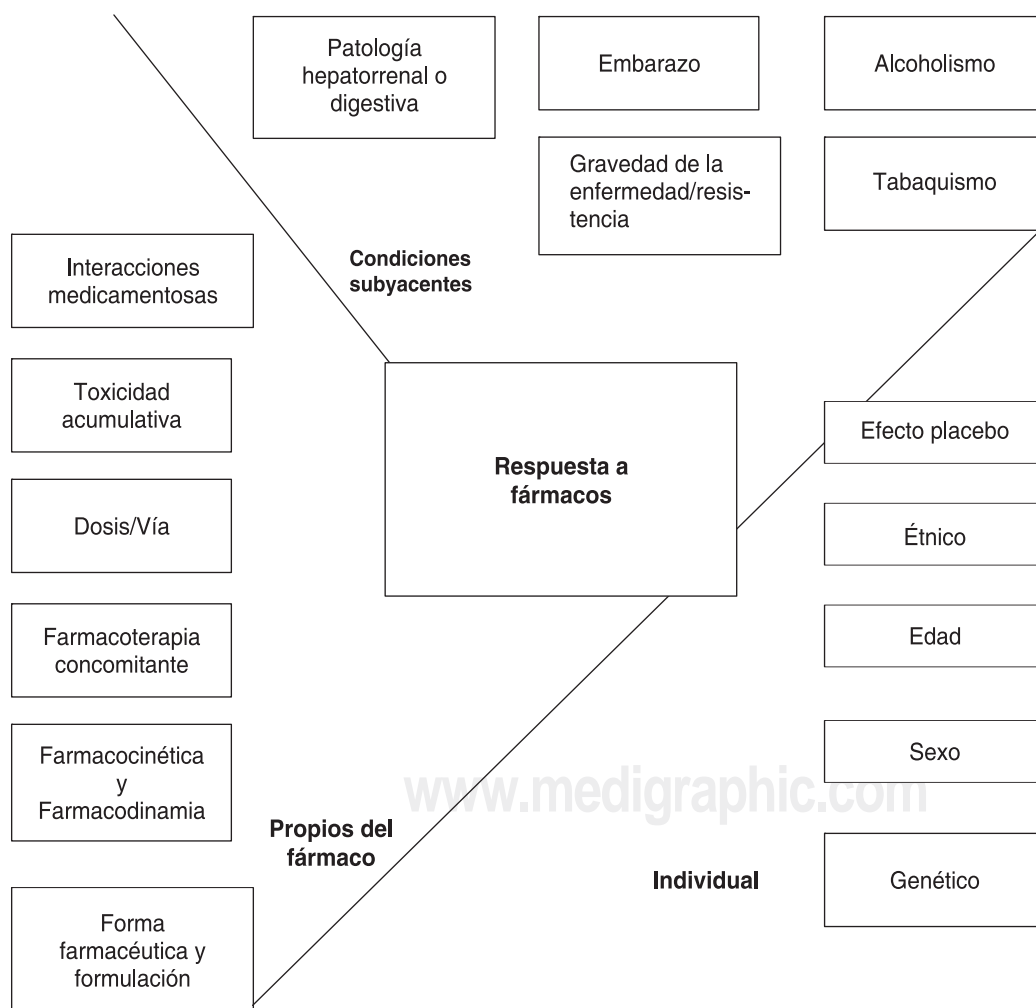


Figura 1. Factores que condicionan la respuesta a fármacos.

de oxidación-reducción, y se encargan del metabolismo de fármacos, de numerosos tóxicos, y de diversas reacciones endógenas. Se denominan con la raíz CYP seguido de un número que designa a la familia P450, una letra que indica la subfamilia y otro número que designa el gen de que se trate. Así, CYP1A1 significa el gen P450 de la familia 1, subfamilia A y alelo 1. Se han identificado más de 400 genes distintos del citocromo P450 en todos los organismos vivos. Una característica importante es que son inducibles y pueden ser también inhibidos mediante mecanismos diversos;⁵ por ejemplo, un medicamento puede inhibir el metabolismo de otro, o bien acelerarlo.

