



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN**

**“LA FARMACOGENÉTICA Y LA  
FARMACOGENÓMICA COMO UNA  
ALTERNATIVA EN EL  
DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS  
Y FÁRMACOS”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :**

**JUAN CARLOS HERNÁNDEZ ESCOBAR**

**ASESORA:**

**M.F.C. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Gracias Padre Celestial, por todas aquellas cosas de las que me has hecho partícipe en tu infinita bondad y misericordia. Gracias por este pequeño esfuerzo que me has permitido realizar; porque cuando me hacía falta fuerza siempre intervenías con la Celestial; porque cuando sentía desmayarme tus cálidos brazos siempre estaban ahí para sostenerme; porque cuando estuve solo siempre estuviste a mi lado para confortarme; porque cuando lloré siempre enjugaste mis lágrimas. Y por sobre todo: Gracias por adoptarme en tu familia, Gracias por darme vida en abundancia. No hay palabras que puedan retener y expresar tu amor.**

El agradecimiento, más que ser una reacción por algo recibido, debe ser una actitud diaria del corazón.

Hay muchas personas con las que estoy agradecido, y a medida que pasan los años la lista crece y crece. Podría escribir un libro sólo para hablar de las personas que a través de mi vida me han inspirado y me han ayudado a crecer y madurar, pero por cuestión de espacio me veo en la obligación de reducirlo a unos pocos.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por forjarme en sus aulas y por darme, no sólo estudios sino también educación, mi eterno agradecimiento.

A la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán** y al **Colegio de Ciencias y Humanidades Naucalpan**, por el maravilloso tiempo que viví en sus salones de clase y en sus lugares de esparcimiento, por todo lo que contribuyeron a mi formación como profesional pero sobre todo por hacerme una mejor persona.

A la **Mtra. Ma. Eugenia Posada Galarza** por sus consejos y sugerencias para la culminación de este trabajo y también mi más sincero agradecimiento por la amistad y la confianza brindadas en todo este tiempo.

A mis **Sinodales**, por sus sabias sugerencias, por el tiempo dedicado para contribuir en la mejora de este trabajo y por todo el interés mostrado.

A **Salvador Zambrano**, lamento que no en todas las escuelas existan profesores como tú, así es que me siento afortunado y muy agradecido por toda la ayuda prestada y por todos los conocimientos que desinteresadamente compartiste conmigo, por la amistad a lo largo de todos estos años y por la forma tan amena en que impartes la Química, haciéndola tan comprensible.

A la **Profra. Ma. Esther Revuelta**, por todo su apoyo y comprensión en los momentos difíciles y por brindarme su amistad en todo este tiempo.

A **Leticia Badillo**, sería inútil tratar de describir lo que ha significado el tener de profesora y amiga a la vez a alguien como tú, pero de cualquier forma muchas gracias por todo lo que has hecho por mí.

A la **M. en C. Marina Morales**, una gran persona con un gran corazón, gracias por la confianza brindada, en verdad creo que no lo merezco.

Al **Profr. Juan José Lara**, definitivamente alguien con una visión diferente, un excelente ser humano y un gran humanista.

Al **Profr. Jesús Fernández Madrigal**, por la confianza y el tiempo compartidos.

Y a **todos aquellos profesores** que han contribuido a hacer de mí, no una persona más sabia pero si menos ignorante, aunque no se encuentren en este espacio los llevo arraigados profundamente en mi corazón, mis respetos y agradecimientos de por vida.

Y muy en especial:

A mi papá **Miguel Hernández**, tal vez no lo veas pero 35 años de arduo trabajo y enorme sacrificio han valido la pena, gracias por todo lo que me has dado, porque me enseñaste a trabajar, porque me enseñaste a perseverar, porque has sido el mayor ejemplo de lo que debe ser una persona responsable y obligada y porque me enseñaste que con un poco de esfuerzo todo es posible en esta vida.

A mi mamá **Petra Escobar**, más que darme la vida te diste a ti misma para que yo pudiera estar aquí ahora, perdona todos los malos ratos que te he hecho pasar, perdona mi tozudez y perdona si te he hecho sentir mal, sabes que no es de forma intencional. Gracias por todo lo que me has dado que ha sido innumerable, gracias porque siempre me has dado todo sin esperar algo a cambio, un reconocimiento y un aplauso a la enorme labor que has hecho en esta familia, me pongo de pie ante ti.

A mis hermanos: **Jorge, Antonio, Arturo, Victoria, Rosario y Virginia**, porque han sido un gran ejemplo a seguir, por su apoyo incondicional y porque me han enseñado que es más bienaventurado dar que recibir, es un gran honor tenerlos a ustedes como hermanos.

A mi hermano **Félix**, mereces mención aparte porque eres una persona que siempre ha estado a mi lado, por compartir tu espacio, por tu apoyo diario, por compartir la fe y porque en ti se cumple felizmente el principio 7:47. ¡Dios te bendiga!

A mis otros “hermanos”: **Bernarda, Silvia, Javier y Marco Antonio**, aunque no lo crean (o quieran) son parte de esta familia, espero que se sientan bien al lado de ella. Gracias por el tiempo, que aunque no ha sido mucho, ha sido de gran valor el contar con ustedes, de la misma forma cuenten conmigo.

A mis sobrinos: **Janeth, Andrés, Misael, Miriam, Gabriela, Arturo, Armando, Roberto, Brenda, Lisset, Ximena** y la más pequeña, **Angela**, por ser parte de esta gran familia, espero que este sea un ejemplo y un aliciente de que pueden lograr todo lo que se propongan.

A la **Mtra. Ana Ma. Córdova**, quien olvidándose de todo lo que yo podía representar, me abrió su corazón y me indicó el camino correcto, porque gracias a ella encontré una nueva fe en Jesucristo, porque estuvo en lo mejor cuando mi vida estaba en lo peor, faltan palabras para describir lo agradecido que estoy; hoy el mundo es un mejor lugar porque personas como usted están en él. Creo que el sabio se inspiró en usted cuando escribió Proverbios 31:28-29.

A **Martha Mejía**, por las lágrimas, por las risas, por la confianza, por esas interminables charlas que han sido de gran ayuda para mí, por todos los favores desinteresados, por mostrar una gran fe y amor hacia Dios, merece una mención especial.

A la **Sra. Ana Luisa**, sus consejos siempre fueron de gran ayuda, gracias por mostrarme las cosas de una manera totalmente diferente.

A **Patricia Becerra**, por todas las risas, los momentos, las horas de clase, los consejos y todas las horas de alegre esparcimiento que compartió conmigo. Mil gracias.

A **Cecy Parra**, está de más tratar de describir lo que ha significado tu amistad para mí. Sólo gracias.

A **Sergio González**, ¿cómo describir o analizar a una persona como tú? ¿cómo agradecer a una persona tan valiosa y tan gran ser humano? Podría utilizar mis mejores palabras y no alcanzarían la magnitud de lo agradecido que estoy contigo por toda la amistad y el apoyo que me has brindado. No sé que he hecho para tener a un amigo como tú pero de cualquier forma, estoy contento de tenerte.

A **Mateo Hernández**, increíble que ya llevemos 2 décadas siendo amigos, supongo que es gracias a ti que has sabido mantener el rumbo de este barco, pero más que amigos, sabes bien que has sido un hermano para mí. Gracias por tolerar las depresiones, por todas las lluvias de ánimo y por ser siempre mayor que la suma de todas las partes. No puedo agradecerte lo suficiente; este trabajo tiene mucho de tu esfuerzo y labor.

A **Daniel Morales**, gracias a ti aprendí muchas cosas que jamás en la vida hubiera aprendido solo, viví momentos inolvidables y disfruté de muchas alegrías; hoy a 10 años de distancia sólo puedo decir: Gracias por siempre.

A **Francisco Lorenzo**, las matemáticas son más sencillas cuando tú las explicas, gracias por todos los conocimientos compartidos, por la paciencia y tiempo empleados. Te estoy muy agradecido porque sin tu ayuda esto no sería lo mismo.

A **Nancy García**, por compartir tantos momentos en tantos espacios de mi vida, por ayudarme, comprenderme y por tu valiosa amistad.

A **Graciela Otero**, después de conocerte no me quedó ninguna duda acerca de la bondad, pues tú la representas fielmente.

A **Lorena M. Vital**, eres la vereda que ando a ciegas. Hanhepi wi, Wicháhpi na chéya.

A **Karina Alarcón** y todos aquellos aficionados a la ludopatía, gracias por compartir tantos momentos en tan poco tiempo.

A **Norena Castillo**, siempre fue un gusto el encontrar una sonrisa de tu parte, aun cuando los tiempos eran difíciles, espero algún día encontrar el secreto que siempre te mantiene alegre.

A **Karina Chávez**, lamento que no todas las personas puedan contar con una persona tan alegre, simpática, sincera y sobre todo amable como tú.

A **Cristal Sánchez**, por mucho tiempo has compartido secretos, vivencias, tristezas, alegrías y reclamos, agradezco a Dios por tu amistad, por tu vida y por ser la persona que eres. Gracias.

A **Luz María, Humberto, Lucía, Misael, Carmen, Julieta, Alberto, Araceli, Nancy C., Perla, Marcela, Karina B.** y todos aquellos compañeros que a lo largo de la carrera compartieron una sonrisa y una palabra, les estoy muy agradecido.

A **Guadalupe Díaz G.**, gracias por tu tiempo, por compartir una parte de tu vida conmigo y por dibujar una sonrisa en mi rostro.

Con dedicación especial:

A **Edith Sánchez Pineda**, quien fue y sigue siendo una persona que ocupa un lugar especial en mi corazón, porque siempre tuve su apoyo incondicional, porque me enseñó el valor de un momento, porque me enseñó lo que vale la vida, porque me enseñó lo que significa un sacrificio, porque me enseñó a vivir, y porque ha sido mi ejemplo y mi motivación a seguir en todo este tiempo. Gracias Edith por todo lo que me diste y enseñaste. El cielo debe verse encantadoramente hermoso porque tú estás en él.

A **Dulce**, realidad de mi sueño. Óhinniyan whati chanté.



Comprendemos cómo se forman las tormentas. Cartografiamos los sistemas solares y trasplantamos corazones. Medimos las profundidades de los océanos y enviamos señales a planetas distantes. Nosotros, los humanos, hemos estudiado el sistema y estamos aprendiendo su funcionamiento.

Y para algunos, la pérdida del misterio los llevó a perder la majestad. Mientras más sabemos, menos creemos. Extraño, ¿no crees? Saber cómo funciona no debería dejar de maravillarnos. El conocimiento debería estimularlo. ¿Quién tiene más razones para adorar que el astrónomo que ha visto las estrellas? ¿O el cirujano que ha tenido en sus manos un corazón? ¿O el oceanógrafo que ha estudiado los abismos? Mientras más sabemos más deberíamos maravillarnos.

Es paradójico, pero mientras más sabemos, menos adoramos. Nos impresiona más descubrir el interruptor de la luz que al que inventó la electricidad. Llamémoslo lógica de cerebro de grillo. En lugar de adorar al Creador, adoramos la creación. No es de extrañarse que no nos maravillemos. Ya lo sabemos todo.

*Max Lucado*

---

---

## ÍNDICE GENERAL

|   |    |
|---|----|
| <b>ÍNDICE GENERAL</b> .....                                 | I  |
| <b>INDICE DE TABLAS Y FIGURAS</b> .....                     | V  |
| <b>ABREVIATURAS</b> .....                                   | VI |
| <br>  |    |
| <b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....                                | 1  |
| <b>II. OBJETIVO</b> .....                                   | 3  |
| <b>III. GENERALIDADES</b> .....                             | 4  |
| <b>3.1 Definición de los términos</b> .....                 | 4  |
| 3.1.1 Farmacología .....                                    | 4  |
| 3.1.1.1 Fármaco .....                                       | 5  |
| 3.1.2 Genética.....   | 5  |
| 3.1.3 Genómica.....   | 5  |
| 3.1.4 Farmacogenética.....                                  | 6  |
| 3.1.5 Farmacogenómica.....                                  | 6  |
| <b>3.2 Bases genéticas y farmacológicas</b> .....           | 7  |
| 3.2.1 Principios de la Herencia.....                        | 7  |
| 3.2.2 La genética mendeliana .....                          | 9  |
| 3.2.3 Teoría cromosómica de la herencia .....               | 12 |
| 3.2.4 Biología Molecular.....                               | 15 |
| 3.2.5 El DNA: La molécula de la herencia.....               | 17 |
| 3.2.6 Genómica.....   | 21 |
| <b>3.3 Aplicación clínica y participación del QFB</b> ..... | 23 |
| 3.3.1 Artritis reumatoide .....                             | 24 |
| 3.3.2 Asma .....  | 25 |
| 3.3.3 Cáncer.....   | 27 |
| 3.3.4 Déficit de atención – hiperactividad.....             | 30 |
| 3.3.5 Depresión.....  | 31 |
| 3.3.6 Esquizofrenia .....                                   | 34 |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.3.7 Glaucoma primario de ángulo abierto .....   | 35        |
| 3.3.8 Leucemia.....   | 37        |
| 3.3.9 Obesidad.....   | 39        |
| 3.3.10 Virus de la Inmunodeficiencia Humana .....   | 41        |
| <b>IV. DESARROLLO DE LA FARMACOGENÉTICA Y LA FARMACOGENÓMICA<br/>COMO UNA NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA .....</b> | <b>43</b> |
| <b>4.1 Antecedentes históricos relevantes de la Farmacogenética y la<br/>Farmacogenómica .....</b>                | <b>43</b> |
| 4.1.1 Orígenes de la Farmacogenética .....  | 43        |
| 4.1.2 El legado de la Farmacogenética.....  | 45        |
| 4.1.3 Farmacogenética y Poblaciones .....   | 48        |
| 4.1.3.1 Raza y pertenencia étnica .....   | 50        |
| 4.1.3.2 Migración de África, ¿dos veces?.....   | 51        |
| 4.1.3.3 Otra percepción de “raza” .....   | 53        |
| 4.1.3.4 Motivos para usar a poblaciones étnicas.....  | 56        |
| 4.1.3.5 El caso para usar a poblaciones clasificadas por fenotipo más que<br>por origen étnico.....               | 57        |
| 4.1.4 Variación monogénica y multigénica de la respuesta a los fármacos ...                                       | 58        |
| 4.1.5 Ecogenética y Farmacogenómica .....   | 60        |
| <b>4.2 Aspectos genéticos y farmacológicos fundamentales .....</b>  | <b>62</b> |
| 4.2.1 Importancia fisiopatológica y farmacológica del polimorfismo de los<br>citocromos P-450 .....               | 64        |
| 4.2.1.1 Variantes alélicas de los polipéptidos CYP y polimorfismos<br>debidos a un solo nucleótido (SNP).....     | 67        |
| 4.2.1.2 Clasificación tentativa de los polimorfismos de CYP .....   | 68        |
| 4.2.2 Polimorfismo de N-acetiltransferasas.....   | 70        |
| 4.2.3 Polimorfismo de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa.....   | 72        |
| 4.2.4 Uso de los polimorfismos en Farmacogenética.....  | 75        |
| 4.2.5 Uso de los polimorfismos en Farmacogenómica.....  | 82        |
| 4.2.5.1 Polimorfismos genéticos en el metabolismo y la disposición a los<br>fármacos.....                         | 84        |

---

---

|  |            |
|--|------------|
| 4.2.5.2 Polimorfismos genéticos en transportadores de fármacos .....                               | 89         |
| 4.2.5.3 Polimorfismos genéticos en blancos del fármaco .....                                       | 89         |
| <b>4.3 Alternativas terapéuticas .....</b>   | <b>93</b>  |
| 4.3.1 Aplicación de la Farmacogenética en el desarrollo de nuevos fármacos .....                   | 93         |
| 4.3.1.1 Un fármaco adecuado para el paciente adecuado .....  | 96         |
| 4.3.2 Aplicación de la Farmacogenómica en el desarrollo de nuevos fármacos .....                   | 99         |
| 4.3.2.1 Descubrimiento clínico usando bancos de DNA .....  | 102        |
| 4.3.2.2 Perfiles farmacogenómicos en ensayos clínicos de fármacos.....                             | 103        |
| 4.3.3 Farmacogenética y reacciones adversas .....  | 107        |
| 4.3.3.1 Clasificación de las reacciones adversas a los fármacos .....                              | 109        |
| 4.3.3.2 Perspectivas farmacogenéticas en las reacciones adversas.....                              | 110        |
| 4.3.4 Farmacogenómica y reacciones adversas .....  | 111        |
| 4.3.5 Aplicación clínica de la Farmacogenética y la Farmacogenómica en diversos padecimientos..... | 114        |
| 4.3.5.1 Farmacogenética y artritis reumatoide.....   | 114        |
| 4.3.5.2 Farmacogenética y asma .....   | 120        |
| 4.3.5.3 Farmacogenética y cáncer .....   | 126        |
| 4.3.5.4 Farmacogenómica y cáncer .....   | 128        |
| 4.3.5.5 Farmacogenética y déficit de atención-hiperactividad .....                                 | 134        |
| 4.3.5.6 Farmacogenómica y depresión.....   | 139        |
| 4.3.5.7 Farmacogenética y esquizofrenia .....  | 144        |
| 4.3.5.8 Farmacogenética y glaucoma.....  | 152        |
| 4.3.5.9 Farmacogenómica y leucemia .....   | 157        |
| 4.3.5.10 Farmacogenómica y obesidad.....   | 160        |
| 4.3.5.11 Farmacogenómica y VIH .....   | 168        |
| 4.3.6 La Farmacogenética y la Farmacogenómica hacia una medicina personalizada.....                | 175        |
| <b>4.4 Aspectos Bioéticos.....</b>   | <b>180</b> |
| 4.4.1 Aspectos bioéticos de la Farmacogenética .....   | 180        |

|   |            |
|---|------------|
| 4.4.1.1 Desarrollo y regulación de nuevas medicinas ..... | 181        |
| 4.4.1.2 Disposición de pruebas y medicinas.....           | 182        |
| 4.4.1.3 Uso y almacenaje de la información genética ..... | 184        |
| 4.4.2 Aspectos bioéticos de la Farmacogenómica .....      | 187        |
| 4.4.2.1 Aspectos sociales .....                           | 188        |
| 4.4.2.2 Aspectos legales, éticos y morales.....           | 189        |
| <b>V. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....</b>                     | <b>192</b> |
| <b>VI. RECOMENDACIONES.....</b>                           | <b>197</b> |
| <b>VII. CONCLUSIONES .....</b>                            | <b>199</b> |
| <b>VIII. REFERENCIAS .....</b>                            | <b>200</b> |

