

Farmacogenética/farmacogenómica en la práctica clínica

Una de las mayores dificultades del tratamiento en la práctica clínica es la respuesta individual a las drogas. Así, las drogas no sólo varían en su eficacia, que en general es de alrededor del 50% (entre un 80% en el caso de los analgésicos inhibidores de la Cox2 y un 25% en el caso de las drogas antineoplásicas)¹, sino que, además, mientras que en algunos individuos son seguras, en otros pueden ocasionar efectos adversos de diferente magnitud. La farmacogenética estudia de qué manera el perfil genético de un individuo afecta la respuesta a las drogas y pretende ajustar las dosis y predecir, a través de la asociación entre la respuesta farmacológica y las variantes genéticas, cuáles pacientes serán beneficiados y cuáles no, con el uso de un fármaco, ya que las diferencias genéticas condicionan la farmacodinamia y la farmacocinética de los mismos, su metabolismo, excreción y, por lo tanto, sus niveles sanguíneos².

Para lograr estos objetivos, esta disciplina combina los conocimientos de la farmacología tradicional y la bioquímica con los datos generados por el Proyecto Genoma Humano, a través de los cuales es posible relacionar la presencia de variaciones en el ADN humano, entre las que se encuentran los polimorfismos de nucleótido único (SNP, del inglés, *Single Nucleotide Polymorphism*), en un determinado sitio del genoma se puede localizar una A, T, C o G), con la respuesta individual a un fármaco. Existen en el genoma humano aproximadamente 10 millones de SNPs, un promedio de 1 por cada 1300 pares de bases, y ciertas combinaciones (haplotipos) serían las responsables de las características individuales y conferirían susceptibilidad o resistencia a las enfermedades y diferente respuesta a los fármacos^{3,4}. Es importante destacar que gran parte de los SNP son bialélicos y que la frecuencia del alelo menos abundante puede ser tan alta como 40% de la población. En este punto vale la pena aclarar que la diferencia entre Farmacogenética y Farmacogenómica es, simplemente, la incorporación de técnicas, como los *microarray*, *chips* o matrices de ADN, que permiten evaluar un gran número de variantes genéticas simultáneamente.

Existen varios pasos que son influidos por factores genéticos, por ejemplo, polimorfismos en las enzimas que metabolizan tanto el fármaco como sus productos⁵.

Desde 1950 se conoce la existencia de “metabolizadores rápidos” y “metabolizadores lentos” en respuesta a un fármaco, causando respectivamente que el fármaco sea ineficaz o resultar en una exagerada acumulación del mismo en el organismo⁶. Es así como los genes que codifican para las enzimas que metabolizan las drogas pueden afectar la reacción individual de los pacientes. Existen más de 30 familias de enzimas humanas metabolizadoras de fármacos. El mecanismo más importante de eliminación de drogas lipofílicas es a través de la oxidación mediante el sistema enzimático de la citocromo P450 (CYP), que produce la biotransformación a metabolitos hidrofílicos o polares, los cuales pueden ser eliminados por riñón. El sistema CYP humano consiste en varias isoenzimas sustrato específicas, que han sido clasificadas en familias y subfamilias⁷. De este modo, los polimorfismos en los genes que codifican para estas enzimas pueden condicionar su habilidad para metabolizar ciertas drogas, causando formas menos activas o inactivas del CYP, que impiden eliminar eficientemente los fármacos y causan, por ejemplo, sobredosis de los mismos.

El transporte de las drogas representa otro paso fundamental, ya que los fármacos se mueven de un compartimiento a otro del organismo a través de un rango especializado de transportadores⁵. La familia de transportadores de membrana ligados a adenosin-trifosfato, *ATP-binding-cassette*, junto con la glicoproteína-P, codificada por el gen ABCB1, también conocido como MDR1, son los involucrados en el transporte hacia el sitio de acción de la mayoría de las drogas utilizadas; participan, además, en su difusión pasiva así como también en su distribución en sitios como el cerebro y los testículos. La expresión de la glicoproteína-P en varios tejidos normales sugiere su importante papel en la excreción de metabolitos a la orina, bilis y luz intestinal, mientras que en la barrera hematoencefálica limita la acumulación de varias drogas en el cerebro (tales como la digoxina, domperidina, loperamida, etc)⁶. Polimorfismos en el gen que codifica para los transportadores se asocian a modificaciones en la concentración de los fármacos y causan desde efectos indeseables a falta de acción terapéutica.