CYP1A1. Junto con CYP1A2, participa en la activación de numerosos compuestos procarcinógenos que en la vejiga activan arilaminas presentes en numerosos colorantes, mientras que en el pulmón son responsables de la activación de nitraminas, dioxinas e hidrocarburos. Estos compuestos representan un buen ejemplo de cómo una sustancia puede inducir la expresión de P450: se unen a un receptor nuclear denominado AhR (receptor de aril-hidrocarburos), éste funciona como un factor de transcripción que favorece la síntesis de citocromos, que posteriormente activarán las sustancias tóxicas.^{6,7} Aproximadamente una décima parte de la población muestra una elevada inducción de CYP1A1 y puede tener un riesgo mayor de desarrollar determinados tipos de cáncer.⁸

CYP2C8. Participa en la conocida reacción del ácido araquidónico para formar numerosos compuestos con diversas funciones, especialmente en la producción de factores relajantes del endotelio⁹. Se ha identificado un polimorfismo en este gen (CYP2C8*3) que afecta significativamente a la producción de dichos factores, y reduce el metabolismo del paclitaxel, también puede ser inducido por el nifedipino.⁹

Además, CYP2C8 está involucrado en el metabolismo del hipolipemiente cerivastatina, mismo que se retiró del mercado en agosto de 2001 tras ocurrir varias muertes por rabdomiólisis en pacientes que lo recibieron en combinación con gemfibrozil, del cual se sospechó que inhibía el metabolismo de cerivastatina; la rabdomiólisis es un efecto secundario de esta última.¹⁰

CYP2C19. Es bien conocido debido a que sus polimorfismos influyen sobre el metabolismo del agente mefenitoína. Los polimorfismos influyen también en el tratamiento contra *H. pylori* debido a que el omeprazol es sustrato de CYP2C19, al igual que otros inhibidores de la bomba de protones.¹¹

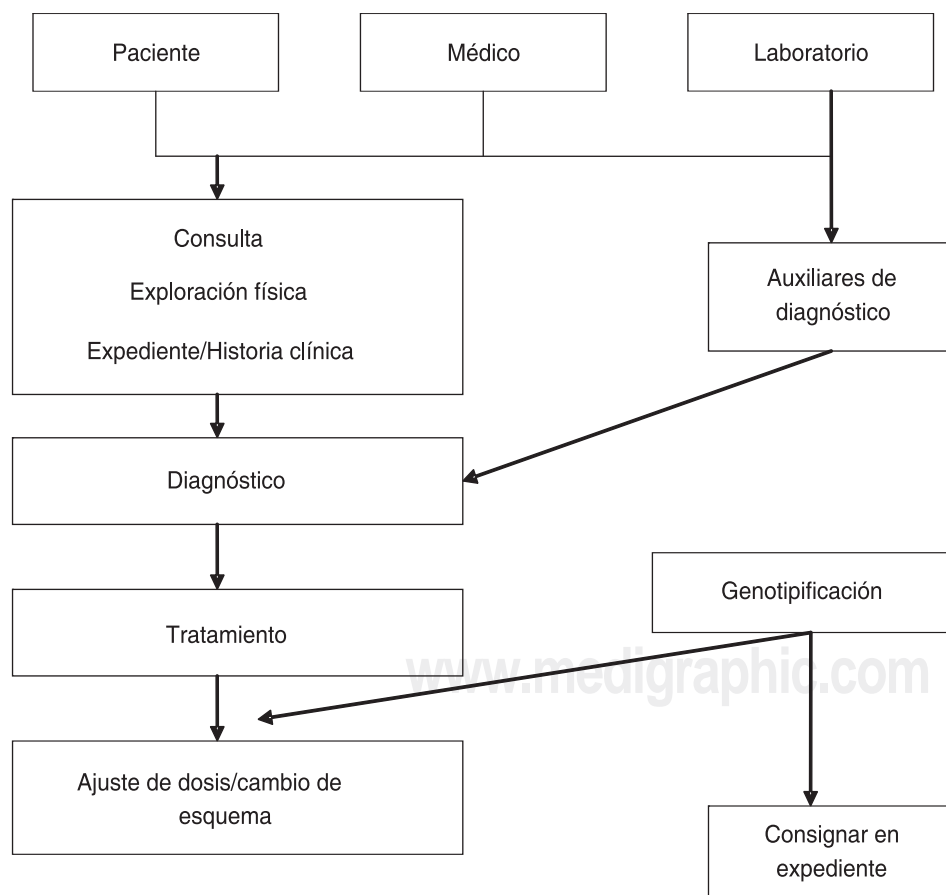


Figura 2. La medicina genómica y la práctica diaria.