---



---

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

|  |     |
|--|-----|
| Figura 1. <i>Pissum spp.</i> .....   | 10  |
| Figura 2. Molécula de DNA .....  | 20  |
| Figura 3. Orígenes del Homo sapiens.....   | 52  |
| Figura 4. Variantes únicas en la secuencia del DNA en un gene dado.....  | 54  |
| Figura 5. Participación relativa de diferentes enzimas de fase 1 en el metabolismo de xenobióticos .....                         | 64  |
| Figura 6. Localización de los CYP en las membranas microsomales .....  | 65  |
| Figura 7. SNPs.....  | 77  |
| Figura 8. Aplicación de la diversidad genética humana a la Farmacogenética.....  | 79  |
| Figura 9. Enzimas metabolizadoras de fármacos que exhiben polimorfismos genéticos.....   | 86  |
| Figura 10. Incidencia de metabolizadores pobres de CYP2D6 a través de 15 sitios de ensayos clínicos en E.E.U.U. ....             | 104 |
| Tabla 1. Polimorfismos más relevantes implicados de forma predominante o parcialmente en el metabolismo de algunos fármacos..... | 92  |
| Tabla 2. Enzimas del citocromo P-450 que metabolizan antidepresivos.....   | 144 |
| Tabla 3. Ejemplos de polimorfismos que afectan potencialmente la quimioterapia de LLA .....                                      | 159 |
| Tabla 4. Polimorfismos en genes de CYP450 involucrados en la disposición a fármacos antiretrovirales .....                       | 174 |

## ABREVIATURAS

**AINES.** Antiinflamatorios no esteroides

**CYP-450.** Citocromo P-450

**DNA.** Ácido Desoxirribonucleico

**GABA.** Ácido gamma-aminobutírico

**G6PD.** Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa

**HLA.** Human Leukocyte Antigen (Antígenos Leucocitarios Humanos)

**IgE.** Inmunoglobulina E

**LCR.** Líquido cefalorraquídeo

**NAT.** N-Acetil transferasa

**PIO.** Presión intraocular

**RNA.** Ácido Ribonucleico

**SNP.** Single Nucleotide Polymorphism; Polimorfismo de un solo nucleótido

**TDAH.** Trastorno por Déficit de Atención Hiperactividad

**VIH.** Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## I. INTRODUCCIÓN

A partir del descubrimiento del DNA (Ácido desoxirribonucleico) y el papel fundamental que tiene en la herencia como mecanismo de transmisión de los caracteres de un individuo, tanto fenotípicos como genotípicos, se ha dado una verdadera revolución en todas las disciplinas científicas que tienen como base al material genético; siendo un caso particular aquéllas que intentan entender las claves del funcionamiento de un organismo (como el hombre mismo) y también de corregir el mal funcionamiento que pueden presentar al fallar los mecanismos moleculares de la herencia, ya sea por una enfermedad hereditaria o una enfermedad causada por algún agente externo (virus, bacterias, agentes físicos o químicos).

Desde los inicios de la Farmacología, uno de los aspectos más importantes ha sido la personalización de las terapias y los fármacos dado que existe una enorme variabilidad de pacientes debido a su raza, género, edad, ubicación geográfica, etc.; es por eso que la Genética y la Farmacología han unido esfuerzos para poder realizar un estudio detallado del DNA de cada paciente y poder establecer aspectos básicos de sus futuros tratamientos tales como: dosis efectivas, tipo de fármaco que más se ajuste a sus necesidades, eficacia terapéutica, disminuir la toxicidad y un menor riesgo de padecer efectos secundarios.

Es en este esfuerzo que nacen la Farmacogenética y la Farmacogenómica, términos que se utilizan indistintamente y de los cuales se carece de información adecuada, actual y precisa que facilite su entendimiento, así como los objetivos que persiguen estas dos ciencias, la viabilidad que tienen en un futuro próximo y todos los aspectos bioéticos que traen consigo.

Por ello, en este trabajo se abordarán todos los aspectos relacionados con la Farmacogenética y la Farmacogenómica a través de la recopilación de



información bibliográfica, hemerográfica y electrónica, se explicará de manera amplia el papel fundamental que juegan estas ciencias en la batalla contra diversas enfermedades, cuál es la función a desempeñar del QFB en el desarrollo y difusión de estas dos disciplinas y cómo se pueden ver beneficiadas las personas con las nuevas terapias y fármacos que se desarrollen a partir de los conocimientos que se extraigan de la Farmacogenética y la Farmacogenómica.

## **II. OBJETIVO**

Llevar a cabo la recopilación y selección de la información sobre Farmacogenética y Farmacogenómica, mediante la revisión bibliohemerográfica y electrónica para señalar una alternativa actual y de amplio desarrollo de nuevas terapias y fármacos indicando las enfermedades que actualmente se pueden ver beneficiadas con ellas.

### **III. GENERALIDADES**

#### **3.1 Definición de los términos**

##### **3.1.1 Farmacología**

Existen numerosas definiciones acerca de la Farmacología, cada autor maneja una definición diferente de acuerdo a su punto de vista; pero en este caso la más acertada viene siendo aquella que nos dice que la Farmacología comprende la historia, el origen, las propiedades físicas y químicas, asociación, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismos de acción, absorción, distribución, biotransformación y excreción, y usos terapéuticos y de otra índole de los medicamentos.<sup>(1)</sup>

El objetivo primordial de la Farmacología es beneficiar al paciente y hacerla de un modo tan racional y estricto como el que suele seguirse para llegar a un buen diagnóstico. Eso sólo se consigue si previamente existe un profundo conocimiento de qué hacen los fármacos, cómo lo hacen en la situación patológica concreta del paciente, y qué problemas pueden plantear. Para ello es preciso programar la acción terapéutica con el mismo esfuerzo que se aplica para desarrollar el proceso diagnóstico. El desarrollo de la química, la fisiología, la bioquímica y la tecnología analítica ha permitido aislar productos enormemente activos de las fuentes naturales y, sobre todo, diseñar y sintetizar nuevos compuestos, analizar sus acciones y efectos a todos los niveles posibles de organización de la sustancia viva y conocer los procesos que siguen a su paso por el organismo. Esto ha significado una explosión en la producción de fármacos con gran actividad terapéutica, un cúmulo de información no siempre bien asimilable y, sobre todo, unas posibilidades de aplicación rigurosa, objetiva e individualizada a las características de cada paciente.<sup>(2)</sup>

### **3.1.1.1 Fármaco**

Fármaco es, en un sentido amplio, toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo. En sentido más restringido, y en el que se considerará en este trabajo, es toda sustancia química utilizada en el tratamiento, la curación, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado. <sup>(2)</sup>

### **3.1.2 Genética**

La Genética es el estudio de la herencia en todas sus manifestaciones, desde la distribución de los caracteres humanos en un árbol genealógico hasta la bioquímica del material genético, el ácido desoxirribonucleico, DNA. <sup>(3)</sup>

La Genética tiene una historia rica e incluye investigaciones en moléculas, células, organismos y poblaciones, utilizando muchos enfoques experimentales distintos. La información genética no sólo está jugando un papel importante en la evolución, sino que también su expresión influye en el funcionamiento de los individuos a todos los niveles. Por ello, la Genética unifica el estudio de la Biología y tiene un impacto profundo en la actividad humana. <sup>(4)</sup>

### **3.1.3 Genómica <sup>(5)</sup>**

La genómica se desarrolló en los últimos 10 años como consecuencia de los avances realizados en Biología Molecular e Informática, dos áreas de la ciencia que han tenido un desarrollo tecnológico enorme, generando una revolución en el conocimiento y en la comprensión de los procesos biológicos. El término fue acuñado en 1986 por Thomas Roderick para referirse a la subdisciplina de la genética que se ocupa del mapeo, secuenciación y análisis de las funciones de genomas completos.

Aparte de la caracterización molecular de genomas enteros, también aporta información acerca de la secuencia y de la función de cada sector del genoma en diferentes situaciones de desarrollo y bajo diferentes condiciones ambientales, así como de los mecanismos implicados en la regulación de la expresión e interacción génica. Para ello, las herramientas que se utilizan para el análisis individual de genes o pequeñas regiones cromosómicas, se aplican al análisis global de genomas completos, estudiando en conjunto los miles de genes, proteínas y metabolitos que constituyen un organismo, así como las complicadas redes de interacciones que operan entre ellos. La información generada es enorme y es clave para la identificación y el aislamiento de genes de interés y permitirá interpretar, en términos moleculares, los procesos biológicos. Para ayudar en este proceso han surgido poderosas herramientas bioinformáticas que permiten almacenar e interpretar esta información.

### **3.1.4 Farmacogenética** <sup>(6)</sup>

El estudio de las variaciones genéticamente determinadas en relación con la respuesta a los fármacos, es frecuentemente referido como Farmacogenética, éste es un campo relativamente nuevo en la investigación farmacológica, en donde uno de los principales desafíos de los farmacólogos es incrementar el conocimiento de las bases biológicas y moleculares de las variaciones individuales en la respuesta a los fármacos.

### **3.1.5 Farmacogenómica**

En su deducción más simple, la Farmacogenómica busca examinar y definir los efectos de moléculas pequeñas en los patrones de expresión de los genes exhibidos por células individuales, como componentes de complejos tejidos o de sistemas de órganos. Proporciona una nueva perspectiva en el camino en el cual los fármacos actúan y tiende un puente sobre los campos de la química y de la genómica medicinales. <sup>(7)</sup>

La Farmacogenómica puede tener un gran impacto en el descubrimiento de nuevos medicamentos incidiendo en diferentes áreas del proceso ya sea en la identificación de los compuestos químicos que pueden llegar a ser fármacos potenciales o en la modificación y adaptación de su estructura molecular asegurando la seguridad y eficacia clínica. <sup>(8)</sup>

## **3.2 Bases genéticas y farmacológicas**

### **3.2.1 Principios de la Herencia <sup>(4)</sup>**

Nunca podremos saber cuándo se reconoció el hecho de la herencia. Sin embargo, ciertos datos arqueológicos (arte primitivo, huesos y cráneos conservados, semillas desecadas, etc.) han proporcionado muchos datos. Tales datos apoyan que la domesticación exitosa de animales y el cultivo de vegetales ocurrió hace miles de años. Estos resultados describen la selección artificial de variantes genéticas de poblaciones.

Los datos prehistóricos sobre plantas cultivadas y animales domesticados demuestran que nuestros antecesores intentaron manipular con éxito la composición genética de especies útiles. No hay duda de que pronto aprendieron que los caracteres deseables e indeseables pasaban de una generación a otra y que podían seleccionar variedades más deseables de animales y vegetales. Parece que el conocimiento de la herencia existió desde tiempos prehistóricos. Aunque en tiempos prehistóricos se adelantaron pocas ideas, si es que las hubo, para explicar la herencia, en la edad de oro de la cultura griega se dedicó gran atención a este tema. Esto es particularmente evidente en los escritos de la escuela hipocrática de medicina (500-400 a.C.) y posteriormente del filósofo y naturalista Aristóteles (384-322 a.C.).

Estos filósofos antiguos se interesaron por comprender el origen de la *sustancia física*, la materia tangible que da lugar a un individuo y de la naturaleza de las fuerzas generadoras, aquella energía que dirige a la sustancia física al materializarse (desarrollarse) en un organismo adulto.

Aunque para los actuales genéticos, las ideas de Hipócrates y de Aristóteles pueden sonar ingenuas, deberíamos recordar que antes del inicio del siglo XIX no se habían observado todavía en los mamíferos ni los espermatozoides ni los óvulos, excepto en los humanos. Por ello, por derecho propio, las explicaciones de los filósofos griegos fueron notables para su tiempo y para los siglos venideros.

Durante los siguientes 1900 años (300 a.C.-1600 d.C.), los conocimientos teóricos de la genética no se ampliaron con nuevas ideas, pero persistió un gran interés en la genética aplicada. En la Edad Media, los naturalistas conocedores del impacto de la herencia en los organismos que estudiaban, trataron de reconciliar sus hallazgos con las creencias religiosas de la época. Todavía prevalecían las ideas de Hipócrates y de Aristóteles y, cuando se aplicaban a la especie humana, sin duda chocaban con algunas de las doctrinas religiosas de la época. Entre 1600 y 1900 se dieron grandes pasos en la biología experimental. El conocimiento que se obtuvo proporcionó ideas acerca de la base de la vida; aunque algunas ideas se conocen actualmente como incorrectas, las discusiones y debates que promovieron iniciaron los comienzos de la unidad de las explicaciones actuales.

Una idea imperante en el siglo XIX tuvo una influencia importante en el pensamiento científico: la fijeza de las especies. De acuerdo con esta doctrina, los vegetales y animales permanecieron sin cambio desde el momento de su aparición sobre la tierra. Adoptada especialmente por aquellos que se adherían a la creencia religiosa de la creación especial, esta doctrina fue popularizada por diversas personas, como el médico sueco y taxónomo vegetal Carolus Linnaeus (1707-1778).

La influencia de esta idea se ilustra al considerar el trabajo del botánico alemán Joseph Gottlieb Kolreuter (1733-1806), que realizó descubrimientos que tenían potencialmente un gran alcance. Trabajando con el tabaco, cruzó dos variedades y obtuvo una forma híbrida nueva, que luego reconvirtió en uno de los tipos paternos mediante repetidos retrocruzamientos. En otras experiencias de cruce,

utilizando claveles, observó con claridad la segregación de caracteres, que sería uno de los principios mendelianos de la genética. Estos resultados parecían contradecir la idea de que las especies no cambian con el tiempo. Debido a las creencias de Kolreuter, sobre la creación especial y la fijeza de las especies, quedó perplejo ante estos resultados y no supo reconocer el significado real de sus descubrimientos.

Al igual que Kolreuter, Karl Friedrich Gaertner (1772-1850) experimentó con guisantes obteniendo resultados similares a los que Mendel encontraría en 1865, aunque Gaertner no se centró en el análisis de caracteres concretos y también falló en captar el significado de su propio trabajo, lo que dio pauta para que viniera Mendel con sus trabajos a revolucionar el concepto de la herencia.

### **3.2.2 La genética mendeliana** <sup>(9)</sup>

La genética surge con los trabajos del monje austriaco Gregor Johann Mendel (1822-1884), quien pasó parte de su vida trabajando con chícharos en su jardín de la abadía de Brno. En esa época, hacia 1866, eran bien conocidos los trabajos del gran naturalista Charles Darwin, quien aportó a la biología la primera teoría que explica cómo han evolucionado los organismos vivos. La intención de Mendel era demostrar; en el terreno experimental, cuál era el origen de las especies, dilema que durante el siglo XIX atrajo la atención de muchos naturalistas del mundo. Sin embargo, Mendel no logró explicar el Origen de las especies con sus trabajos, pero sí logró generalizar algunos principios acerca de cómo se heredan los caracteres de los individuos de generación en generación.

A Mendel le gustaba mucho el trabajo experimental y las matemáticas, de este modo adoptó la idea de un método de análisis de poblaciones, en lugar de analizar a individuos particulares. Mendel seleccionó correctamente las plantas que habría de usar en sus experimentos. Esta selección le tomó dos años de cruzamientos controlados en las plantas de chícharos *Pisum sativum*, *Pisum quadratum* y *Pisum*



*umbellatum* (figura 1), las cuales cumplían con ciertas condiciones que las hacían más prácticas que otras: flor grande, de fecundación cruzada (es decir, que una planta es normalmente polinizada por otra), y fáciles de emascular (extraer los estambres que son las partes masculinas de la planta y que contienen los granos de polen o células germinales masculinas). Así, después de dos años de trabajos de selección, escogió solamente 22 variedades de chícharos.



Figura 1. *Pisum* spp.

Mendel pensaba, que con el control del tipo de cruza entre los diferentes individuos, se podría rastrear la herencia de ciertas características durante varias generaciones y, con esto, establecer los principios que explican su herencia o transmisión. Mendel eligió deliberadamente características simples con formas claramente perceptibles y no intermedias, por ejemplo, el tipo de la semilla era liso o rugoso, la planta tenía un tallo alto o enano, etc. Haciendo estas cruza durante varias generaciones Mendel pudo explicar la forma de transmisión de los caracteres. Mendel se dio cuenta de que al estudiar ciertas características como el color de la flor, el tamaño del tallo, el tipo de semilla o la forma y textura de ésta, las contribuciones paternas (del padre y de la madre) se expresaban con desigualdad. Si estos rasgos o características de cada planta se heredan como *elementos* o *partes*, entonces cada planta recibe un elemento de cada progenitor, uno del padre y otro de la madre. Esta herencia de partes significa que cada progenitor contribuye con un elemento, y por lo tanto que la cría tiene pares de elementos. A estos elementos Mendel los llamó *caracteres diferenciantes* porque, precisamente, diferenciaban a las plantas entre sí.

Una de las primeras observaciones de Mendel al hacer sus cruza entre plantas fue que diferían según el caracter; por ejemplo, al cruzar una planta de tallo alto con una de tallo corto, los hijos, es decir; la primera generación, presentaban una

de las dos características de los padres, y la otra aparentemente desaparecía. Al cruzar a estos hijos entre sí para obtener una segunda generación, Mendel notó que el carácter que había desaparecido reaparecía en una proporción constante: por cada tres plantas de tallo largo aparecía una con tallo corto (3:1). De aquí Mendel sugirió que aquel carácter que aparecía en la primera generación de forma uniforme *dominaba*, o era *dominante* sobre aquel que desaparecía en apariencia, y a este segundo carácter le denominó *recesivo*.