Finalmente, para modular su efecto, las drogas se deben unir físicamente a sus blancos de acción: sus receptores o bien las proteínas involucradas en la respuesta farmacológica (transducción de señales, etc). Los genes involucrados en este proceso también determinan las diferencias individuales en la respuesta farmacológica⁹.

En consecuencia, los genes candidatos que podrían estar involucrados en la respuesta a las drogas se podrían agrupar en: aquellos que controlan: 1) las propiedades farmacocinéticas de los fármacos (incluyendo la disponibilidad de los mismos), y 2) la farmacodinamia (mediante los genes que codifican los blancos de acción de la droga y los elementos intermedios del mecanismo de acción).

Con estas bases teóricas, resulta interesante especular cuáles serían los potenciales beneficios de la farmacogenética en la práctica clínica: Posibilitar el diseño de fármacos dirigidos específicamente contra determinada enfermedad, maximizando no sólo sus efectos terapéuticos sino también disminuyendo el daño a los tejidos o células sanas. Reemplazar el clásico esquema terapéutico basado en el método del ensayo-error por un tratamiento que contemple el perfil genético del paciente utilizando la droga correcta desde el inicio del mismo. Con esta premisa, se estima que la farmacogenética reduciría unas 100 000 muertes anuales en EE.UU. y 2 millones de hospitalizaciones como resultado de las reacciones adversas a los fármacos¹⁰. Ligado a estas observaciones, resulta obvio el beneficio secundario de la reducción de los costos del sistema de salud, ya que esto permitiría reducir tanto la duración de los tratamientos como el número de medicaciones alternativas utilizadas hasta lograr el efecto deseado en una determinada enfermedad. Por otra parte, reemplazaría los esquemas terapéuticos corrientes basados en dosis adecuadas al peso corporal por dosis fundadas en cómo el organismo metaboliza determinado fármaco en función de las variantes genéticas en sus enzimas.

La Farmacogenética plantea además, el beneficio del uso de vacunas preparadas con ADN o ARN con el mismo objetivo que las vacunas tradicionales, activar el sistema inmune, pero sin el riesgo de causar infecciones, con la facilidad de su conservación, estabilidad y la posibilidad de ser diseñadas portando varias cepas del agente patógeno en forma simultánea. Por último, la Farmacogenética (o más apropiadamente aquí, Farmacogenómica) permitiría el ahorro de fuertes sumas de dinero a la industria farmacéutica al acortar las fases 1 a 4, logrando incorporar a los estudios aquellos individuos que ya estarían preclasificados como respondedores sin efectos adversos. Claro que, por otra parte, la aplicación del fármaco estaría restringida a una población que, por definición, sería mucho menor que la población total de enfermos.

Un ejemplo de las aplicaciones de la Farmacogenética son los hallazgos de un estudio que hemos realizado recientemente en pacientes cirróticos con hipertensión portal. En ellos se ensayó el uso de la droga losartan puesto que el tratamiento convencional con propranolol estaba contraindicado o no tuvo éxito en disminuirla. Investigamos los factores genéticos relacionados con la respuesta farmacológica

al losartan, ya que observamos que un 48% de los pacientes tratados con la administración prolongada del fármaco presentaron una disminución significativa del gradiente de presión de la vena suprahepática sin alterar los parámetros hemodinámicos sistémicos y sin ningún efecto indeseable.