CYP6D6. Este miembro de los CYP's se encarga de metabolizar a cerca de la quinta parte de los medicamentos más usuales, entre los que se incluyen antihipertensivos como debrisoquina, antiarrítmicos como flecainida, β -bloqueantes como metoprolol y propanolol, antidepresivos, y antipsicóticos como el haloperidol y la tioridacina.^{12,13}

Se ha sostenido recientemente que para utilizar sin riesgos los fármacos psiquiátricos y cardiovasculares es necesario tener en cuenta la condición del paciente respecto al CYP2D6. Los grandes metabolizadores poseen riesgo de carcinoma pulmonar, y los pobres metabolizadores tienen mayor riesgo de Parkinson.³

CYP2E1. Esta enzima es inducible por uno de sus principales sustratos: el etanol, y se piensa que este último tiene un papel importante en la hepatotoxicidad por acetaminofen y tetracloruro de carbono.¹⁴ Algunos polimorfismos aumentan el riesgo de intoxicación por exposición a plaguicidas diversos.¹⁵

Para una lista completa de todos los polimorfismos y su significado remitir al lector a la página web del Comité de Nomenclatura de los alelos del P450 en www.cypalleles.ki.se

Otras enzimas

G6PD. Es bien conocida la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, que da lugar a una hemólisis grave en respuesta a numerosos biomedicamentos. Esta enzima participa en la generación y mantenimiento del glutatión y NADPH intracelulares, lo que impide la toxicidad de muchas sustancias, luego de la ingestión de dichos agentes, tales como sulfamidas, antipiréticos, nitrofuranos y medicamentos antimaláricos, como la primaquina y cloroquina; el paciente desarrolla fiebre, orina de color negro, ictericia y anemia hemolítica.¹⁶

N-acetiltransferasas

Se han clonado y secuenciado los genes de la N-acetiltransferasa (NAT1, NAT2). Se ha asociado con el fenotipo de acetilador lento y la presencia de carcinoma de vejiga, así como con el grado de invasividad de este cáncer en la pared vesical.

El gen NAT2 es muy polimórfico y también tiene un papel importante en la activación de arilaminas, predisponiendo tanto a cáncer vesical como pulmonar en pacientes fumadores o laboralmente expuestos.^{8,17}

Transportadores

MDR1 (P-GP). El gen «Multidrug Resistance 1» (MDR1) da lugar a una glicoproteína transmembranal denominada glicoproteína P (P-Gp); dicha proteína se expresa fundamen-

talmente en el borde libre de los enterocitos, aunque también en otras partes. La barrera hematoencefálica funciona como una bomba que elimina hacia la luz diversos compuestos, entre ellos numerosos medicamentos, condicionando así la biodisponibilidad de los mismos.

Se han detectado varios SNPs en las secuencias codificadoras. Existe un polimorfismo en la posición 3435 (C3435T), lo que disminuye la expresión del gen, y consiguientemente los valores de P-Gp en el duodeno; las personas que poseen la mutación tendrán una absorción intestinal de la digoxina notablemente disminuida.

Otros sustratos de P-Gp incluyen: tetraciclinas, cimetidina, ranitidina, doxorrubicina y varios antirretrovirales inhibidores de la proteasa. En cuanto a inhibidores encontramos: esteroides, ivermectina, opioides, colchicina, entre otros.¹⁸

Tecnología

Para poder tipificar todos aquellos genes de interés, las nuevas ciencias genómicas se valen de técnicas novedosas, automatizadas y en muchos casos miniaturizadas, que permiten el análisis de miles de genes a la vez en una estación de trabajo, técnicas como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), ingeniería recombinante, etcétera. Especial mención merece el «microarray», o microarreglo; en un pequeño casete se colocan muchas sondas en posiciones específicas, unidas a moléculas fluorescentes (fluorocromos) y se hibridizan con el ARN del sujeto de estudio; dicha hibridación permite que el fluorocromo emita luz, que posteriormente se escanea y se analiza con software especializado. Al utilizar ARN y no ADN es posible analizar y cuantificar la expresión de un gen, y no sólo su presencia, como sería si se usara ADN.

Impacto y perspectivas

Actualmente existen en el mercado los primeros kits disponibles para el laboratorio clínico, basados en la tecnología microarray, para la tipificación de genes de importancia en farmacología,¹⁹ y se están modificando los protocolos de investigación de nuevos fármacos para tomar en cuenta las variaciones genéticas entre individuos. En estos momentos ya existe un medicamento autorizado, cuyo mejor rendimiento se da en la comunidad afroamericana.²⁰

Conclusiones

En estos tiempos, cuando las tecnologías genómicas son una realidad inminente, la otra realidad es que éstas se alejan cada vez más del médico, para quien constituye un verdadero reto, pues debe aprender no sólo de exploración físi-

ca, signos y síntomas, sino también de genes, números, datos, etcétera, y, de alguna manera, «traducirlos» al paciente que atiende, ya que existe un gran vacío entre lo que podemos diagnosticar y lo que podemos curar. Aunque muchas de las promesas de dichas tecnologías se ven muy lejanas todavía, la predicción de enfermedades, o de eventos adversos a fármacos, es uno de los campos más prometedores, pero requerirá de esfuerzos en la enseñanza y educación continua, para que puedan tener una aplicación médica; sin embargo, esto cambiará la manera de hacer medicina, pues se podrá integrar la susceptibilidad a reacciones adversas en la historia clínica de un paciente, y ser tomada en cuenta al momento de instituir un tratamiento.