La primera generalización que obtuvo de sus datos (ahora conocida como la primera ley de Mendel) se refería a la separación o *segregación* de los elementos durante la formación de los gametos (que son las células germinales, óvulos y espermatozoides en los animales, y óvulo y polen en las plantas). Su segunda generalización (o segunda ley de Mendel) se refería a la herencia independientemente de los pares de elementos, es decir; el que una planta tenga el tallo largo o corto (un par de elementos) es independiente de si su semilla es lisa o rugosa (otro par de elementos), y a su vez, es independiente de si la flor es blanca o amarilla, etc.

A partir de estas leyes conocidas ahora como las leyes de Mendel, es que se construyó la genética moderna durante el siglo XX, ya que mientras Mendel vivió no fueron bien acogidas. Quien apoyó la idea de los postulados de Mendel, fueron tres investigadores: el holandés Hugo de Vries (1848-1935), el alemán Carl Correns (1864-1933) y el austríaco Eric Tschermak von Seysenegg (1871-1962), sólo Correns comprendió completamente el trabajo de Mendel y sus consecuencias. Tanto De Vries como Tschermak no entendían conceptos como dominancia y confundían las dos leyes de Mendel en una sola. Es entonces muy claro que el trabajo de Mendel no fue entendido ni en sus aspectos técnicos ni tampoco en su importancia. De hecho, el entendimiento de su relevancia vino antes de ser entendido técnicamente.

Una vez que este trabajo pasó inadvertido por la comunidad científica de su época, en 1900 aparecen publicados tres trabajos que de manera independiente hacen referencia a Mendel. Estos trabajos fueron de los investigadores ya mencionados, Hugo de Vries (1900), Tschermak (1900) y Correns (1900). De estos tres autores el más sobresaliente por su repercusión en las ciencias naturales fue Hugo de Vries, quien a pesar de haber redescubierto el trabajo mendeliano no pensaba que fueran válidos los principios que establecía. Así, podemos marcar a 1900 como el año del nacimiento de la genética, pues fue cuando se *redescubrieron* las leyes de Mendel, y se modificó, la manera de pensar y de experimentar de los científicos dedicados a los problemas de la herencia. Genetistas famosos como William Bateson (1861-1926) se darían a conocer por la introducción y defensa del mendelismo en Inglaterra. Bateson sería también el que acuñara el término de *genética* en 1906.

### **3.2.3 Teoría cromosómica de la herencia <sup>(9)</sup>**

Durante los años siguientes a los que Mendel anunció sus leyes no se conocía lo suficiente del comportamiento de los cromosomas como para establecer una relación entre éstos y las leyes de Mendel e interpretarlas en términos de las divisiones celulares que tienen lugar en el desarrollo de las células que forman los gametos (meiosis).

Hacia finales del siglo XIX se había logrado estudiar los cambios que ocurren en la meiosis y su posible relación con la herencia; en particular se destacan los trabajos de Augusto Weismann, pues aunque resultaron equivocados a este respecto, señalaron la importancia de relacionar a los cromosomas con la herencia de los caracteres. Fue después de la revalorización de las leyes de Mendel, que en 1903 Sutton logra aplicar la primera y la segunda leyes de Mendel al comportamiento de los cromosomas durante la meiosis.

Si los cromosomas son los portadores de los elementos hereditarios o genes, entonces podemos suponer que cuando los cromosomas se separan, llevando a los genes consigo, cada elemento del par pasa a células diferentes, y que, por lo tanto, cada célula lleve sólo un elemento del par; el de la madre o el del padre. Este comportamiento satisface la primera ley de Mendel.

Ahora, si tenemos dos factores o genes y uno se encuentra en un par de cromosomas (digamos, el gene que determina si la semilla es lisa o rugosa), mientras que otro factor (digamos, el gene que determina si el tallo es largo o corto) se halla en otro par de cromosomas, y durante la división celular meiótica éstos se separan azarosamente, es decir; independientemente uno del otro, entonces la distribución de estos cromosomas y sus posteriores combinaciones debidas a la casualidad de la fertilización nos explican la segunda ley de Mendel, y así, el hecho de que una planta tenga la semilla lisa o rugosa será independiente del hecho de si su tallo es largo o corto.

Gracias al redescubrimiento de estas leyes y su aplicabilidad para tratar los problemas de la herencia se comienza a desarrollar la genética moderna. Del establecimiento de líneas de investigación que utilizaban las leyes de Mendel y partían de la concepción de la herencia de partes es que se pudo demostrar que este tipo de herencia, la mendeliana, era universal. Se explicarán brevemente las tres líneas de investigación más importantes por las consecuencias de sus descubrimientos.

La primera la propuso Johanssen, botánico danés. Según él, al tomar una semilla de *Phaseolus vulgaris* (el frijol), ya fuera gorda o flaca, y hacerla germinar; entre sus descendientes encontraríamos semillas de todos los tipos, no sólo del tipo de la semilla original. (Fue Johanssen quien en 1909 acuñaría los términos de *gene*, *genotipo* y *fenotipo*. Este último se refiere a las características que nosotros vemos, como pueden ser formas, texturas, colores, etc., mientras que el genotipo se refiere a lo que no podemos ver directamente sino sólo a través de técnicas

más complejas que es la suma o el conjunto de todos los genes, o sea el genotipo.)

El segundo descubrimiento notable lo realizaron los botánicos E. M. East, inglés y H. Nilsson-Ehle, sueco. Admiten que ciertos rasgos hereditarios no discretos, sino cuantitativos, seguían estrictamente las leyes de Mendel; por ejemplo, el color rojizo del pericarpio (la envoltura) de la semilla del maíz se debía a la colaboración de más de un factor o gene. Fue así como se estableció la posibilidad de que más de un gene interviniera en la formación de un carácter determinado.

Sin lugar a dudas, la tercera línea de investigación fue la que más dividendos dejó a la naciente ciencia de la genética, tanto por sus descubrimientos como por la introducción de técnicas novedosas. Estas no sólo revolucionaron el modo de tratar los problemas de la herencia, sino que establecieron una nueva metodología experimental y una serie de principios fundamentales que permitieron resolver algunos de los enigmas que ya habían sido planteados anteriormente, lo cual significó un gran avance. Nos referimos a la *escuela morganiana*.

El nombre (*escuela morganiana*) se debe a que fue fundada por Thomas Hunt Morgan, quienes trabajaron con la conocida mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Thomas Hunt Morgan (1866-1945) empezó a trabajar en el campo experimental hacia 1908 cuando, impresionado por los trabajos de botánicos famosos como Hugo de Vries (quien había propuesto la teoría de la mutación como alternativa a la selección natural de Darwin a principios de siglo), quiso repetir sus experimentos en el reino animal y demostrar que los cambios drásticos en los organismos pueden hacer grandes modificaciones en las especies. Fue de esta forma como Morgan se decidió a trabajar con la mosca de la fruta la *Drosophila melanogaster*, que le permitió observar los cambios generacionales mucho más rápidamente y de manera más sencilla. Esta decisión también le simplificó su presupuesto: estas moscas se pueden cultivar en frascos de vidrio y añadirles simplemente trozos de plátano.

Morgan era la cabeza de un grupo de biología experimental del Departamento de Zoología de la Universidad de Columbia, N.Y. Sus estudiantes, Alfred Henry Sturtevant (1891-1970), Herman Joseph Muller (1890-1967) y Calvin Blackman Bridges (1889-1938), eran investigadores jóvenes que, bajo la tutela de Morgan, hacían su trabajo de tesis doctoral. En 1915 este grupo publicó un libro, llamado *El mecanismo de la herencia mendeliana* en donde exponen el resultado de sus investigaciones.

Esta escuela pudo establecer que los factores elementales de los que Mendel hablaba —genes— formaban parte de los cromosomas —bastoncillos localizados en el núcleo de las células— y que, por lo tanto, los genes podían ser tratados como puntos específicos a lo largo de los cromosomas, y así saber; por ejemplo, su localización dentro de ellos. A esta teoría se le conoce como la teoría cromosómica de la herencia, y gracias a su establecimiento Morgan recibiría el Premio Nobel en fisiología y medicina en 1933.

### **3.2.4 Biología Molecular** <sup>(9)</sup>

Hasta 1945 el gene era considerado como la unidad fundamental de la herencia, pero poco se sabía acerca de cómo funcionaba y cuál era su estructura. Los genes sólo podían identificarse por mutaciones que produjeran aberraciones fenotípicas, es decir; visibles. Estas aberraciones variaban desde alteraciones simples, hasta cambios morfológicos drásticos.

A principios de siglo se llevaron a cabo muchos trabajos sobre los errores de nacimiento, como el albinismo, la alcaptonuria, (errores que se deben a la ausencia de ciertas enzimas) y algunos trabajos sobre la pigmentación en las plantas y los animales que permitieron comenzar un estudio sistemático que relacionara a los factores hereditarios o genes, con las enzimas.

Fue en 1908 que A.E. Garrod publicó su libro *Inborn Errors of Metabolism* (Errores congénitos del metabolismo), en donde exponía sus observaciones de los errores o defectos metabólicos, como aquellos trastornos de los procesos bioquímicos en el hombre estableciendo los cimientos de la relación entre la bioquímica y la genética.

Dos bioquímicos, George W. Beadle y Edward L. Tatum establecieron en 1941 la relación entre los genes y las enzimas trabajando con el hongo del pan *Neurospora crassa*. Sometiendo a radiación a las esporas de *Neurospora crassa* produjeron mutantes que al ser analizados resultaron anormales. Esto es, aquellas cepas que no crecieran en un medio normal carecían de alguna enzima que impedía sintetizar el alimento. Si el producto común no podía obtenerse, entonces la ruta metabólica normal estaría siendo bloqueada en algún punto crítico.

Con estos estudios establecieron que los genes producen enzimas (proteínas) que actúan directa o indirectamente en la cadena metabólica en la síntesis de proteínas en *Neurospora*. Cada paso metabólico es catalizado por una enzima particular. Si se produce un error en la cadena de síntesis, la vitamina o enzima no se produce. Si existe una mutación que afecta a un gene en la cadena de síntesis, ésta se bloquea y el resultado es la ausencia de la vitamina deseada. De tal forma, Beadle y Tatum pudieron afirmar que las mutaciones en los genes producen su inactivación o no funcionamiento, y por primera vez se relacionó la actividad bioquímica de un gene con su estructura molecular. Acuñaron la ya famosa frase *un gene, una enzima*, que se refiere al hecho de que se requiere la acción de un gene para producir una enzima.

El año de 1941 había marcado un progreso en el conocimiento de los cromosomas como base de la genética gracias al florecimiento de la citología. Así, se conoció más acerca de la base fisicoquímica de los genes y su integridad como partículas o unidades *discretas*. En 1943 Salvador Luria trabajó con bacterias y diseñó valiosos experimentos que demostraron que ellas mutan en la misma forma

que los organismos superiores y que sus adaptaciones son el resultado de la evolución. Por lo tanto, su aparato genético, aunque pequeño, es semejante al de los demás organismos conocidos. El siguiente interrogante fue saber qué era el material genético y cuál era su estructura.

La idea tradicional acerca de los genes era que éstos eran la unidad de función, de mutación y de recombinación. Sin embargo, análisis más detallados demostraron que se podía dividir en tres unidades distintas. Seymour Benzer, un físico italiano que trabajaba con fagos, introdujo el término de *cistrón* para definir a las unidades genéticas funcionales, es decir; la unidad mínima que contiene la información para la producción de una proteína, mientras que las otras dos unidades, el mutón (unidad de mutación), y el recón (unidad de recombinación) no necesariamente son equiparables a un gene.

Demostrada la estructura fina del gene y poniendo al mismo nivel al cistrón y al gene mendeliano, quedaban por contestar las preguntas de qué es el material genético, de qué elementos químicos está compuesto y cómo se duplica para ser transmitido de células madres a células hijas.

### **3.2.5 El DNA: La molécula de la herencia <sup>(9)</sup>**

Curiosamente, el DNA, ácido desoxirribonucleico, fue descubierto en 1869 por el químico suizo Friedrich Miescher. Notó, que existían algunos elementos que contenían fósforo que no lograban ser digeridos por una enzima denominada pepsina. A principios del siglo XX, en 1914, Robert Fuelgen inventó una técnica nueva de tinción del DNA conocida como tinción de Fuelgen. Gracias a esta nueva técnica logró visualizarse el material contenido en el núcleo y medir de una manera aproximada la cantidad de DNA presente, dependiendo de la intensidad del color. Esto llevó al descubrimiento de que todos los núcleos de las células de un mismo individuo tienen la misma cantidad de DNA, a excepción de los gametos



(óvulos o espermatozoides), cuya coloración era aproximadamente la mitad de la intensidad más alta.

Gracias a las investigaciones con bacterias que realizaron C.T. Avery, C.M. McLeod y M.J. McCarty en 1944 se pudo comprobar que el ácido desoxirribonucleico o DNA es la molécula portadora de la información genética, aunque en el caso de ciertos tipos de virus es otro ácido nucleico, el RNA (ácido ribonucleico).

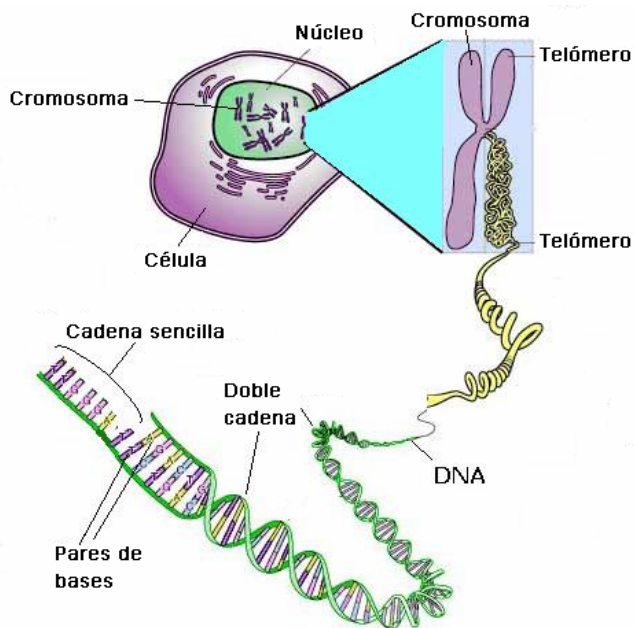
Ya hacia 1920 se sabía que el DNA contenía cuatro bases nitrogenadas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). En 1948 Erwin Chargaff y Hotchings, al aplicar una técnica novedosa llamada cromatografía en papel, la cual permitía la separación y estimación cuantitativa de los constituyentes del DNA, mostraron que estas cuatro bases no necesariamente se encontraban en iguales proporciones dentro de la macromolécula. Sin embargo, haciendo un análisis entre el número total de pirimidinas (G-C) y de las purinas (A-T), Chargaff encontró lo que se denominó la regla de equivalencia, según la cual el número total de unas era igual al de las otras,  $A=T$  y  $G=C$ .

Sin embargo, este descubrimiento no fue suficiente para dilucidar la estructura del DNA. Fue gracias a la aplicación de la cristalografía de rayos X al estudio de las moléculas biológicas que se pudo extraer la estructura tridimensional del DNA.

Muchos intentos fueron hechos a partir de los estudios de W. T. Astbury, quien fuera un pionero en el estudio de las proteínas por medio del método de la cristalografía de rayos X. Astbury propuso en 1945, por ejemplo, que el DNA estaba constituido de una columna de nucleótidos apilados en paralelo, uno encima del otro, situados cada 3.4 Å a lo largo del eje de la molécula. Estos resultados abrieron el camino para que tres grupos de investigadores retomaran el análisis del DNA con este método y lograran después de 1950 la dilucidación de su estructura tridimensional.

El primer grupo, el de Linus Pauling y colaboradores, postuló una estructura de triple hélice, sostenida por enlaces de hidrógeno. El segundo grupo, el de Maurice Wilkins y Rosalind Franklyn, obtuvo, a través de preparaciones de fibras de DNA, fotografías por difracción de rayos X que mostraban que la distancia entre los nucleótidos predicha por Atsbury era correcta. James D. Watson y Francis Crick, del tercer grupo, dedujeron el modelo de la estructura tridimensional del DNA. Este modelo postulaba que el DNA era una cadena de polinucleótidos con una forma de hélice regular de doble cadena, con diámetro aproximado de 20 Å, la cual da una vuelta completa cada 34 Å, existiendo 10 nucleótidos por vuelta (ya que la distancia entre ellos es de 3.4 Å). Las dos cadenas se enroscan hacia la derecha y son antiparalelas, es decir; tienen direcciones opuestas. Los anillos de las purinas y las pirimidinas se apilaban como planos perpendiculares al eje principal de la molécula; el plano de la desoxirribosa forma el esqueleto de la cadena con su fosfato esterificado, paralelo al eje principal y por lo tanto perpendicular al plano de los anillos de las bases. Las bases se orientan hacia el interior de la cadena y en cada residuo las dos cadenas polinucleotídicas son mantenidas juntas por la formación de enlaces de hidrógeno entre una purina de una cadena y una pirimidina de la otra.

Opuesta a cada adenina (A) de una cadena existe una timidina en la otra y esta misma relación de complementariedad existe entre la citosina y la guanina. La consecuencia principal de esta complementación entre las bases de ambas cadenas condujo a la resolución de la duplicación o replicación del DNA. Si las dos cadenas eran complementarias, esto suponía que la replicación podía efectuarse si al separarse (por el rompimiento de los puentes de hidrógeno) las dos cadenas cada una sirviera de molde para formar su propia cadena complementaria. Al terminarse la formación de ambas cadenas complementarias tendríamos dos cadenas de DNA con la misma información y secuencia de bases que la molécula materna (Figura 2).



**Figura 2.** Molécula de DNA

Para Watson y Crick, este modelo de la doble hélice representaba algunos avances para el entendimiento de la replicación del DNA: una de las principales funciones del material genético. Gracias a estos trabajos, Watson, Crick y Wilkins recibieron el Premio Nobel en 1962.