El observar diferencias individuales en respuesta al uso de un antagonista del receptor AT₁ de la angiotensina II nos condujo a especular sobre la posibilidad de la existencia de polimorfismos genéticos en alguno de los integrantes del sistema renina angiotensina que condicionaran la respuesta al losartan en nuestra población en estudio. Por otra parte, había que descartar la posibilidad que la heterogénea respuesta farmacológica encontrada pudiera ser adicionalmente explicada por variantes genéticas en las enzimas del metabolismo de la droga, condicionando menores concentraciones del losartan. Como las variantes del CYP2C9 condicionan las concentraciones del fármaco, analizamos su frecuencia, así como también las concentraciones plasmáticas del losartan. Por lo tanto, se analizaron los genotipos de los componentes del sistema renina angiotensina (inserción/delección de la enzima de conversión de la angiotensina II, (ECA, T174M y M235T del angiotensinógeno, y A1166C/-C521T promotor del AT₁R) en función de la respuesta al losartan. Resumiendo los hallazgos, observamos que la respuesta farmacológica así como también los cambios hemodinámicos estuvieron relacionados específicamente con el polimorfismo A1166C del AT₁R. La mayor respuesta de los pacientes portadores del genotipo AA fue demostrada por una disminución de la resistencia portal, efecto no significativo en los pacientes portadores del alelo C. En conclusión, hubo un mayor porcentaje de respondedores entre los homocigotas AA del AT₁R que entre los portadores del alelo C, siendo el valor predictivo positivo y negativo de respuesta al losartan entre los homocigotas AA de 66.6 y 87.5%, respectivamente. Estas diferencias entre los genotipos del AT₁R no se debieron a variaciones en los niveles de la droga en plasma ni a polimorfismos del CYP2C9. Finalmente, y basados en los resultados encontrados en esta investigación, concluimos que los elevados valores predictivos de la variante A1166 en la respuesta al losartan en pacientes cirróticos con hipertensión portal sugieren que la genotipificación del AT₁R es un útil predictor de respuesta eficaz a la droga (*Am J Gastroenterol*, 2004, en prensa).

En contraposición al entusiasmo que esta nueva disciplina despierta, es interesante resaltar cuáles serían las potenciales barreras del progreso de la farmacogenética. Por un lado, resta por conocer, en muchas entidades clínicas, cuáles son los genes o el gen responsable del proceso en cuestión, por lo tanto, esto limita la posibilidad de elegir determinada variante genética en relación a determinada respuesta terapéutica, y los resultados aún son contradictorios. Sin embargo, ya existe acuerdo sobre la asociación entre ciertos genotipos y las respuestas a fármacos en algunas entidades clínicas definidas (Tabla 1).

Al inconveniente de la utilización de la técnica de secuenciación requerida para examinar los SNPs de un individuo, se contrapone el uso de las micromatrices (*chips*) de ADN que permitirán determinar aproximadamente unos 100 000 SNPs de un paciente en sólo un par de horas, una técnica que podrá ser realizada antes de prescribir un fármaco. Vale la pena destacar que ya se discute la factibilidad y conveniencia de analizar a un costo razonable (pocos miles de dólares) el genoma completo de cada individuo.

Es evidente que ante la explosión de datos generados por ambas tecnologías, surge el desafío de catalogar y guardar la información obtenida. Ligado a este desafío, está la obligación de confidencialidad de la información, con el compromiso de no ser revelada a terceras partes (empleadores, aseguradoras, etc). Este es un punto de difícil resolución, ya que así como en los estudios de filiación basta con estudiar no más de 20 marcadores moleculares muy polimórficos, bastaría analizar 100 haplotipos de SNPs para identificar un individuo cuya información clínica completa esté disponible sin identificadores personales¹¹.

Tabla 1.- Efecto farmacológico asociado al polimorfismo en los genes que codifican para las proteínas blancos de acción de drogas

Gen/producto	medicación	efecto asociado al polimorfismo
Eca	ieca fluvastatina	renoprotección - vasodilatación - tos cambio en lípidos y lesiones ateroscleróticas
Receptor bradicina 2	ieca	tos
Receptor β 2-adren	agonistas beta2	broncodilatación-efectos cardiovasculares
Proteína Gs-alfa	betabloqueantes	antihipertensivo
Proteínas Gs-beta3	antidepresivos	respuesta antidepresiva
Receptor Fc plaquetario	heparina	trombocitopenia
Receptor glicoprot IIb/IIIa	inh. esp./ aspirina	antiplaquetario
Receptor de estrógenos	estrógenos	incremento densidad mineral ósea
Receptor de sulfonilureas	sulfonilureas	liberación de insulina
Inositol-PLP	litio	respuesta de la enf maníaco-depresiva
Receptor de dopamina (D2,3,4)	antipsicóticos	respuesta, diskinesia tardía, hiperprolactinemia
	levodopa/dopamina	alucinaciones
5HT2A-5HT6	antipsicóticos	respuesta antipsicótica
Transportador 5-HT	antidepresivos	respuesta antidepresiva
Receptor rianodina	anestésicos	hipertermia maligna