Referencias

1. Lares-Aseff I, Trujillo-Jiménez F. La farmacogenética y su importancia en la clínica. *Gac Med Mex* 2001; 137(3): 227-236.
2. Pérez MS. Farmacogenética: una disciplina que conduce a una medicina personalizada; *Bioanálisis* 2006; 11: 11-13.
3. Ortega-Mata M. Farmacogenética, farmacogenómica y proteómica en la Medicina personalizada. Real Academia de Farmacia de España. 2001. Disponible en línea en www.ranf.com
4. Gallego MC, Escrivá JJ, Colomina MT. Estudios farmacogenéticos en ensayos clínicos: aspectos éticos y legales. *Farmacia Hosp (Madrid)* 2001; 25(6): 366-370.
5. Pelkonen O. Inhibition and Induction of Cytochrome P450. En: *Monografías: Citocromo P450*. Real Academia Nacional de España. 2001. Disponible en línea en www.ranf.com
6. Bittner M, Janosek J, Hilscherova K et al. Activation of a receptor by pure humic acids. *Environ Toxicol* 2006; 21: 338-342.
7. Moennikes O, Loeppen S, Buchmann A et al. A constitutively active Dioxin/Aryl hydrocarbon receptor promotes hepatocarcinogenesis in mice. *Cancer Res* 2004; 64: 4707-4710.
8. Sllbergeld EK. Toxicología. En: *Stellman JM, Mc Cann M* (eds). *Enciclopedia de la salud en el trabajo*. Organización Internacional del Trabajo 1998; 33: 29-33.44. Disponible en línea en: www.mtas.es
9. Prieto-Ocejo D, García-Sacristán A. Citocromo P450 y función vascular. En: *Monografías: Citocromo P450*. Real Academia Nacional de Farmacia de España. Disponible en línea en: www.ranf.es
10. Grupo Argentino para el Uso Racional de los Medicamentos. Retiro de la cerivastatina, estatinas y rabdomiólisis. *Medicamentos y Salud* 2000; 3(3): 135-139.
11. Aguilar A. El polimorfismo en CYP2C19 y el tratamiento contra *Helicobacter pylori*; *InFármate* 2008; 3(18). Disponible en línea en www.infarmate.org
12. Ruiz M. El polimorfismo del gen CYP2D6: pequeños cambios, grandes consecuencias. *InFármate* 2008; 3(18). Disponible en línea en www.infarmate.org
13. Miranda E, Ostrosky WP. Bases científicas de las respuestas idiosincrásicas en la terapéutica I. El papel del gen CYP2D6. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2004; 2(1): 59-63.
14. Santiago C, Bandrés F, Gómez-Gallego F. Polimorfismos de citocromo P450.: Papel como marcador biológico. *Medicina del Trabajo (España)* 2002; 11(3): 130-140.
15. Yerena CE, Hernández-Kelly LCR, Ramírez J et al. Influencia del polimorfismo del CYP2E1 sobre el riesgo de intoxicación aguda por exposición a plaguicidas. *Bioquímica* 2005; 30(3): 68-75.
16. Bonilla JF, Sánchez MC, Chuaire L. Glucosa-6-fosfato deshidrogenada (G6PD). Respuesta de los hematíes y otras células humanas a la disminución en su actividad; *Coloma Med* 2007; 38(1): 68-75.
17. Vineis P, Marinelli D, AUtrup H et al. Current smoking, occupation, N-acetyltransferase-2 and bladder cancer: A pooled analysis of genotype-based studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001; 10: 1249-1252.
18. Lehn-Linardi R, Corrêa-Natalini C. Multi-drug resistance (MDR1) gene and P-glycoprotein influence on pharmacokinetic and pharmacodynamic of therapeutic drugs. *Ciência Rural, Santa María (Brasil)* 2006; 36(1): 336-341.
19. AmpliChip CYP450 Test®. Instructivo de uso.
20. BiDil®. Dinitrato de isosorbide e hidrocloreuro de hidralazina. Prospecto adjunto al envase.