Una vez que se propuso el modelo de la doble hélice había que encontrar cómo se traduce la información contenida en ella a

proteínas. Este gran descubrimiento lo hizo el mismo Francis Crick y sus colaboradores en 1961 trabajando con la región rII del bacteriófago T4. El resultado de estos trabajos designado como el código genético que indica la forma en la que es traducido el alfabeto del DNA (formado por la combinación de cuatro bases) al alfabeto de las proteínas (formado por la combinación de 20 aminoácidos).

Desde que fueron hechos estos descubrimientos se han desarrollado nuevas técnicas y se han propuesto hipótesis cada vez más ambiciosas para conocer; dilucidar y manipular el DNA de los diferentes organismos. Se ha logrado conocer más de cerca cuál es la estructura de un gene, cuánto mide en términos de pares de bases, cómo se lleva a cabo la síntesis de proteínas y se empieza a entender algo acerca de la regulación génica. Es así como nace la nueva ciencia denominada Genómica, en un esfuerzo por aplicar los conocimientos extraídos del DNA.

---

---

### 3.2.6 Genómica

La genómica se divide en dos grandes áreas:

- Ⓢ Genómica estructural, que se ocupa de la caracterización física de genomas enteros.
  
- Ⓢ Genómica funcional, que caracteriza el transcriptoma, que está constituido por el conjunto completo de transcriptos, producidos por un organismo, el proteoma o conjunto de proteínas codificadas por un genoma y el metaboloma o conjunto total de metabolitos de una célula, consecuencia de la función de los RNA y proteínas.

El objetivo de la genómica es la dilucidación completa y exacta de la secuencia de DNA de un genoma haploide representativo de una especie. Cuando esta secuencia se conoce, abre la puerta a numerosas posibilidades. Por análisis computacional de la misma y utilizando principios conocidos de genética y el análisis molecular de los transcriptos y proteínas es posible:

- \* Comparar secuencias similares presentes en diferentes entidades biológicas y comprender el papel de dichas secuencias.
  
- \* Realizar predicciones acerca de todas las proteínas codificadas por una especie.
  
- \* Establecer las variaciones genéticas entre distintas poblaciones de una misma especie.
  
- \* Comparar secuencias de diferentes especies y entender procesos evolutivos.

Esto ha dado origen a la genómica comparativa y ha demostrado que existe considerable sintenia, es decir, una localización conservada de genes en posiciones equivalentes en especies relacionadas. También ha sido una excelente herramienta para identificar motivos de secuencia altamente conservados y, por lo tanto, funcionalmente importantes en regiones codificantes y no codificantes del genoma. <sup>(5)</sup>

Pero ya se sabe que la longitud de cada cromosoma es realmente gigantesca. Llegar a conocer la secuencia completa de siquiera uno de ellos resulta una labor titánica. El más pequeño de los cromosomas humanos, el *cromosoma Y* está constituido por una hebra de alrededor de 60 millones de bases. Reconociendo lo formidable de la tarea de secuenciar todo el genoma, el progreso del conocimiento en lo que se refiere a secuencias de genes humanos fue desarrollado de manera independiente por grupos de investigación interesados en genes específicos. Esto es, hasta 1986, que se empezó a gestar una iniciativa para lanzar un gigantesco proyecto internacional que lograra descifrar toda la secuencia de los cromosomas humanos en un plazo razonable.

Así nació el Proyecto Genoma Humano organizado por consorcios internacionales en los que participan laboratorios de muchos países. El proyecto genoma tiene el propósito de completar la secuencia del DNA humano, lo que va a permitir un total de información genética y a través de la misma obtener un mapa de las enfermedades génicas.

Al término de la secuenciación total del genoma humano en el año 2001, se puede decir que se ha llegado al “fin del principio”: ya se dispone de casi toda la base de datos necesaria para iniciar la segunda fase de estudio que ya algunos denominan el Proyecto Proteoma, indicando que se trata de identificar las proteínas que los genes secuenciados codifican, analizando sus funciones e interacciones. La Genómica entrega el testigo a la Proteómica. De esta manera, el

Proyecto Genoma Humano abre las puertas a una nueva Medicina –la Medicina Genómica, que incluye la Farmacogenómica y la Farmacogenética–. <sup>(8)</sup>

Sin duda, se dará un gran paso y un nuevo enfoque a la ciencia de la Farmacología, la cual presenta una serie de retos que no ha sido posible atacarlos por sí sola; así la Genómica ayudará a catalogar las variaciones genéticas entre individuos que influyen en la respuesta del organismo hacia un fármaco, ayudará a identificar aquellos cambios que conducen a enfermedades genéticas, investigará nuevas terapias, tratará de reducir los efectos adversos y toxicidad de los fármacos y establecerá la resistencia o susceptibilidad a diferentes enfermedades, hechos que han de ser de gran beneficio para la Humanidad.

### **3.3 Aplicación clínica y participación del QFB**

Debido a que la Farmacogenética y la Farmacogenómica son dos disciplinas que han tenido un gran auge en los últimos años y con un futuro demasiado prometedor, es necesaria la participación de diversos sectores dedicados al quehacer científico para que de forma conjunta establezcan una base importante de infraestructura y conocimientos sobre la cual desarrollar los proyectos que surjan a lo largo de la investigación en estas ciencias, traduciendo cada vez más estos esfuerzos en posibilidades para el tratamiento, el diagnóstico, el control y hasta la prevención de las enfermedades sobre las que se trabaje.

La Farmacogenética y la Farmacogenómica prometen un nuevo concepto en cuanto a diagnóstico, terapéutica y prevención por medio del desarrollo de productos y servicios en estas áreas, por tal motivo se necesita de profesionistas con un amplio conocimiento en las ciencias relacionadas con la salud tales como Genética Humana, Bioquímica Estructural, Biología Molecular, Microbiología, Inmunología, Biotecnología, Medicina, Farmacia, etc.; por ello el Q.F.B. juega un papel fundamental en estos temas ya que debe tener una preparación acorde a las ciencias anteriores para poder aprovechar los conocimientos y tecnologías con

los que se desarrollen la Farmacogenética y la Farmacogenómica para que a mediano y largo plazo tengan la capacidad de aplicar los conocimientos que deriven en un beneficio para la población.

A pesar de que se han dado los primeros pasos en estas disciplinas, ya se tiene una propuesta muy clara de qué es lo que se quiere hacer y qué enfermedades pueden atacarse por medio de la Farmacogenética y la Farmacogenómica, para lo cual se espera que el Q.F.B. se promueva ampliamente dentro de ellas, por medio de la investigación, la difusión, el diagnóstico o el tratamiento de estas enfermedades empleando estas disciplinas científicas. A continuación se describirán de manera breve estas enfermedades a tratar, poniendo especial énfasis en las posibles causas genéticas o ambientales para después señalar las alternativas que se están desarrollando a través de la Farmacogenética y la Farmacogenómica y analizar la viabilidad que tendrán en un futuro estas nuevas terapias y fármacos.

### **3.3.1 Artritis reumatoide** <sup>(10)</sup>

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica, destructiva del tejido conjuntivo, que afecta sobre todo a la membrana sinovial y que puede provocar la destrucción erosiva de la articulación.

Se ha demostrado la asociación con la HLA-DR4 (*Human Leukocyte Antigen*), siendo menos clara la relación con DRw1D y DR1, que tienen una secuencia casi idéntica de aminoácidos en su lugar de unión del péptido antigénico. Se cree que los alelos de HLA deben tener importancia en la presentación de determinados antígenos. Las causas desencadenantes incluyen sobre todo las infecciones (VEB, parvovirus, rubéola, retrovirus, micoplasma, clostridios, *Proteus*).

La enfermedad se produce por inmunidad mediada por células y por anticuerpos. En la membrana sinovial inflamada se encuentran linfocitos T

colaboradores CD4<sup>+</sup>, macrófagos y linfocitos B activados (en parte formando folículos). Las citocinas secretadas por estas células (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , interferón- $\alpha$ ) inducen en las células sinoviales de tipo A residentes (parecidas a los macrófagos) la síntesis de enzimas hidrolíticas, como colagenasa y también inducen la proliferación de las células sinoviales de tipo B (parecidas a los fibroblastos). Estos fenómenos culminan en la formación del *pannus* con un crecimiento destructivo local. Como consecuencia, aumenta la liberación de proteoglucanos, de enzimas proteolíticas leucocitarias (elastasa, catepsina G, proteinasa 3) y de radicales libres del oxígeno, que estimulan la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.

Los síntomas de la inflamación articular se deben a las citocinas, prostaglandinas y leucotrienos producidos localmente y las alteraciones articulares se deben a las enzimas proteolíticas y al crecimiento destructivo del *pannus*. Las complicaciones sistémicas, como la vasculitis o la afectación pulmonar, parecen mediadas por inmunocomplejos.

### 3.3.2 Asma <sup>(11)</sup>

El asma se define como: “Enfermedad respiratoria crónica caracterizada por la inflamación de las vías aéreas, hiperrespuesta frente a una amplia variedad de estímulos y obstrucción bronquial reversible. Existen diferentes mecanismos causantes de asma, pero resulta difícil encuadrar a esta enfermedad específicamente en uno de ellos ya que en su mayoría los pacientes suelen presentar una etiología mixta. Se pueden describir 3 mecanismos:

- ✿ Hipersensibilidad inmediata dependiente de IgE Tipo I. Momento después de la exposición al alérgeno, la unión de éste con la célula presentadora de antígenos, produce el proceso de inflamación y broncoconstricción.



- ✿ Mecanismo independiente de IgE. La activación de leucocitos provoca un aumento de leucotrienos, factor activador plaquetario, prostaglandinas y tromboxanos dando lugar a constricción del músculo liso bronquial.
- ✿ Mecanismo neuronal. El nervio vago puede ser estimulado a través de receptores sensitivos de las vías aéreas ante estímulos inespecíficos (frío, polvo...).

En resumen, se podría clasificar el asma según el mecanismo, como alérgico o extrínseco (relacionado con IgE) e idiosincrásico o intrínseco (no relacionado con IgE).

#### 1. Factores predisponentes

- ✓ Atopia. Mayor factor de riesgo incrementándolo de 10-20 veces. Es la predisposición a producir IgE tras la exposición a alergenos.
- ✓ Género. En menores de 14 años prevalece el sexo masculino y en la edad adulta el femenino.
- ✓ Herencia. Clara predisposición genética. Antecedentes familiares de atopia y asma.
- ✓ Edad. Más incidencia en niños prematuros. Se han relacionado ciertas infecciones respiratorias en la infancia con el posterior desarrollo del asma

#### 2. Factores desencadenantes

- ✓ Neumoalergenos. Son los más frecuentes. Los más importantes son: polen (gramíneas, olivo, parietaria,...), ácaros del polvo, epitelio de animales (gato, perro, caballo,...), hongos.
- ✓ Tabaquismo. Aumenta la reactividad de las vías aéreas. El riesgo de presentar asma se incrementa en hijos de madres fumadoras.
- ✓ Fármacos desencadenantes de episodios agudos. Destacan los inhibidores de la ciclooxigenasa (AAS y otros AINES) y los  $\beta$ -oxigenasa bloqueantes incluso en colirios.

- ✓ Ejercicio físico. Niños y adultos jóvenes.
- ✓ Asma ocupacional. Enfermedad profesional por productos inhalados, tras exposición prolongada.
- ✓ Otros. Contaminación ambiental (azufre y ozono), estrés, humedad y frío, reflujo gastroesofágico, agentes colorantes y conservadores de alimentos y bebidas.

### 3.3.3 Cáncer <sup>(12)</sup>

El término cáncer se refiere a la enfermedad caracterizada por la existencia de una proliferación anormal, excesiva y descoordinada de las células de un tejido que se hace autónomo respecto a los estímulos reguladores normales. Las células se vuelven, hasta cierto punto, independientes del mecanismo del huésped que controla el crecimiento en condiciones normales. Su capacidad para invadir órganos y tejidos y diseminarse a distancia, le confiere las características de malignidad a esta proliferación. Dada su diversidad y complejidad, no tiene un tratamiento único ni se puede atribuir a un sólo agente etiológico.

El cáncer es un problema sanitario de primer orden. La incidencia de tumores malignos (en conjunto), se ha estabilizado en los últimos años, tras un importante incremento en las décadas previas. A pesar de ello la tendencia es muy variable según localización y sexo.

En los varones los 3 tumores con mayor incidencia son próstata, pulmón y colorrectal. Comparando las estimaciones para el año 2002 y 2003 en EEUU, se observa un ligero aumento del cáncer de próstata y una tendencia a la estabilidad del cáncer de pulmón y colorrectal. De estos los que producen mayor mortalidad son: pulmón, próstata y colorrectal. En las mujeres el cáncer de mayor incidencia son: mama, pulmón y colorrectal. En cuanto a la tendencia de la estimación, 2002 y 2003 se ha encontrado un ligero aumento de cáncer de mama y colorrectal y una

estabilización en el de pulmón. Los que producen mayor mortalidad son: pulmón, mama y colorrectal.

## **Factores de riesgo** <sup>(12)</sup>

### **Endógenos**

*Edad:* si es avanzada es, probablemente, el factor de riesgo más significativo para el desarrollo del cáncer. La incidencia más alta en este grupo de edad puede reflejar una acumulación de alteraciones en el DNA o de células mutadas a lo largo de la vida, lo que causa transformación celular y neoplasia. El organismo ya no es capaz de reparar estas mutaciones como sucede en los primeros años.

*Predisposición genética:* los oncogenes son los principales factores intrínsecos que se relacionan con la carcinogenia. Los proto-oncogenes (precursores de los oncogenes), pasan de una generación a otra, sin embargo, el desarrollo del cáncer depende de la presencia de más de uno de estos genes. Para que se desarrolle el cáncer, es necesario que los proto-oncogenes estén dañados o alterados para permitir la expresión del oncogen. Se ha visto una mayor incidencia entre el cáncer de mama, leucemias, próstata, colon, pulmón, cérvix, anogenital y Hodgkin.

*Factores virales y bacterianos:* se han detectado múltiples virus que juegan un papel carcinogénico, se estima que entre el 10% y el 15% de cáncer está desarrollado con etiología viral. Se ha visto una mayor incidencia con el cáncer hepatobiliar, tumores de mama, aparato digestivo MALT y sarcoma de Kaposi.

*Raza:* la incidencia de cáncer varía entre las razas. Se ha visto una mayor incidencia entre cáncer de pulmón, próstata, colon, recto, cuello uterino y esófago entre la población de raza negra. Sin embargo, cuando se evalúan los riesgos para el desarrollo del cáncer se debe considerar que este comportamiento está

relacionado con la cultura, el grupo étnico, localización geográfica, la dieta y factores socioeconómicos.

*Sistema inmunitario:* la función del sistema inmunitario es proteger al organismo de los factores y de las células no propias. Cuando se producen alteraciones del sistema inmunitario, la predisposición de desarrollar un cáncer aumenta. Existe una mayor incidencia entre las leucemias y los linfomas.

*Factores hormonales:* la proliferación tumoral aumenta con las alteraciones del equilibrio hormonal. Existe una mayor incidencia entre el cáncer de próstata, mama, endometrio y ovario.

*Control emocional:* en la última década se está intentando establecer la asociación entre el tipo de personalidad y la adaptación al estrés con el aumento de desarrollar determinados tipos de cánceres. El control de la ira, ansiedad y control emocional en general no están convincentemente relacionados, con la incidencia de cáncer y mortalidad.

### **Exógenos** <sup>(12)</sup>

Se ha calculado que más del 80% de los casos de cánceres pueden ser el resultado de los factores exógenos o ambientales.

*Alimentación:* actualmente, no se puede establecer una asociación con consistencia y coherencia del papel que desempeña la alimentación en la etiología de cáncer en el hombre. Hasta ahora hay una serie de alimentos a la espera de estudios definitivos que parece que pueden proteger frente al cáncer (fibra vegetal, frutas y verduras frescas, vitaminas A, E, B1 y C, selenio y zinc) y otros que, por el contrario, se asocian con un mayor riesgo (grasas saturadas de origen animal, ahumados, salados y hierro). Se ha visto que la alimentación afecta en mayor o menor intensidad a todos los cánceres aumentando su incidencia en el de mama, próstata y colon.

*Ocupación:* se estima que la exposición ocupacional, la contaminación medioambiental y las radiaciones causan el 10% de todos los cánceres en seres humanos. La superficie del cuerpo está en contacto con el agente cancerígeno y es la que presenta el mayor riesgo de sufrir cáncer. La mayor incidencia se ha encontrado con el cáncer de pulmón.

*Carcinógenos químicos:* la lista de agentes químicos que se sabe que son carcinógenos para los seres humanos, incluye actualmente a más de 20 compuestos químicos industriales tanto orgánicos e inorgánicos, medicamentos y otros productos de uso diario que producen una modificación en la estructura del DNA, en sitios distales a la exposición.

*Radiación:* la radiación incluso en dosis bajas afecta a las células. Algunos efectos son temporales e irreparables en tanto que otros son irreversibles y pueden ser mortales para la célula afectada. Los dos tipos de radiación que se desarrollan con la carcinogénea son la ionizante y ultravioleta. Ambos producen mutación en los genes y daño cromosómico.

### **3.3.4 Déficit de atención – hiperactividad**

La hiperactividad con déficit de atención (TDAH) es un síndrome que suele aparecer en la edad infantil, caracterizado por gran nerviosismo motórico (azogue), que vuelve al niño incapaz de estarse quieto: cambia de ocupación constantemente, muestra una gran impulsividad y, quizá como consecuencia de lo anterior o como algo añadido, padece una grave pérdida en su capacidad para fijar la atención y, sobre todo, para mantenerla. Esta conducta crea problemas de convivencia familiar y escolar, así como problemas de aprendizaje y aprovechamiento escolar. Es importante, sin embargo, no achacar a este cuadro situaciones que son estrictamente etapas evolutivas propias del desarrollo y que, si el desarrollo es lento, como ocurre en la deficiencia mental, pueden prolongarse más de lo habitual.