En resumen, en la terapéutica frente a una enfermedad, la primera observación del médico es la variabilidad de la respuesta al fármaco. Variabilidad intrínsecamente ligada a las características genéticas del sujeto, moduladas por factores fisiológicos, patológicos y ambientales. La Farmacogenómica o si se prefiere la Farmacología del futuro inmediato, pretende realizar una terapéutica individualizada analizando para cada paciente el cociente *riesgo/ beneficio*: determinar el fármaco de elección para la manifestación específica de la enfermedad y la dosis apropiada para conseguir el efecto terapéutico y minimizar el riesgo de reacciones adversas.

La finalización del Proyecto Genoma Humano representó el primer escalón de un proceso que revolucionó la medicina del siglo 21, aplicando la información que surgió del mismo al diseño de nuevos fármacos. En particular, posibilita comprender la interacción entre los componentes genéticos de las enfermedades y su fisiopatología, lo que permitirá diseñar tratamientos específicos dirigidos contra determinados blancos e individualizar las drogas utilizadas, acomodando a cada paciente la terapéutica que represente la mejor opción entre la enfermedad y los rasgos genéticos del individuo.

Enlaces relacionados con el tema Farmacogenética

<http://snp.cshl.org/>

El *SNP Consortium* es una entidad mixta de carácter público y privado que colabora con el descubrimiento y caracterización de aproximadamente 1.8 millones de SNPs.

<http://www.hapmap.org/cgi-perl/gbrowse/gbrowse>

El *International hapMap Project* participa en el desarrollo de un mapa del haplotipo del genoma humano, el cual describe los patrones comunes de variación de la secuencia del ADN humano. Provee a los investigadores claves para estudiar genes relacionados con enfermedades, así como la respuesta a los fármacos utilizados para tratar las mismas.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/h_sapiens.html

El Proyecto Genoma Humano.

<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>

El sitio de los alelos de la Citocromo P 450 (CYP).

<http://www.actionbioscience.org/genomic/barash.html>

Sitio que revisa los aspectos éticos relacionados con el Proyecto Genoma Humano.

http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/pharma.shtml

Sitio sobre Farmacogenética y Farmacogenómica.

Silvia Sookoian, Carlos J. Pirola

Cardiología Molecular
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

cjpirola@lanari.fmed.uba.ar

1. Manasco PK, Arledge DVM. Drug development strategy. In: Rothstein MA (ed). *Pharmacogenomics: social, ethical, and clinical dimensions*. 1st ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2003, p 83-97.
2. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-37.
3. Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002; 296: 2225-9.
4. Spalvieri MP, Rottenberg RG. Medicina genómica. Aplicaciones del polimorfismo de un nucleótido y micro-matrices de ADN. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 533-42.
5. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-49.
6. Motulsky AG. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957; 165: 835-7. Citado en Omenn, GS, Motulsky, AG. Integration of Pharmacogenomics into clinical practice. In: Rothstein MA (ed). *Pharmacogenomics: social, ethical, and clinical dimensions*. 1st ed, Hoboken, NJ: Wiley. 2003, p 137-61.
7. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P450C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 525-38.
8. Rao VV, Dahlheimer JL, Bardgett ME, et al. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *PNAS* 1999; 96: 3900-5.
9. Goldstein DB. Pharmacogenetics in the laboratory and the clinic. *N Engl J Med* 2003; 348: 553-6.
10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
11. Lin Z, Owen AB, Altman RB. Genetics. Genomic research and human subject privacy. *Science* 2004; 305: 183.

I was asked by a student what ethical standards should be adopted by life scientists. I could immediately think of two prescriptions. The first common to all scientists, is to tell the truth. The second is to stand up for all humanity.

Me preguntó un estudiante que estándares éticos deberían adoptar los biólogos. Se me ocurrieron inmediatamente dos prescripciones. La primera, común para todos los científicos, es decir la verdad. La segunda es defender a toda la humanidad.

Sydney Brenner

Distinguished Professor at The Salk Institute in La Jolla CA, USA