

Farmacogenética: una disciplina que conduce a una Medicina personalizada

Bqca. María Silvia Pérez

Laboratorio Dr. Stamboulian

División Biología Molecular

msperez@cei.com.ar

La farmacogenética es la disciplina científica que estudia las bases genéticas de las variaciones individuales en la respuesta a fármacos.

Esta disciplina emerge en la década del 50 cuando se comienza a estudiar la genética humana. El probable rol de las variaciones genéticas en los efectos adversos de las drogas fue plasmado en una publicación en el año 1957 con el pragmático título de "Drug, Reactions, Enzymes and Biochemical Genetics" (Motulsky, 1957).

El término farmacogenética fue acuñado por el alemán Friedrich Vogel en 1959 y recién en 1990, el término farmacogenómica es introducido con el advenimiento del Proyecto Genoma Humano, y el desarrollo de las ciencias relacionadas a la genética.

A fines de la década del 60, Vessel demostró una marcada similitud en la tasa de eliminación de drogas entre gemelos univitelinos, quienes comparten el 100% de su carga genética en comparación con mellizos no gemelos, quienes sólo comparten el 50% de sus genes. Esta información, junto con una distribución gaussiana de eliminación de droga en una población de pacientes no relacionados después de la administración de una dosis estándar de una determinada droga, fueron las bases que permiten establecer la existencia de un control del metabolismo de drogas de carácter poligénico.

Los polimorfismos genéticos son los responsables de modular en parte las acciones farmacológicas y/o toxicológicas en los individuos tratados con una determinada droga. Esta variabilidad genética puede afectar a las enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores o a los blancos de acción farmacológica (receptores, efectores, etc.) Fig. 1.

Dentro de estos polimorfismos, muchos de ellos se ubican en las regiones codificantes de los genes. Este hecho tiene importancia médica puesto que en los casos en que un gen es funcionalmente polimórfico, las distintas variantes de la proteína que codifica pueden presentar distintos niveles de actividad, un hecho que explicaría el 20-95% de la variabilidad de respuesta individual a los tratamientos farmacológicos.

El análisis inicial de la secuencia del genoma humano identificó más de 7 millones SNPs (single nucleotide polymorphism) (www.ncbi.nlm.nih.gov/ SNP).

Por lo tanto, el hecho que algunos individuos no respondan o desarrollen algunos efectos adversos al ser tratados con un fármaco es algo que está genéticamente determinado.

El objetivo de la farmacogenómica es entender el rol de estos polimorfismos genéticos en la respuesta a las drogas para asegurar la eficacia terapéutica de la misma y minimizar los posibles efectos adversos de acuerdo a los perfiles genéticos. (Wenshilboum, 2003)

Con la tecnología actual, es posible identificar algunos SNPs para predecir la respuesta clínica a fármacos.

El metabolismo de fármacos es un ejemplo clínicamente relevante de cómo la farmacogenómica puede proporcionar métodos de diagnóstico molecular que mejoren o modifiquen la terapia o que indiquen la terapia adecuada.

Existen más de 30 familias de proteínas que metabolizan los fármacos y prácticamente todas tienen distintas variantes genéticas. Un ejemplo son los citocromos P450 (CYP). Las proteínas de esta superfamilia de enzimas catalizan el metabolismo oxidativo, peroxidativo y reductor de fármacos con diversas estructuras químicas.

Como consecuencia de la variabilidad genética, el comportamiento desde el punto de vista de la biotransformación del fármaco adquiere una característica bimodal, lo que significa que un subgrupo de la población posee mayor o menor capacidad metabólica que otro.

Se han descrito polimorfismos en una gran proporción de enzimas que actúan en los procesos de biotransformación en las reacciones de fase I, ocasionando metabolismos ausentes, defectuosos, parcialmente defectuosos, rápidos e incluso ultrarrápidos que difieren según el bagaje genético de

cada población. Estas variaciones genéticas van desde un SNP a deleciones o duplicaciones de genes completos. Tabla I.

Efectos de polimorfismos en el citocromo P450 CYP2C9 en las terapias de anticoagulación con warfarina

La warfarina es uno de los anticoagulantes orales más usado en la terapéutica médica en la actualidad. El tratamiento requiere un monitoreo serológico a través de la medida del RIN (RIN: Relación Internacional Normatizada), debido a su estrecho rango terapéutico y la potencial gravedad de los efectos adversos.