La hipótesis biológica más razonable que explica este cuadro es la existencia de una deficiencia conjunta en los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos centrales que proyectan a la corteza cerebral y a núcleos subcorticales, e intervienen en el mantenimiento de la atención y de la correcta actividad motora. La disposición horizontal de sus arborizaciones monoaminérgicas en las capas corticales, tanto de la corteza prefrontal y corteza cingulada, como en áreas parietales de asociación, que son las áreas directamente más implicadas en los fenómenos de atención, permite que operen de forma moduladora sobre la actividad de los circuitos córtico-estrió-tálamo-corticales. Estudios funcionales de neuroimagen realizados en personas con hiperactividad y déficit de atención confirman la existencia de cierto grado de hipofunción de esas áreas corticales. <sup>(2)</sup>

La hiperactividad con déficit de atención es uno de los problemas de salud mental más frecuente en la población pediátrica, se estima su prevalencia en la población abierta entre el 3% y el 4%, la más elevada corresponde al grupo de niños entre los 6 y los 9 años que es del 8%; la prevalencia en la población adolescente clínica del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente (INPRF) es del 40%. En los Estados Unidos de América (EUA) se ha comprobado que el 20% de los niños, hospitalizados en una unidad psiquiátrica y el 44% de los niños que reciben educación especial cursan con TDAH. En la población abierta la proporción niño-niña es de 3-1. La importancia de estudiar la morbilidad, es decir, la presencia de más de un diagnóstico, en el TDAH, puede permitir entender mejor las características clínicas del padecimiento, su evolución, y las opciones terapéuticas para el mismo. <sup>(13)</sup>

### **3.3.5 Depresión**

La depresión es una enfermedad mental cuya prevalencia se estima entre el 3 y el 15 % y cuya morbilidad a lo largo de la vida puede llegar a ser del 10 %. En la depresión predominan una serie de síntomas, como pérdida de interés por las actividades usuales, fatiga, sentimientos de inutilidad, falta de concentración,

deseos de muerte, pérdida de apetito o de peso, insomnio, agitación o retraso psicomotor, etc., acompañados de somatizaciones más o menos pronunciadas. Toda o parte de esta sintomatología depresiva forma parte, evidentemente, de manera más o menos intensa, de las fluctuaciones de humor propias de cualquier individuo. Sin embargo, cuando varios de estos síntomas se mantienen presentes de forma constante, la depresión debe ser tratada. El aumento de pacientes con depresión es continuo de varios años a esta parte, aunque no parece fácil delimitar con rigor si realmente van aumentando estos trastornos o se van diagnosticando cada vez más. En general, se estima que cerca del 90 % de los pacientes depresivos jamás son vistos por un médico y por consiguiente no pueden ser diagnosticados y tratados.

Los trastornos depresivos son muy heterogéneos y su clasificación no es fácil. Se continúan utilizando las divisiones dicotómicas de depresión *reactiva* o *endógena* según se puedan identificar o no, respectivamente, las causas que han desencadenado la depresión. La división entre depresión *neurótica* o *psicótica* hace referencia, en el segundo caso, más que a la aparición de delirios o alucinaciones, al grado de gravedad e incapacitación que produce un cuadro depresivo concreto. La alternativa *primaria/secundaria* se refiere a la existencia de causas somáticas desencadenantes o no. Se distingue entre depresión *unipolar* o *bipolar* según exista sólo un síndrome depresivo o se alterne éste con fases de exaltación (manía o hipomanía).<sup>(2)</sup>

El Trastorno Bipolar, se apoya en la dualidad: Amor y Apatía. Examinando los síntomas clínicos encontraremos: En un episodio maníaco, el síntoma cardinal es una hipertimia del Amor en el que el sujeto se siente muy alegre, valeroso y poderoso, de manera contagiosa, pero si intentamos confrontarlo con la realidad en cualquiera de los aspectos anteriores, se tornará irascible y puede llegar a la agresividad verbal o física.<sup>(13)</sup>

Se han aplicado las técnicas de la genética molecular al estudio de las posibles anomalías cromosómicas responsables de distintos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Es sabido que los lugares de restricción dentro de las cadenas de DNA no ocurren al azar sino que son heredados y proporcionan un medio de identificar una mutación ligada a una enfermedad determinada.

El polimorfismo de los fragmentos de restricción permite disponer de marcadores que son utilizables para asociar un lugar de la cadena de DNA a un trastorno determinado. Estos estudios han sido aplicados a las enfermedades maníaca y depresiva (trastorno bipolar) por distintos grupos de trabajo.

Las hipótesis sobre la etiología de la depresión se han inspirado en las acciones de los fármacos utilizados en su tratamiento, que tradicionalmente han estado divididos en dos grandes categorías: inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y antidepresivos tricíclicos, de los que los primeros representantes fueron, respectivamente, la iproniazida y la imipramina. Los inhibidores de la MAO inhiben la degradación oxidativa de noradrenalina y de serotonina y, por lo tanto, originan un mayor aporte de estos neurotransmisores a sus correspondientes receptores. Los antidepresivos tricíclicos inhiben los procesos de recaptación de estas aminas y determinan igualmente una mayor concentración de ellas en la sinapsis. A la inversa, la reserpina, un fármaco que impide el almacenamiento de monoaminas en las vesículas sinápticas, puede provocar un cuadro depresivo. En función de estos estudios iniciales, la depresión se interpretó durante varios años como un estado de hipofuncionalidad de los sistemas centrales de neurotransmisión por noradrenalina y serotonina.

La importancia relativa de los sistemas noradrenérgicos o serotoninérgicos centrales en la etiología de la depresión ha sido objeto de numerosos estudios, tanto experimentales como clínicos. Desde esta última perspectiva se ha insistido mucho en la búsqueda de marcadores en plasma, orina o LCR de pacientes que reflejaran la hipofuncionalidad de alguno de estos dos sistemas. En lo que se



refiere a la noradrenalina y sus metabolitos, sobre todo el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG), no hay evidencia clara de aumentos o disminuciones constantes en enfermos o en controles. En algunos estudios, pero no en todos, se ha observado también un aumento de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  presinápticos en la corteza cerebral de pacientes depresivos. La hipótesis de la implicación de los sistemas serotoninérgicos continúa siendo objeto de atención continua. Se ha medido repetidamente en distintos cuadros depresivos la concentración de serotonina y de su metabolito principal, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el LCR, y quizás uno de los hallazgos más constantes y más abundantemente replicados sea la preponderancia de intentos de suicidio en pacientes depresivos con niveles bajos de 5-HIAA. <sup>(2)</sup>

### **3.3.6 Esquizofrenia**

El término esquizofrenia lo introduce un psiquiatra alemán, Eugen Bleuler en 1911, para destacar lo que a su juicio caracterizaba esta enfermedad: la escisión del pensamiento, de las emociones y de la conducta. Desde entonces, el conocimiento sobre la esquizofrenia ha evolucionado considerablemente, aunque sigue suscitando problemas conceptuales y una gran controversia. La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que se caracteriza por su efecto devastador sobre la personalidad del sujeto. Afecta a la forma de pensar, percibir, sentir y relacionarse de quien la padece, produciendo un cambio total en su vida. Algunos de sus síntomas son enormemente llamativos y favorecen una visión simplista y deformada del cuadro. La esquizofrenia suele ser noticia cuando se asocia a la violencia o a la comisión de delitos, hechos no siempre presentes y ni siquiera frecuentes en su evolución. Es tanta la diversidad de sus manifestaciones y tan variable su curso evolutivo, que no puede darse una definición única. Puede decirse que a la gravedad de sus síntomas se añade la tendencia a la recidiva y a la cronicidad y un pronóstico en general poco favorable. <sup>(14)</sup>

Nadie cuestiona ya la existencia de una base genética de la enfermedad esquizofrénica y, por lo tanto, de material genético que de alguna manera influye en la instauración y la expresión de la esquizofrenia. Se discute, lógicamente, la proporción en la que el factor genético contribuye y el tipo de influencia que ejerce (p. ej., directa o indirecta, decisiva o predisponente). En este sentido, los estudios de ligamiento genético están siendo poco concluyentes; se trabaja en la región pseudoautosómica del cromosoma X, así como en el cromosoma 22. Es indudable también la influencia de factores ambientales (sociales, familiares y laborales) o de factores lesivos (víricos, tóxicos e hipóxicos) que posiblemente actúen en fases muy tempranas del desarrollo cerebral; estos factores facilitan la desestructuración de circuitos y áreas que posteriormente condicionan la aparición de la sintomatología esquizofrénica. <sup>(2)</sup>

Se han demostrado correlaciones neurobiológicas para la esquizofrenia, que incluyen, además de factores genéticos, alteraciones de la actividad electrofisiológica y metabólica de los lóbulos frontales, la denominada hipofrontalidad, aunque también se han planteado alteraciones en las áreas límbico-temporales. Además se han detectado un número de receptores de dopamina muy elevado en los ganglios basales y en las regiones límbicas. La causa de estos aspectos patogénicos parciales puede ser una alteración de los transmisores. Cabe destacar la hipótesis de la dopamina, que plantea que es un incremento de la transmisión dopaminérgica, sobretudo en los sistemas mesolímbico y mesocortical, la causa de las alteraciones cerebrales y de los síntomas de la esquizofrenia. Además se cree que disminuye la estimulación glutaminérgica del estriado, lo que podría determinar de forma indirecta una menor inhibición GABAérgica del sistema dopaminérgico. <sup>(10)</sup>

### **3.3.7 Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) <sup>(15)</sup>**

El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), también conocido como glaucoma crónico de ángulo abierto, o glaucoma crónico simple puede definirse

como: neuropatía óptica caracterizada por cambios de la papila y deterioro del campo visual acompañada o no de hipertensión ocular. En general, el glaucoma primario de ángulo abierto es un padecimiento asintomático. Los incrementos abruptos o considerables de la presión intraocular (PIO) cursan con síntomas como la disminución de la visión, el dolor o incomodidad ocular, percepción de halos de colores alrededor de las fuentes de luz fenómeno causado por edema corneal secundario a la alza de presión intraocular. Algunos síntomas poco específicos entre pacientes con daño avanzado son visión deficiente, la alteración en la adaptación a la oscuridad y la restricción subjetiva de los campos visuales.

En el GPAA se piensa que se trata de una neuropatía óptica en donde el nervio óptico se encuentra sumamente sensible a los efectos deletéreos mecánicos de la PIO, un daño estructural de la malla trabecular y del trabéculo yuxtacanalicular, y posiblemente un factor isquémico del nervio óptico.

Los procesos ciliares producen el humor acuoso, que pasa desde la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior y sale a través de la malla trabecular, entra al canal de Schlemm y sale del ojo a través del sistema venoso por el plexo de canales colectores. El coeficiente de salida normal es de  $0.28 \pm 0.5\text{mL/min}$  y se encuentra disminuida con la edad y en el glaucoma. El trabéculo yuxtacanalicular funciona como principal resistencia al flujo de humor acuoso, y es el que principalmente dará como fruto principal la presión intraocular. Se cree que una de las causas del glaucoma crónico de ángulo abierto es una incapacidad del trabéculo yuxtacanalicular para permitir el paso de sustancias desde la cámara anterior hacia el canal de Schlemm. Algunos efectos trabeculares del envejecimiento como la pérdida de las células trabeculares, la compactación de las lamelas trabeculares uveales y cornoesclerales con engrosamiento de las membranas basales y engrosamiento de las placas de material de desecho, cierre de los espacios trabeculares así como cambios de la matriz extracelular, pueden también ser los causantes de la falla fisiológica de este aparato de filtración en el glaucoma.

En fechas recientes la investigación ha arrojado datos sobre el mecanismo fisiopatológico de daño neuronal a nivel celular e histoquímico. En GPAA interesa la apoptosis, término que denota una muerte celular programada, y en donde hay una muerte celular especialmente rápida, donde hay una mínima salida del material extracelular hacia el espacio extracelular. Estas sustancias normalmente se presentan en grandes cantidades en la muerte celular por necrosis, y constituyen ácido glutámico, el N-metil-D-aspartato (NMDA), los aminoácidos excitatorios, radicales libres potasio y calcio. Los aminoácidos excitatorios como el glutamato dañan las células ganglionares vecinas. El glutamato se encuentra elevado en el vítreo de los pacientes con glaucoma y la elevación de la PIO puede incrementar la permeabilidad de la membrana de las células ganglionares. El NMDA funciona como una sustancia excitatoria y permite la entrada de mucho calcio a la célula, llegando inclusive a niveles tóxicos para ésta. El incremento del glutamato dispara la apoptosis en las células ganglionares por flujo del calcio intracelular. El calcio en niveles altos también es neurotóxico, y activa enzimas catabólicas, fosfolipasas, superóxidos, radicales libres y cinasas, causando una aún mayor liberación de ácido glutámico adicional. De esta forma en el glaucoma hay un círculo vicioso que permite la autodestrucción celular a través de una neurotoxicidad crónica y que termina en muerte celular acentuada.

### **3.3.8 Leucemia** <sup>(10)</sup>

Las leucemias son transformaciones malignas de las células precursoras hematopoyéticas, con proliferación y acumulación de células neoplásicas en la médula ósea, pero también en general en la sangre y en los tejidos linfáticos, siendo rara la afectación de otros órganos.

Las leucemias pueden clasificarse en función de su diferenciación (mieloides o linfáticas), del grado de madurez de la población celular (inmaduras, blásticas o maduras), de su evolución natural (agudas o crónicas) o de su patogenia (primarias o secundarias).

Se desconoce la etiología de la mayoría de las hemoblastosis. Se ha demostrado asociación entre las leucemias agudas y la leucemia mieloide crónica y la irradiación y algunas sustancias químicas (p. ej., el benzol o los citostáticos). El linfoma de Burkitt de tipo africano se asocia con el virus de Epstein-Barr, pero el genoma de este virus también se encuentra en las células de Reed-Sternberg y de Hodgkin en alrededor de 50% de los casos. El retrovirus de la leucemia de células T humana HTLV-1, que puede transmitirse a través de la leche materna, parece asociarse a nivel causal con las formas endémicas japonesa y caribeña de leucemia de células T del adulto (LTA).

Las células leucémicas son una población neoplásica de células hematopoyéticas con un grado variable de diferenciación y una capacidad casi ilimitada de reproducirse. En ellas se pierde la muerte celular programada (apoptosis). La acumulación de células neoplásicas de las hemoblastosis se suele producir en la médula ósea, salvo en el caso de los linfomas, siendo menos frecuente la afectación extramedular. La enfermedad de Hodgkin y el grupo heterogéneo de los linfomas no Hodgkin suelen originarse de forma primaria en los tejidos linfáticos.

Las células neoplásicas de las leucemias crónicas y de muchos linfomas no Hodgkin se diferencian y salen a la sangre periférica (cuadro leucémico), mientras que las células de las leucemias agudas pueden ser blastos, más o menos diferenciados, que no salen a la sangre (leucemia aleucémica con una pancitopenia en sangre periférica). Esto sucede también en las mielodisplasias (que se dividen en anemia refractaria; anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, y leucemia mielomonocítica crónica), salvo la leucemia mielomonocítica crónica.

Las mielodisplasias se deben a la proliferación de clones con una diferenciación anómala o alteraciones madurativas y pueden evolucionar a una leucemia aguda con una incidencia distinta (transformación). En pocos casos de plasmocitoma es

posible reconocer células plasmáticas malignas en la sangre periférica (leucemia de células plasmáticas), algo que casi nunca sucede en el linfoma de Hodgkin.

### **3.3.9 Obesidad**

La obesidad es considerada como un complejo sistema de retroalimentación neurohormonal controlado desde el hipotálamo donde se encuentran los centros del apetito. Dichos centros reciben impulsos aferentes sobre el estado de las reservas corporales de grasa, principalmente a través de la leptina, la mejor conocida y más estudiada hormona secretada por el tejido adiposo. La integración de esta información da lugar a señales eferentes que influyen profundamente sobre la regulación de la ingesta de alimentos y el balance energético, y generan señales hormonales que modulan la acumulación de grasa, situación que ha dado lugar a tres estrategias para el desarrollo de fármacos antiobesidad: inhibidores de la ingesta de alimentos, inhibidores de la absorción de nutrientes y fármacos termogénicos. Sin embargo, aunque la leptina, su receptor, y los neuropéptidos hipotalámicos se encuentran definitivamente involucrados en la fisiopatología de la obesidad, a nivel molecular y genético, la razón por la que algunos individuos acumulan un exceso de tejido adiposo más allá de lo que es considerado apropiado para la salud, es aún un enigma. <sup>(16)</sup>

Utilizando desarrollos recientes en la tecnología del DNA se han podido identificar una serie de obesidades de tipo monogénico en roedores. Asimismo, se han descrito varias formas raras de obesidad monogénica en los humanos, encontrándose mutaciones para los genes que codifican para la leptina, el receptor de la leptina, la pro-opiomelanocortina, la prohormona convertasa-1 y el receptor de la melanocortina-4. Todas estas formas de obesidad van asociadas con obesidad mórbida juvenil. Los mecanismos responsables del exceso de acumulación de grasa en estas formas de obesidad son desconocidos, aunque se sabe que comparten algunos hechos fisiopatológicos semejantes a las formas genéticas de obesidad en ratones. Para algunos de estos genes se ha

determinado que en grandes poblaciones no van asociados con la presencia de obesidad. Se desconocen cuáles son los genes importantes en las formas comunes de obesidad. En la séptima revisión del mapa de la obesidad humana que incluye los datos recogidos hasta octubre del 2000, se han publicado 47 casos de obesidad monogénica, 24 casos de alteraciones mendelianas y 115 loci diferentes susceptibles de estar implicados en la obesidad de carácter poligénico; el mapa de la obesidad indica que, excepto en el cromosoma Y, en todos los cromosomas hay genes candidatos potenciales. Los loci de estos genes están parcialmente identificados pero se desconocen las mutaciones y los polimorfismos causantes de obesidad. Los genes implicados en la regulación transcripcional de los adipocitos y en las vías metabólicas de lipogénesis y lipólisis, así como los genes que codifican proteínas implicadas en la síntesis de numerosas hormonas y en la transducción de señales hormonales, relacionadas con estas vías, son genes candidatos implicados en la obesidad. Es de interés hacer notar que algunos genes candidatos implicados en la etiología de la obesidad, presentes en los cromosomas 2, 10, 11 y 20, están cercanos a los genes de la leptina y pro-opiomelanocortina, la proteína *agouti*, el factor de transcripción CEBP (proteína de unión a la secuencia CAAT) –un gen relacionado con la diferenciación del tejido adiposo– y la adenosina deaminasa.

Es evidente que de los análisis de segregación y del escaneo amplio del genoma humano se obtienen diferentes respuestas que hacen pensar que en la obesidad intervienen varios genes que, en combinación con el medio ambiente, dan lugar a la aparición de obesidad. Es decir, esta patología en la mayoría de los casos es una enfermedad poligénica en la que varios polimorfismos genéticos, a través de la interacción con el medio, dan lugar a un depósito excesivo de grasa corporal. Por tanto, es muy probable que no exista un solo tipo de obesidad sino varios genotipos con fenotipos similares. Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes metabólicos, genes que codifican para péptidos que controlan las señales de hambre y saciedad, genes reguladores del

---

---

gasto energético y genes reguladores del crecimiento y diferenciación de los adipocitos. <sup>(17)</sup>

### **3.3.10 Virus de la Inmunodeficiencia Humana <sup>(10)</sup>**

Los retrovirus tienen un RNA de cadena sencilla, del que existen dos copias por virus (diploide). Tienen una envoltura y su diámetro es de unos 100 nm. Se distinguen cuatro retrovirus patógenos para el hombre: HTLV-1 y 2 y VIH-1 y 2. El HTLV-1 (virus de la leucemia de células T humana) se transmite por leche materna y puede producir leucemia o linfoma en las zonas endémicas (Sur de Japón, Caribe). El VIH-1 produce la mayor parte de los casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El virus se transmite sobre todo por contacto sexual, siendo más raro su contagio por hemoderivados, también se ha descrito transmisión de madre a hijo.

Los retrovirus se caracterizan por la transcriptasa inversa, una enzima que convierte el RNA viral en un DNA de doble cadena. El DNA se transporta desde el citoplasma al núcleo, se integra en el genoma de la célula huésped y se multiplica en cada ciclo celular.

La infección por el VIH provoca una respuesta inmunitaria celular y humoral. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> infectados por el VIH presentan antígenos específicos del virus, que son reconocidos por linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup> específicos para el VIH, que provocan la lisis de la célula infectada. Dos semanas después de la infección por VIH aparecen anticuerpos específicos. Estos anticuerpos son en parte neutralizantes o median una toxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC). La mayor parte de los anticuerpos neutralizantes se dirigen contra la región hipervariable de la molécula gp-120 y pueden ser protectores, porque neutralizan el VIH, pero también pueden participar en el daño celular.



El mecanismo de la lesión de los linfocitos T y sus consecuencias sobre la defensa inmune no se entienden por completo. Sólo se afecta una pequeña parte de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> en los que se distinguen *in vitro* efectos citopáticos, con formación de sincitios; el mecanismo molecular no se ha determinado, pero puede participar la apoptosis. La alteración de la función de los linfocitos B reduce la respuesta inmunitaria frente a los antígenos polivalentes, justificando la mayor incidencia de infecciones por bacterias encapsuladas.

La infección de las células monocitarias, que expresan el receptor CD4, explica la replicación del VIH en su seno y su efecto citopático. Las células monocitarias sirven como reservorio para el VIH y también parecen explicar, en parte, las lesiones del encéfalo a través de la infección de la microglía. Se producen alteraciones en la quimiotaxis, en la secreción de IL-1 y en la presentación de antígenos por parte de estas células. La infección también altera la función de los NK.

El mecanismo mediante el cual la infección por el VIH determina una alteración tan importante de la función inmunológica sólo se puede explicar de forma parcial por la afectación de las células inmunocompetentes, que sólo se afectan o expresan proteínas del virus una parte de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Parece probable que intervengan proteínas específicas del virus. La homología de las gp-120 y 41 con algunos fragmentos del MHC de clase II podría producir la síntesis de autoanticuerpos frente a epítomos de MHC. A veces se encuentran anticuerpos frente a HLA-DR en los infectados por VIH.

## **IV. DESARROLLO DE LA FARMACOGENÉTICA Y LA FARMACOGENÓMICA COMO UNA NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA**

### **4.1 Antecedentes históricos relevantes de la Farmacogenética y la Farmacogenómica**

La Farmacogenética se ocupa de la herencia y respuesta a los fármacos. Es una rama de la ciencia que procura explicar la variabilidad de una u otra respuesta a los fármacos y buscar la base genética de tales variaciones o diferencias. La investigación temprana en Farmacogenética examinó diferencias entre los sujetos de forma individual, pero conforme fueron avanzando tales investigaciones, también se llegó a investigar las diferencias genéticas entre las poblaciones. Aunque muchos farmacogenetistas se refieren sobre todo a la especie humana, la ciencia puede, en principio, aplicarse a todos los organismos en la tierra, primitivos o complejos, que son capaces de responder a un fármaco o a un producto químico ambiental.<sup>(18)</sup>

La Farmacogenómica es la disciplina científica que investiga la relación entre las variaciones genéticas y las diferencias individuales en respuesta a los fármacos. Mucho antes de que se formalizara el término de Farmacogenómica, Pitágoras en el año 510 A. de C. observó que el consumo de habas de fava por algunos individuos podía ocasionarles daño, pero sólo a algunos individuos. Esta reacción, más adelante sería llamada anemia hemolítica, y ocurre en los individuos que carecen de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.<sup>(19)</sup>

#### **4.1.1 Orígenes de la Farmacogenética** <sup>(20, 21)</sup>

La Farmacogenética emergió como ciencia experimental en los años 50 cuando los investigadores, empleando las nuevas herramientas para analizar las diferencias de persona a persona en los patrones de respuesta a los fármacos y guiados por métodos genéticos clásicos, primero describieron los polimorfismos genéticos en la disposición a succinilcolina, isoniazida, y a fármacos antimaláricos

como la primaquina. Estos estudios que fueron un parteaguas en este nuevo terreno de la Farmacogenética, coincidieron con el descubrimiento de la doble hélice del DNA como la base molecular de la herencia, la visualización y enumeración de los cromosomas humanos y el reconocimiento del polimorfismo en proteínas como fenómeno de importancia biológica.

La secuencia de ideas que iniciaron la investigación en la succinilcolina, la isoniazida, y la primaquina tiene sus raíces en tres descubrimientos salientes hechos mucho antes. Durante el período que atravesaba 1850 y 1910, los químicos fisiológicos, cautivados por la serie de productos químicos que existían en los seres humanos, habían aprendido que la mayoría de los fármacos, después de la ingestión, eran bioquímicamente alterados antes de la excreción. Mientras que se llevaban a cabo estos estudios, Mendel divulgaba su descubrimiento de las leyes que gobiernan la herencia en 1865, y algunos años más tarde, aproximadamente en 1878, Ehrlich en Alemania y Langley en el Reino Unido deducían la existencia de receptores de los fármacos para explicar las acciones localizadas de fármacos en los distintos tejidos. Al final del siglo, sin embargo, las leyes de Mendel, que para entonces habían pasado inadvertidas en la literatura por unos 35 años, fueron redescubiertas, y se inició una intensa ráfaga de actividad científica. Lucien Cuenot en Francia, y Archibald Garrod y William Bateson en el Reino Unido sugirieron entonces, que el material genético desempeñaba un papel esencial en dirigir la serie de transformaciones químicas que se llevaban a cabo dentro de los organismos, y que el material genético y las enzimas (que en ese entonces les llamaban diastasas) estaban conectados de alguna manera.

Para explicar la predisposición de ciertos individuos a la alcaptonuria y a otros ciertos errores innatos del metabolismo, Garrod propuso su concepto de individualidad química. De un interés anterior acerca de la fisiología de pigmentos urinarios, y de un caso de porfiuria asociado a la ingestión del fármaco hipnótico, sulfonal, se sugirió que las enzimas estaban implicadas en la detoxificación de

productos químicos exógenos, una idea que parece haber sido olvidada al día de hoy. Garrod fue el primero en revisar que los efectos nocivos que estas sustancias producen en algunas personas, pudieran ser debido a la falta de sus enzimas de detoxificación.

La evidencia de variaciones en la respuesta humana a los productos químicos exógenos era escasa hasta que Marshall y colaboradores divulgaron en 1918 que los individuos de raza negra eran mucho más resistentes que los de raza blanca a las ampollas de la piel producto de la exposición al gas mostaza. Antes de 1929, los informes adicionales sobre diferencias raciales en respuesta a la cocaína, la eufatmina, la efedrina y la atropina ya habían aparecido. Durante este mismo período, las deficiencias hereditarias ocurridas en dos modalidades de percepción sensorial, la “incapacidad al olor” y la “incapacidad al gusto”, fueron identificadas. Un estudio genético de la “incapacidad al gusto” reveló la alta especificidad, sensibilidad, y heredabilidad de un rasgo característico de la sensibilidad humana en respuesta a los productos químicos exógenos. Estudios adicionales realizados en varias poblaciones de África, Asia, el Medio Este y Europa, demostraron que la frecuencia del fenotipo de la “incapacidad al gusto” en Europeos era aproximadamente de 35-40%, pero que era menos apreciable en Africanos, Chinos, Japoneses, Sudamericanos (Brasil), y Lapones. Los últimos estudios realizados fueron los primeros en documentar la asociación de la raza o pertenencia étnica en la respuesta humana a los productos químicos.

#### **4.1.2 El legado de la Farmacogenética <sup>(21)</sup>**

Para el momento en que Garrod había explicado sus ideas acerca de que las enzimas funcionaban como agentes de detoxificación de productos químicos exógenos en 1914, los químicos fisiológicos habían identificado ya casi cada tipo de reacción de conjugación de los productos químicos exógenos que conocemos hoy en día. Aproximadamente 50 años más adelante, los estudios pioneros de R.T. Williams en el Reino Unido destacaron el punto de que la biotransformación y

la eliminación de estos productos químicos en humanos y animales eran realizadas, asombrosamente, por sólo unas pocas rutas metabólicas. Las rutas son controladas por las enzimas que eran señaladas como enzimas metabolizadoras de fármacos; para entonces, Williams propone la novedosa idea de que los fármacos y otros productos químicos ambientales eran eliminados en dos fases —primero la oxidación, la reducción, y la hidrólisis, y luego la conjugación, por las enzimas de Fase I y de Fase II, respectivamente.

Después de los estudios iniciales de la succinilcolina, de la isoniazida, y de la primaquina, el estudio científico de la variación humana en respuesta a los productos químicos ambientales comenzó de manera mucho más seria. De la larga línea de estudios que comenzaron cerca del año de 1960 y que fueron realizados durante las tres décadas siguientes, se puede decir con seguridad que la ocurrencia de diferencias genéticamente condicionadas de persona a persona en respuesta a los productos químicos exógenos, ocurre absolutamente en todas las poblaciones humanas. Estos rasgos hereditarios, son mejor caracterizados por la herencia, combinada con una comprensión de su base bioquímica o molecular. La evidencia indica que muchos defectos genéticos alteran la probabilidad de exhibir tales rasgos heterogéneos (es decir, que implican diversos genes en diversas personas), aunque la mayoría son considerados como monogénicos (es decir, en una familia en particular, sólo un locus de un gen se piensa que sea defectuoso). Como otros rasgos hereditarios, los rasgos farmacogenéticos pueden ser causa de nuevas mutaciones, y sus características genéticas y demográficas pueden ser variables también. Ocasionalmente, pueden causar enfermedades devastadoras y la muerte. El desafío primario de la Farmacogenética es, simplemente, utilizar este conocimiento para encontrar maneras de prevenir la ocurrencia de tales efectos en personas susceptibles.

Por mediados de los años ochenta, alrededor de 100 rasgos polimórficos en la respuesta humana a los fármacos habían sido identificados. Este ensamble de rasgos, la mayoría de los cuales habían sido atribuidos a los polimorfismos

genéticos de enzimas que metabolizan los fármacos, son principalmente responsables de formar el desarrollo de la Farmacogenética. El uso de técnicas en Genética Molecular también ganaba ímpetu en muchos laboratorios a mediados de los años ochenta, haciendo posible la identificación de los genes polimórficos que codificaban, y se expresaban en líneas celulares de mamíferos, de insectos, de levaduras, y de bacterias. La caracterización de las variantes naturales de estas enzimas aisladas de diferentes tejidos, o expresadas en sistemas heterólogos, revelaron que ocurrían como variantes altas o bajas (o nulas) y que podían alterar la susceptibilidad de los individuos a la toxicidad de los fármacos y de otros productos químicos exógenos.

Muchas de las enzimas (>30) CYP450 de Fase I se han identificado en células humanas, pero solamente cerca de media docena son responsables de la oxidación de muchos de los productos químicos, incluyendo los fármacos, que están en el ámbito humano. Éstas incluyen CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2B6, 2E1 y 3A4. Varias enzimas de conjugación (Fase II) también participan en el metabolismo de estos productos químicos. Éstas incluyen (pero no se limitan sólo a estas) las glucuronosiltransferasas (UGTs), glutatión-S-transferasas (GSTs), sulfotransferasas, tiopurin-metiltransferasas (TPMTs), y N-acetiltransferasas (NATs). La paraoxonasa, una arilesterasa, es otra enzima implicada en el metabolismo de estos productos químicos.

Las enzimas genéticamente variables, pueden también conferir o asociarse a las respuestas inusualmente sensibles o resistentes de la gente a los fármacos u otras sustancias exógenas.

La deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina, la hipertensión glucocorticoide y la anemia por deficiencia de piridoxina representan ejemplos de lo que se ha descrito más recientemente. El extenso estudio de la respuesta extraordinaria a los alimentos y a los componentes dietéticos, amplían el testimonio del significado farmacogenético de las enzimas genéticamente variables. Entre éstos, el

síndrome del “mal olor” de los pescados es particularmente interesante porque la gente afectada tiene inmensas dificultades sociales —ya que huelen como pescados putrefactos—, y la depresión y el suicidio son riesgos significativos. Su problema proviene de la incapacidad de convertir la trimetilamina, un producto de los alimentos ricos en colina, a su *N*-óxido no oloroso. La enzima responsable, una enzima de Fase I, es una variante de la flavin monooxigenasa. Otros ejemplos relacionados con los desórdenes de la alimentación que se han estudiado extensivamente durante la última década, incluyen aldosteronismo, e intolerancia a la fructosa. Los estudios acerca de las enzimas metabolizadoras de fármacos y las no metabolizadoras se han repasado recientemente.

#### **4.1.3 Farmacogenética y Poblaciones**

La Farmacogenética se considera todavía, en gran parte, una historia de diferencias personales en cuestiones de metabolismo y respuesta a los fármacos. Una visión de conjunto llega a ser eficaz cuando miramos organismos simples. Para apreciar el hecho de que la variación farmacogenética puede ser una materia protectora para una población, nos deja considerar la resistencia del insecto a los insecticidas, o la resistencia bacteriana a los antibióticos. La resistencia farmacogenética de un insecto individual al efecto de la matanza de un insecticida hace que este individuo sobreviva a una exposición frecuente del insecticida, de modo que el descendiente de este insecto pueda multiplicarse y a largo plazo crear una condición resistente. La resistencia bacteriana a los antibióticos representa el mismo mecanismo. No podemos ver este efecto dramático de la Farmacogenética en la gente porque los riesgos ambientales que tenemos usualmente no nos matan directamente, y el tiempo de una generación en los humanos es demasiado largo. El énfasis inicial sobre diferencias entre los individuos está cambiando y se interpreta cada vez más como una diversidad que caracteriza a diversas poblaciones humanas. <sup>(18)</sup>

Las diferencias farmacogenéticas pueden ser desde 10 hasta más de 40 entre los individuos dentro de un grupo étnico, mientras que la variación entre los grupos étnicos es raramente de dos a tres veces. Esta observación es el sello de los rasgos complejos o multifactoriales de la contribución de genes múltiples y de los factores ambientales a estos genes. El concepto que ahora emerge es que el número total de los alelos que codifican para todas las características relacionadas con la clasificación de la raza o grupo étnico (color de la piel, color del pelo y textura, los rasgos faciales) será probablemente, demasiado pequeño, comparado con el número de los alelos que codifican diferencias interindividuales, incluso dentro del mismo grupo étnico; de la misma forma se predice que es igual para los alelos que gobiernan la variación en la presión arterial, la capacidad del gusto, la capacidad de metabolizar los fármacos, etc. Debido a la considerable mezcla genética en la mayoría de las poblaciones humanas, los gobiernos federales deben repensar sus mandatos acerca de que las minorías y los grupos étnicos sean incluidos por razones políticas como “grupos distintos” en cada uno de los estudios clínicos realizados. La idea de agrupar por pertenencia étnica tiene, ciertamente, sus ventajas en los estudios de rasgos que se expresan predominantemente en poblaciones específicas, y puede que no sea un punto de partida injustificable en tales estudios basados en la población. El acercamiento más acertado para buscar efectos alélicos, es por lo tanto, requerir una opción juiciosa del estudio de las poblaciones, basada en el conocimiento del rasgo que es estudiado (en algunos casos una población relativamente sin mezclar, en otros casos, una población con una mezcla muy diversa). En el diseño de estudios farmacogenómicos, es por lo tanto, imperativo que el investigador clínico esté enterado y aprecie la riqueza y la diversidad de los alelos que existen en cada grupo racial y étnico, y más aun que estudie a tales grupos con la idea de que son genéticamente puros.

Las reacciones adversas a los fármacos, debidas en gran parte a la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos, figuran entre la cuarta y sexta causa principal de muerte en los EE.UU. La Farmacogenética y Farmacogenómica



representan “los estudios de la variabilidad en la respuesta a los fármacos debido a la herencia”. Los avances en Farmacogenética, que han estallado durante la última década debido a nuestro rápido conocimiento del genoma humano, deben ayudar en la reducción substancial de la morbilidad y mortalidad que son causadas por fármacos. En un listado reciente de varias docenas de diferencias farmacogenéticas, la mayoría de la diversidad ocurre en genes del metabolismo del fármaco, algunas se presentan en genes del receptor y del transportador del fármaco, y muchos otros todavía no pueden ser explicadas sobre una base molecular. En un principio, un desorden farmacogenético puede reflejar diferencias alélicas en cualquier gen de susceptibilidad. Si uno considera que el fármaco (u otro producto químico ambiental, metabolito, o metal pesado) puede actuar teóricamente como agonista o un antagonista (o un activador o un inhibidor) de virtualmente, cualquier producto del gen (blanco) en la célula, entonces es probable que la mayoría —si no es que cada— gen en el genoma humano pueda ser considerado directamente o indirectamente como un gen de susceptibilidad.