Existe una gran variabilidad entre pacientes en cuanto a la sensibilidad a la droga, y ésta es debida a diferencias en la velocidad del metabolismo del fármaco que se encuentra bajo regulación genética. En la conversión de la warfarina a metabolitos inactivos la principal enzima involucrada está codificada por el gen CYP2C9. El gen CYP2C9 se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q24.2) y codifica para el citocromo responsable del metabolismo de la warfarina, la cual cataliza la conversión del enantiómero S (metabolito activo) a los metabolitos 6-hidroxi-warfarina y 7-hidroxi-warfarina (metabolitos inactivos). Se han descrito polimorfismos en este gen asociados a una disminuida actividad enzimática que disminuye la depuración de la droga en el organismo. Las variantes alélicas principales del gen mencionado son CYP2C91* (variante normal), CYP2C92* y CYP2C93*. Estas dos últimas están determinadas por cambios de aminoácidos Arg144Cys y Ile359Leu respectivamente, que generan el cambio funcional en la enzima. Estos polimorfismos se traducen en un fenotipo “metabolizador lento” que se asocia directamente con un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes tratados con warfarina. (Daly AK, 2003)

Los alelos CYP2C9 2* y 3* determinan un metabolismo deficiente de la S-warfarina *in vitro*. Las actividades enzimáticas estimadas de las variantes polimórficas son del 12% y 5% respectivamente en relación al alelo normal. Las publicaciones más recientes mencionan que las frecuencias de los genotipos homocigotas (2*/2*, 3*/3*); doble heterocigota (2*/3*) y heterocigota (1*/3*, 1*/2*) en total ascienden aproximadamente a un 31% de la población caucásica en tratamiento anticoagulante, y las dosis de mantenimiento varían desde 5,5 a 36,5 mg/semana. (Hillman MA, 2004).

Estos datos advierten a los médicos del incremento acerca del riesgo relativo de un aumento no deseado del RIN y sus complicaciones en aproximadamente el 30% de la población tratada con warfarina.

En la actualidad, la posibilidad de conocer determinados genotipos de los pacientes se presenta como una valiosa herramienta en el proceso de toma de decisiones en las terapias individualizadas, orientadas a obtener el máximo beneficio y minimizar los efectos adversos. Con las herramientas que nos brinda la Biología Molecular, hoy, la detección de genotipos se presenta como una importante opción a considerar frente a pacientes de riesgo, ofreciendo además la ventaja del diagnóstico por única vez. La metodología más utilizada es PCR-RFLP; PCR en tiempo real, PCR-SSCP.

Indudablemente, el análisis genético de los pacientes permite a la farmacogenómica avanzar hacia una Medicina personalizada, capaz de proporcionar a cada paciente los fármacos y dosis adecuados a su genotipo. Los métodos moleculares para determinar genotipos se encuentran en continuo desarrollo y actualmente es posible analizar varios SNPs en único análisis, como sucede con el AmpliChip CYP450 de Roche, que es el primer test con tecnología de *microarrays* en farmacogenética. (Fig. II).

La adopción de técnicas de farmacogenómica en la práctica diaria no sólo va a permitir establecer perfiles de respuesta de los pacientes sino que también será de gran utilidad para la selección óptima y posterior estratificación de aquellos individuos que integran un ensayo clínico. Además, el desarrollo de tratamientos personalizados posibilitará la reintroducción sólo para los pacientes adecuados, de fármacos previamente descartados por tener efectos adversos en algunos pocos individuos.

“...si no fuera por la gran variabilidad entre los pacientes la Medicina podría ser considerada como una ciencia y no un arte”

“The Principles and Practice of Medicine” William Osler, 1892

1-Polimorfismo: cambio en la secuencia nucleotídica de un gen, que puede o no originar una modificación estructural y funcional de la proteína que codifica y se encuentra en más del 1% de la población.

Enzima	Drogas representativas	Efecto/polimorfismo
CYP2D6	Nortriptilina Codeína	Aumento efecto
CYP2C9	Warfarina Fenitoína	Aumento efecto
CYP2C19	Omeprazol	Aumento efecto
Butirilcolinesterasa	Succinilcolina	Aumento efecto
Dehidropirimidina Deshidrogenasa	Fluorouracil	Aumento efecto

Tabla I: Ejemplos de algunas enzimas de fase I del metabolismo de medicamentos con polimorfismos que aumentan el efecto del fármaco.

Fig. I: Enzimas responsables del metabolismo de fármacos.

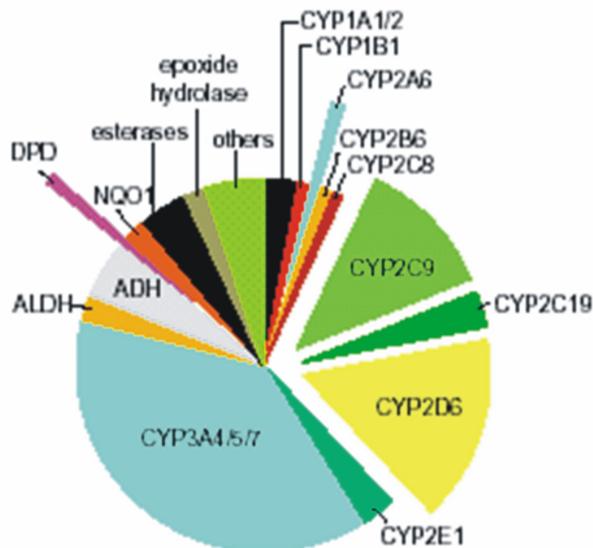


Fig.II: Amplichip CYP 450 de Roche.