(22)

#### **4.1.3.1 Raza y pertenencia étnica** <sup>(22)</sup>

El término “raza” se deriva del latín *generatio* y *generare* que significa generación y engendrar, respectivamente. El diccionario Webster define raza como “cualquiera de las diferentes variedades de la humanidad, principalmente de los grupos de Caucásicos, de Mongoles, y de Negros, distinguidos por el color de la piel y el tipo de pelo”. También la definen como “cualquier agrupación geográfica, nacional, o etnia tribal”. Algunos antropólogos miran a Árabes, a Judíos, a Latinos y a Españoles como “razas distintas”, mientras que la mayoría prefieren llamar a éstos, “grupos étnicos”. La mayoría de los antropólogos miran el origen de las razas humanas como algo similar a la especiación de animales o de plantas, es decir, como una consecuencia de las barreras geográficas y del aislamiento genético por los millares de años en ausencia de entrecruzamiento con otro tipo de razas. Por lo tanto, las “características raciales” son ya un término

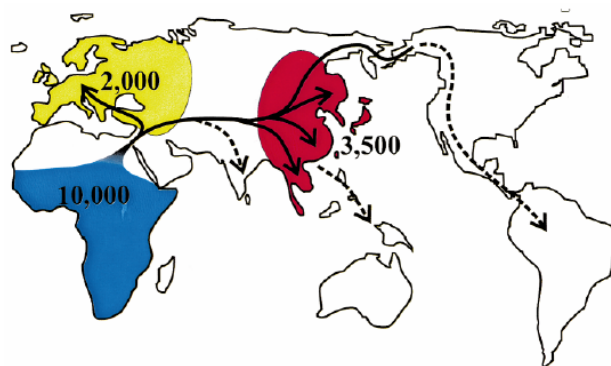
antiguo, refiriéndose básicamente a “cómo un humano comenzaba a mirarse”, o “era percibido” por otro. Una comprensión mejor en cuanto a cómo estas razas se originaron, especialmente, cómo el desarrollo de cada raza ha sido influenciado por el ambiente, por la evolución de genes y la alta recombinación genética que se ha descubierto entre las razas en muchas áreas geográficas, debe aumentar el éxito con el cual las enfermedades humanas puedan mejorarse por los productos farmacéuticos.

#### 4.1.3.2 Migración de África, ¿dos veces? <sup>(22)</sup>

Virtualmente todos los antropólogos ahora están de acuerdo en que la evolución del *Homo sapiens* comenzó en África. El linaje humano se estima que ha divergido de otros primates de hace cerca de 5 millones de años, con el chimpancé siendo nuestro pariente vivo más cercano. Los antepasados humanos más primitivos descubiertos hasta ahora pertenecen al género *Australopithecus* (que incluye a “Lucy”) que vivió hace más de 3 millones de años en el Valle del Rift. Los miembros más cercanos de nuestro propio género, –*Homo erectus*– y de su pariente cercano, *Homo ergaster*, se presentaron hace cerca de 2.5 millones de años en el Valle del Rift. Estos homínidos “arcaicos”, se piensa que emigraron de África hace aproximadamente 1.7 millones de años para comenzar a poblar lo que hoy es Europa, el Oriente Medio, y Asia.

Los fósiles de *Homo sapiens*, fechados con entre 200 000 y 80 000 años de antigüedad, se han encontrado a través del “Viejo Mundo” (África, Europa, y Asia). Estos *Homo sapiens* comparten con nosotros características anatómicas importantes (tamaño y forma del cráneo) y cualidades del comportamiento (uso de láminas, herramientas de hueso, pigmentos y tintes, mercancías de entierro, arte, comercio, caza y recursos ambientales distintos). Estos seres humanos se dispersaron posteriormente a Nueva Guinea y Australia, Micronesia y Polinesia, y las Américas.

Los medios por los cuales los seres humanos modernos (*Homo sapiens sapiens*) emergieron, son una cuestión de discusión entre los autores de dos teorías de oposición. Los partidarios de la *Teoría Multiregional* afirman que las poblaciones humanas modernas se desarrollaron independientemente de poblaciones arcaicas de homínidos (*Homo erectus* u *Homo ergaster*) en África, Europa, y Asia; los grupos modernos tempranos se desarrollaron en paralelo uno a uno, y había “flujo de genes” entre estos grupos para dar lugar a las actuales poblaciones. Por otra parte, los partidarios de la *Teoría de la Dislocación*, conocidos comúnmente como “Fuera de África”, proponen que las poblaciones humanas contemporáneas derivan de un solo grupo moderno de población que dejó África hace entre 200 000 y 80 000 años. Este grupo de fundación emigró a través del Viejo Mundo, desplazando a cualquier homínido arcaico sobreviviente (Figura 3). Los estudios recientes en DNA mitocondrial, por ejemplo, han demostrado convincentemente que el hombre de Neanderthal (*Homo neanderthalensis*) existió en Europa tan recientemente como hace apenas 29 000 años pero se entrecruzó muy poco con el *Homo sapiens*. Por lo tanto, aunque casi todos los científicos convienen que nuestros parientes homínidos tempranos se presentaron en África, la mayoría discrepan de cuándo los antepasados directos de los seres humanos actuales salieron de África para poblar el planeta entero.



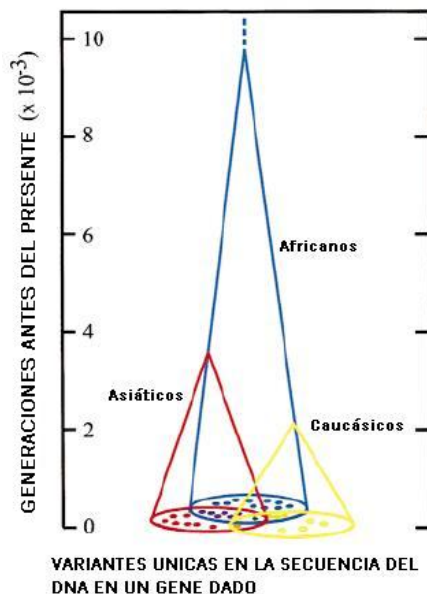
**Figura 3.** El mapa representa la teoría que acepta que el *Homo sapiens sapiens* se originó en África (azul), migrando a Asia (rojo) y Europa (amarillo). Las migraciones adicionales a la India, Nueva Guinea y Australia y las Américas son omitidas por motivos de simplicidad, pero obviamente haciendo una divergencia alélica adicionalmente compleja. Los números en negro representan las estimaciones del número de generaciones de las 3 razas principales antes de 2000 años.

#### 4.1.3.3 Otra percepción de “raza” <sup>(22)</sup>

La figura 4 representa la divergencia teórica para un gen hipotético de 32 alelos entre las tres razas principales. El diagrama muestra diez Africanos, siete Asiáticos, cuatro alelos específicos Caucásicos, seis alelos compartidos entre los Africanos y los Asiáticos, tres alelos compartidos entre los Africanos y los Caucásicos, un alelo compartido entre los Asiáticos y los Caucásicos, y un alelo compartido entre las tres razas. Debido a lo avanzados que estaban en viajes — sobre todo por el agua— en los dos milenios pasados (100 generaciones), y por tierra y aire más recientemente, la mezcla de estos alelos específicos de razas ha aumentado rápidamente. Esto significa que, para cualquier gen dado, el número de nuevos haplotipos hoy, debe ser mucho más grande que el de hace 2000 años. Por ejemplo, usando los antígenos de grupo sanguíneo, los genetistas de población han demostrado que algunas poblaciones de Centro y Sudamérica son “trihíbridos” que han derivado del Caucásico, del Africano y del Amerindio —y solamente durante los últimos 400 años (aproximadamente 20 generaciones).

Las miles de generaciones de *Homo sapiens sapiens* (Figura 4) son ampliamente suficientes para las diferencias alélicas en los genes que han desarrollado (los genes que codifican las características tales como el color de la piel, tipo de pelo, o tamaño y forma de cuerpo). Por ejemplo, el pigmeo Africano es pequeño, con piel oscura, altamente coordinado y ágil, ojos alargados, y orificios nasales grandes, rasgos que con toda probabilidad fueron seleccionados para el éxito óptimo mientras caza y recolecta en un clima tropical muy húmedo (el área superficial de un cuerpo pequeño es mayor en relación a su volumen, permitiendo un intercambio de calor más eficiente). El esquimal tiene más grasa subcutánea, la piel más clara que la del pigmeo, ojos estrechos y orificios nasales pequeños, nuevamente para mejorar su probabilidad de supervivencia en un clima muy frío y seco (el calor se conserva a través de la grasa del cuerpo adicional; los ojos estrechos y los orificios nasales pequeños reducen al mínimo la pérdida de calor mientras que respiran). Niveles más bajos de pigmento de la piel pudieron haberse

desarrollado y seleccionado para las poblaciones del norte de Europa que tienen una dieta pobre en vitamina D, basada en cereal en locaciones donde la exposición al sol es baja.



**Figura 4.** Demostración de cómo alelos hipotéticos únicos de las 3 razas principales, y éstos compartidos por dos o tres razas, pudieron haberse desarrollado por cualquier gen dado. Suposiciones en este diagrama incluyen: el principio del *Homo sapiens sapiens* en África (azul) hace cerca de 10000 generaciones; 5 generaciones en promedio por siglo; divergencia de Asiáticos (rojo) y Caucásicos (amarillo) de los Africanos hace 3500 y 2000 generaciones, respectivamente; y el número de alelos específicos de raza empieza de manera proporcional al mismo tiempo en que las razas existen. La ordenada cero representa 2000 años antes del presente, antes de que se incrementara rápidamente la mezcla racial debido a la capacidad de viajar. El tercer eje denota la viabilidad (geografía, dieta, sucesos reproductivos y ejercicio).

¿Cuántos genes pueden determinar el color de la piel, color y textura del pelo, los rasgos faciales, tamaño y forma de cuerpo? De la investigación genómica, parece altamente probable que pocos genes pueden determinar la mayoría de las características que contribuyen a un estereotipo racial percibido. Se estima que existen entre 28 000 y 40 000 genes en todo el genoma humano completo, únicamente unas cuantas docenas son altamente probables que sean encontradas como responsables de la mayoría de las características raciales. Claramente, la piel oscura se ha desarrollado y seleccionado para las poblaciones tropicales, probablemente como protección contra el sol tropical. El caso para las diferencias en el color de la piel se ha ligado ahora al gen del receptor-1 para la

hormona estimulante de la melanocortina (*MC1R*). Este gen tiene alelos múltiples, y ciertos alelos son vistos en la mayoría de la gente con el pelo rojo y con piel que se quema más que broncearse; estos mismos alelos se ven raramente en los Caucásicos quienes se broncean más que quemarse, y nunca se ven en africanos, sugiriendo que los alelos variables en el gen de *MC1R* son probablemente una adaptación a las diferencias en los niveles de exposición al sol en estas distintas poblaciones. Se anticipa que las variaciones en el color y textura del pelo, estructura facial, tamaño y forma del cuerpo entre las razas humanas se pudieron controlar también por diferencias alélicas en un número pequeño de genes que afectan estas diferencias superficiales visibles. Lo mismo se predice, ciertamente, para los alelos de los genes que no afectan las características raciales superficiales o étnicas (por ejemplo: presión arterial, capacidad de degustar, capacidad de metabolizar los fármacos).

Se espera que las verdaderas variaciones entre las razas humanas, por lo tanto, sean solamente desviaciones de menor importancia de la secuencia en el receptor, transportador, metabolismo, transducción en el desarrollo de la señal, el factor de transcripción, o algunos genes equivalentes. Este concepto emergente es constante con los cientos de estudios étnicos acerca de las enzimas que metabolizan los fármacos que muestran, generalmente, no más de 2 a 3 diferencias entre razas o grupos étnicos —mientras que las diferencias entre los individuos, dentro de cualquier raza o grupo étnico, son a menudo de entre 10 a 40. De esta forma, los alelos específicos de raza pueden ser los principales factores en la determinación de un fenotipo farmacogenético. Por ejemplo, el alelo *CYP1A1\*4* no se ve en Africanos, el alelo *CYP2C19\*3* (metabolizador pobre, P.M.) es común y específico en los Asiáticos, y la serie de alelos *NAT2\*14* (acetilador lento) parece ser específico en el Africano. La raza específica y las variantes alélicas están consideradas también de manera extensa en el Proyecto Genoma Humano. Por ejemplo, aunque el consenso común ha convenido en la secuencia de los alelos *CYP2D6\*1* (metabolizador extenso, ME) y *NAT2\*1* (acetilador rápido), la base de datos del Genoma Humano contiene el alelo raro

*CYP2D6*\*5 (en el cuál se suprime el gen entero *CYP2D6*, P.M.) y al aún más raro alelo *NAT2* \*12A (acetilador rápido).

El conocimiento reciente en resecuenciación del DNA y la genética humana ha revelado que las razas que abarcan al *Homo sapiens sapiens* están más lejanas de lo que se había imaginado previamente. Se espera que una población media de cualquier área urbana en el mundo incluya cerca de 85% de todos los alelos variables humanos. Las diferencias entre poblaciones del mismo continente contribuyen con otro 6% de variabilidad, y de diversos continentes 9–13% de variación genética. Esto significa que la opinión popular de que las razas humanas son “genéticamente distintas” es en gran parte falso; esto sería especialmente verdadero en los países que tienen grupos étnicos numerosos (tal como los Estados Unidos).

Desde 1993, los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. han asignado ensayos clínicos para enlistar a miembros que se agrupan en minorías, basados en características raciales y étnicas tradicionalmente definidas, y documentar los resultados obtenidos por cada raza. Hay razones científicas de incluir a grupos raciales y étnicos en ciertas clases de estudios clínicos; sin embargo, como entendemos el largo número de alelos comunes en individuos de diversos grupos étnicos (figura 4), esto está dando razones para estudiar a individuos altamente discordes basados en la cuantificación de sus rasgos (por ejemplo metabolizador extenso vs. metabolizador pobre para un fármaco dado) más que en su pertenencia étnica.

#### **4.1.3.4 Motivos para usar a poblaciones étnicas** <sup>(22)</sup>

¿Qué razones válidas hay, para elegir realizar ciertos tipos de estudios genéticos en poblaciones con variación alélica relativamente baja? Lo principal entre esto, es que ciertos desórdenes son desproporcionadamente más comunes en ciertos grupos étnicos. Los ejemplos incluyen fibrosis quística en individuos de

Europa del norte, anemia drepanocítica en ciertos subgrupos africanos, y la enfermedad de Tay Sachs en los judíos de Ashkenazi. Usar a las poblaciones que tienen mezcla genética relativamente alta, puede requerir examinar a través de “ruido genético” lo cual puede ser falsificado por el uso apropiado de poblaciones genéticamente restringidas. Así, los “criterios de inclusión étnica” llegan a ser menos significativos, cuando el grado de mezcla genética previene de la clasificación de pertenencia étnica de un individuo. Por ejemplo, se estimó recientemente que la mezcla caucásica en Afroamericanos que viven en los EE.UU. es, en promedio, cerca de 26%, mientras que los individuos que viven en el Sub-Sahara en África rural demuestran cerca del 100% de los alelos africanos. Esto significa que algunos Afroamericanos que residían, por ejemplo, en Chicago o Los Ángeles pueden tener 40% o 70% de los alelos del Caucásico, mientras que otros pueden tener entre el 5% o 10%. ¿Inversamente, qué porcentaje de alelos Africanos (o Amerindios, o Asiáticos) pueden estar presentes en promedio en un ciudadano Caucásico de los EE.UU.?

#### **4.1.3.5 El caso para usar a poblaciones clasificadas por fenotipo más que por origen étnico<sup>(22)</sup>**

Como se declaró anteriormente, la variación de un rasgo entre los individuos dentro de una misma raza es, generalmente, mucho mayor en magnitud que la misma variación entre las distintas razas. Esto es particularmente cierto en los rasgos multifactoriales que se pueden influenciar por docenas, o de varios cientos de genes en la mayoría, así como por factores ambientales. En tales casos, la restricción del estudio de una población a una raza particular o grupo étnico limitaría claramente la eficacia del estudio.

En el futuro, se anticipa que los fenotipos farmacogenéticos humanos específicos (por ejemplo CYP2D6 PMs *contra* EMs, N-acetiladores lentos *contra* rápidos, o la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa *contra* niveles normales de actividad) pueden representar poblaciones más bien definidas y genéticamente distintas que una población particularmente “racial” o “étnica”. La



dificultad más grande que hay al usar a poblaciones mezcladas, es la posibilidad de desatender los efectos epistáticos, y de superar a los investigadores actuales con esta desventaja como un desafío más grande.

La meta más importante para el investigador en estudios clínicos de grupos étnicos, por lo tanto, es reconocer y entender cada uno de los grupos raciales y étnicos que se eligen para el estudio, para poder interpretar correctamente los datos. Algunos grupos (por ejemplo, Afroamericanos, Caribeños, Panameños) se espera que puedan exhibir un alto grado de diversidad alélica, mientras que se espera que otros grupos (por ejemplo, el Africano del Sub-Sahara) demuestren mucho menos riqueza de alelos diversos. La naturaleza genética requiere ahora que los autores expliquen porqué hacen uso de una población étnica en particular y cómo se logró la clasificación, y que pidan a los revisores considerar esos parámetros al juzgar los méritos de un manuscrito.

En última instancia, necesitaremos conocer el genotipo pertinente (médicamente relevante) para todas las poblaciones o individuos bajo asistencia médica, para tomar las mejores decisiones del cuidado y de la prevención. Esto se debe lograr por los mecanismos basados en la razón científica, más que en los mandatos para la inclusión racial en todos los estudios humanos.

#### **4.1.4 Variación monogénica y multigénica de la respuesta a los fármacos <sup>(18)</sup>**

La ocurrencia de la respuesta a un fármaco que difiere entre personas puede tener diversas causas, por ejemplo, la variabilidad en el metabolismo del fármaco. Otras diferencias potenciales pueden encontrarse en los blancos o receptores del fármaco, o en los transportadores de los fármacos que funcionan en los sitios de absorción, de la barrera hematoencefálica, o de membranas celulares en general.

El ocuparse de la variación de genes específicos es un asunto relativamente simple, y ha caracterizado hasta ahora, a la mayoría de los aspectos

farmacogenéticos. Sin embargo, no podemos descuidar el hecho de que la mayoría de las diferencias entre la gente son debido a las diferencias que existen entre muchos genes, además de las influencias ambientales. La Farmacología se convirtió en una ciencia, sólo después de que las diferencias omnipresentes entre personas fueron reconocidas y el concepto fue formalizado por la introducción del término  $DE_{50}$ , indicando la dosis suficiente en producir un efecto deseado en el 50% de una población probada. Si alguien pertenece al 50% que necesita una dosis más baja o más alta puede depender de muchos factores, incluyendo la absorción del fármaco, el volumen de distribución del fármaco, el transporte del fármaco, el flujo de sangre, la reacción del receptor, la destrucción metabólica, y la eliminación vía riñón, bilis o intestino. Todos estos factores pueden contribuir a una diferencia entre dos personas. Cada uno de estos factores puede depender de uno o más productos del gen. La variación multigénica es también importante.

Consideremos una sola reacción, la alteración metabólica de un fármaco. El metabolismo puede fallar debido a un cambio genético en la estructura de la enzima, sin embargo, también puede fallar porque no fue formada bastante enzima, quizás debido a una falla en la transcripción o en la traducción. ¿Existía la ausencia de un inductor o de un regulador, quizás una hormona, no formada o demasiado rápido en ser degradada? Quizás una anomalía genética de la región promotora previno la respuesta normal al inductor. Quizás el fármaco no podía alcanzar la enzima. Así, la mayoría de las diferencias genéticas entre la gente son complejas y contribuyen muchos genes. Debido a la complejidad, las causas de tales diferencias entre individuos son generalmente ignoradas. La historia cambia al tener que ocuparnos de una diferencia multifactorial entre las poblaciones.

Como ejemplo, hay que considerar una comparación entre las poblaciones suecas y chinas y su capacidad de metabolizar la codeína. El fármaco experimenta tres reacciones metabólicas primarias: glucuronidación, N-desmetilación para formar la norcodeína, y O-desmetilación para formar la

morfina. Todas estas reacciones difieren entre dos poblaciones. La formación lenta de la morfina en un individuo chino refleja la variación étnica conocida de CYP2D6, pero no se sabe de ningún cambio en la enzima para explicar las diferencias metabólicas en la glucuronidación y en la formación de la norcodeína. Particularmente las curvas de glucuronidación demuestran una distribución normal en ambas poblaciones, sugiriendo una variación multifactorial. Esto plantea la pregunta de cómo debe ocuparse matemáticamente de diferencias multifactoriales entre las poblaciones.

Un problema con la variación multifactorial es la cuestión de que, en qué medida es determinada por factores hereditarios y en qué medida por determinantes ambientales; en todo caso, ambos están contribuyendo probablemente a la variación. La respuesta puede dirigir las investigaciones hacia el problema: las investigaciones científicas pueden estar dirigidas a mirar sobre todo a genes o para buscar las influencias ambientales. Tradicionalmente, los estudios en gemelos fueron utilizados para determinar la heredabilidad de cualquier variante humana. Puesto que los efectos del fármaco vienen y van, es posible en Farmacología, evitar estudios con gemelos, lo más deseable es recolectar un grupo de gente, y dar a cada uno un fármaco dos o más veces; esto permitirá una comparación estadística de la variación inter e intrapersonal. La comparación se puede utilizar para calcular el componente genético que contribuye a cualquier variación farmacológica.

#### **4.1.5 Ecogenética y Farmacogenómica** <sup>(18)</sup>

Las observaciones de las diferencias interindividuales en el metabolismo de fármacos, y por lo tanto en diversas respuestas a los fármacos, condujeron al desarrollo de la Farmacogenética. Sin embargo, no mucho antes, los investigadores sin un interés particular en fármacos observaron las diferencias similares en respuesta a los tóxicos ambientales. Así, nace el término ecogenética, acuñado por Brewer. Él cuestionó si los genetistas con su ciencia que emergía

rápidamente, importaba suficientemente a los seres humanos "que hacían frente a una crisis ambiental de tales proporciones que nuestra misma existencia está amenazada". El término se tomó y se usó cuando se estaba tratando las diferencias genéticas en la tolerancia a artículos de los alimentos, tales como la lactosa en productos lácteos. Calabrese se vinculó mucho a enfermedades profesionales, y escribió un libro acerca de ecogenética. La Organización Mundial de la Salud arregló en 1989 una reunión sobre ecogenética, que condujo al libro subsecuente. Así, la ecogenética, se establece firmemente como un término y rama especial de la ciencia. Los conceptos principales incorporados por los términos Farmacogenética y Ecogenética son indistinguibles.

La palabra, Farmacogenómica, refleja en primer lugar, el cambio de la capacidad técnica humana de investigar y de establecer claramente variaciones en el DNA, un cambio que animó a genetistas que estudiaban el genoma más que simplemente a un solo gen. Esto es un cambio importante, ya que ahora se observa que solamente algunas partes del genoma humano son los genes estándares que producen las proteínas humanas; las funciones del genoma total aún se están explorando, con la tendencia de comparar los genomas de diferentes especies. Desde un punto de vista médico, hay tres aspectos primordiales que hacen a la Farmacogenética y Farmacogenómica distintas ciencias:

1. Los métodos de fenotipificación, que hasta hace poco tiempo gobernaron la mayoría de los farmacogenetistas serán de más y más apoyo a los procedimientos de genotipificación. La fenotipificación seguirá siendo importante como un medio de interpretación en los resultados médicos en una variación genética.
2. Adentrarse en el genoma más que en un solo gen mejorará las ocasiones de encontrar las variantes que promueven la ocurrencia de las enfermedades comunes, es decir, enfermedades como la hipertensión arterial, el asma, o la esquizofrenia. Alternadamente, esto promoverá el

descubrimiento de nuevos blancos de los fármacos, de los genes o de las proteínas implicadas en el desarrollo de una enfermedad.

3. La Farmacogenética, estaba históricamente más relacionada con cuestiones de farmacoseguridad. La farmacoseguridad seguirá siendo una preocupación, pero la razón principal de la Farmacogenómica promete ser una mejora de la eficacia terapéutica de un fármaco.

#### **4.2 Aspectos genéticos y farmacológicos fundamentales** <sup>(23)</sup>

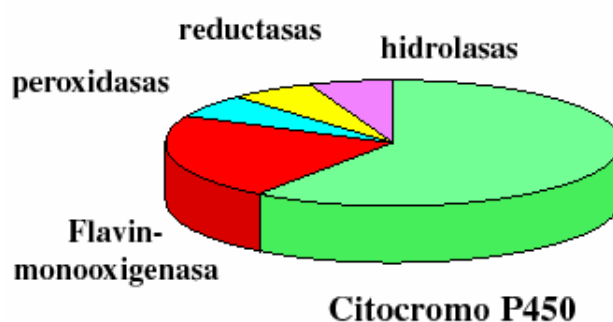
A lo largo de su evolución, los organismos vivos han estado expuestos de forma continua a un número creciente de sustancias químicas extrañas presentes en su entorno y susceptibles de acceder a su interior de modo accidental. Para salvaguardarse del libre acceso de estos compuestos, los organismos vivos interponen una serie de barreras de naturaleza física o biológica. No obstante, un número indeterminado de los mismos es capaz de superar dichos mecanismos de protección y contactar con las células y tejidos produciendo efectos de diversa índole. Los compuestos químicos que no forman parte de la composición habitual del cuerpo humano, pero que son capaces de acceder a su interior se conocen con el nombre genérico de xenobióticos. Se trata de compuestos de naturaleza química muy variada, algunos de los cuales son de origen natural, entre los que destacan las micotoxinas o los alcaloides, si bien la inmensa mayoría son productos originados por la propia actividad humana, como los contaminantes ambientales o los compuestos químicos de síntesis.

El vertiginoso desarrollo de la industria química en las últimas décadas ha hecho aumentar de forma excepcional el número de estos compuestos, con el correspondiente aumento del riesgo de contacto con los mismos. Algunas estimaciones elevan a varios miles el número de moléculas nuevas introducidas cada año y que engrosan la ya larga lista de xenobióticos. Estos compuestos pueden acceder a nuestro organismo mediante ingestión, inhalación, por vía

parenteral o a través de la piel. Entre los mismos se incluyen fármacos, cosméticos, aditivos alimentarios, pesticidas, productos de uso doméstico, derivados de la combustión de carburantes, residuos procedentes de la industria química, etc. Los xenobióticos no son utilizados como nutrientes, por lo que no se incorporan a las rutas bioquímicas del metabolismo intermediario y no son degradados a través de estas vías metabólicas. Se trata, en general, de compuestos de naturaleza lipofílica por lo que pueden atravesar con relativa facilidad las membranas biológicas, acceder al interior de las células y unirse a estructuras celulares de carácter lipofílico. Al mismo tiempo, su eliminación del organismo es dificultosa, dado que la excreción de compuestos no volátiles se realiza a través de fluidos de naturaleza acuosa, principalmente orina. Ante esta situación, los organismos vivos han desarrollado sistemas metabólicos alternativos para acelerar la eliminación de estos compuestos. Se trata de una serie de enzimas no integradas en las vías del metabolismo energético o intermediario del organismo y cuyos substratos son los xenobióticos. Su función es la de convertir los xenobióticos en moléculas más polares, más hidrosolubles y, por tanto, más fácilmente excretables. El papel de estas enzimas es clave para la supervivencia celular. De no existir tales vías metabólicas, una vez en el interior del organismo los xenobióticos tenderían a acumularse alterando el equilibrio celular y provocando alteraciones funcionales e incluso la muerte celular.

Al conjunto de procesos enzimáticos a los que se ven sometidos los xenobióticos en el organismo tendentes, en general, a su neutralización y eliminación se les conoce como reacciones de biotransformación o de metabolización de xenobióticos. Tradicionalmente estos procesos se han agrupado en dos fases o etapas. En la fase I los xenobióticos son modificados mediante reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis y convertidos en productos más hidrosolubles gracias a la aparición de nuevos grupos funcionales de carácter polar (hidroxilo, amino, carboxilo). En la fase II los xenobióticos, o los metabolitos generados por las reacciones de la fase I, se combinan con moléculas endógenas de carácter polar para formar productos de conjugación que son

rápidamente excretados. En general, las enzimas de fase I son capaces de transformar múltiples substratos y catalizar reacciones diferentes. Se trata de proteínas catalíticas de naturaleza muy diversa entre los que se incluyen enzimas con actividad monooxigenasa, como el citocromo P-450 o la flavin monooxigenasa, diversas oxidasas (alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa, amino oxidasas, aromatasas), la epóxido hidrolasa o esterasas y amidasas hepáticas y plasmáticas (Figura 5). El citocromo P-450 es sin duda el miembro más destacado de este grupo de enzimas y el que ha sido más ampliamente estudiado, como se describirá a continuación.

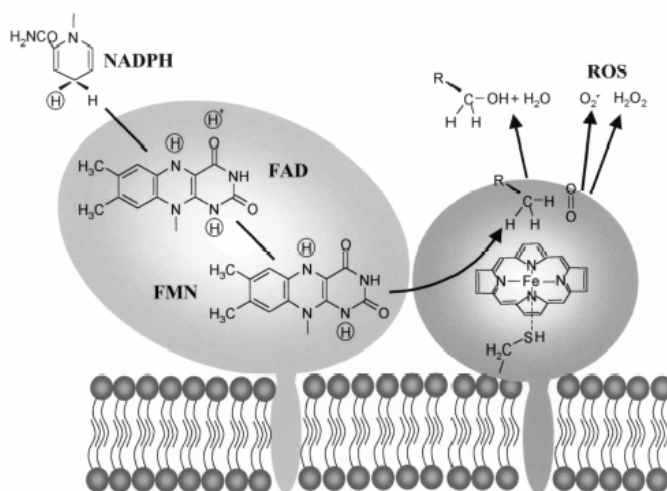


**Figura 5.** Participación relativa de diferentes enzimas de fase I en el metabolismo de xenobióticos

#### 4.2.1 Importancia fisiopatológica y farmacológica del polimorfismo de los citocromos P-450 <sup>(24)</sup>

El nombre de citocromo P-450 (CYP) se emplea para designar una superfamilia de proteínas que contienen el grupo hemo y generalmente función de monooxigenasa. En la nomenclatura y clasificación de enzimas se incluye a todos los CYP como monooxigenasas no específicas y catalogadas bajo una misma denominación de *EC 1.14.14.1*. Los CYP 450 recibieron este nombre en 1961 cuando Ronald Estabrook observó en extractos de hígado un pico en el espectro de absorción a 450 nm cuando se realizaba en presencia de monóxido de carbono. El estudio de la estructura, funciones y diversidad del P-450 se vio en un principio obstaculizado por su naturaleza de proteína hidrofóbica asociada a las membranas. Durante los años 60 y 70 se descubrió su importancia en el

metabolismo de esteroides y sustancias xenobióticas, entre ellos los hidrocarburos aromáticos policíclicos a los que conferirían una mayor capacidad carcinogénica al ser hidroxilados. Actualmente los CYP se consideran enzimas clave en procesos de síntesis y degradación de los derivados del ácido araquidónico, hormonas y otros derivados esteroídicos, y del ácido retinoico etc.



**Figura 6.** Localización de los CYP en las membranas microsomales. Los CYP se localizan en las membranas microsomales y mitocondriales, donde necesitan interactuar con la enzima reductasa para poder realizar su función. El transporte de electrones necesita hacerlos llegar al hierro hemínico de uno en uno, para lo que se necesita que el anillo de flavina, el FMN, permanezca como radical por un corto espacio de tiempo FMNH. La presencia de sustrato es necesaria para un correcto acoplamiento entre el citocromo y la reductasa para realizar el transporte de electrones desde el NADPH para la reacción de hidroxilación. La eficiencia de la reacción de hidroxilación suele ser muy escasa y se originan especies reactivas de oxígeno (ROS), incluso en ausencia de sustrato. La relación molecular de CYP a reductasa en las membranas microsomales es de 10 a 1 o superior, y tanto las diferentes especies de CYP como las reductasas disponen de un amplio margen de movilidad en las membranas.

La gran variedad y funciones de los citocromos P-450 no fue comprendida en todo su valor y dimensión hasta que surgen las primeras técnicas de aislamiento de los RNAm y obtención de los cDNA respectivos, a partir de las cuales por homología de secuencia se han caracterizado más de 600 genes entre los seres vivos, los cuales se han agrupado en 270 familias. Existe una sorprendente similitud entre bacterias y humanos, sugiriendo la aparición de un gene ancestral común hace unos 3 billones de años. El conocimiento de la secuencia de diversos genomas tanto del ser humano como de bacterias y plantas ha permitido obtener



una amplia panorámica del citocromo P-450. La gran abundancia de estos genes en plantas, citando el ejemplo de la *Arabidopsis thaliana*, que contiene 249 genes, lo que representa el 1% de su genoma, indica la enorme variedad de reacciones para las que son necesarias en el reino vegetal, incluidas las de resistencia a pesticidas.

La abundancia y variedad de estos genes y el caos existente en su denominación, según las reacciones y productos formados, o según los organismos en que se encontraban, requirió un esfuerzo de consenso por parte de los científicos para agruparlos y hacer más racional su nomenclatura. En la actualidad se agrupan según el porcentaje de homología en sus secuencias del modo siguiente:

**1. Familias.** Los citocromos P-450 (CYP) que comparten un 40% de homología o superior, constituyen una familia, cada familia recibe un número: CYP1, CYP2, CYP3,.....CYP270. En la actualidad hay unas 270 familias clasificadas entre todos los seres vivos, de las cuales están presentes en humanos 18 del conjunto.

**2. Subfamilias.** Dentro de cada familia CYP hay subfamilias y para ser miembro de una de ellas hay que compartir el 50% de homología de secuencia o superior. Cada miembro de una subfamilia se indica por una letra después del número de familia. CYP1A, CYP2B, etc.

**3. Polipéptidos o miembros de las subfamilias.** Dentro de cada subfamilia puede aparecer otro CYP que tenga más de 55% de homología y entonces se indica después de la letra un número, CYP2C8, CYP2C9, etc. Estos números indican la abundancia de miembros dentro de una subfamilia. Cada uno de los polipéptidos que codifican los CYP, procede de un transcrito primario del gen que puede, en algunos casos, ser procesado de modo alternativo, produciendo diferentes RNAm y por consiguiente diferentes proteínas, las cuales pueden tener diferentes capacidades de reconocimiento y catálisis de los sustratos oxidables.

#### **4.2.1.1 Variantes alélicas de los polipéptidos CYP y polimorfismos debidos a un solo nucleótido (SNP) <sup>(24)</sup>**

Cada uno de los polipéptidos que codifican los CYP puede presentar variantes alélicas, en los que generalmente una única base, o un reducido número de bases del DNA para un gen con localización precisa en el genoma está cambiado, y por consiguiente la secuencia de aminoácidos. Estas variantes alélicas se indican con asterisco después del número y otro número posterior para identificar la variante, CYP2C9\*1. En algunos casos las variantes alélicas se nombran con letras CYP2D6(A), según la nomenclatura antigua y por el momento se pueden encontrar ambas todavía. La doble dotación genética, de origen paterno y materno en los seres humanos, permite tener dos genes CYP del mismo tipo, los dos genes pueden ser idénticos alelos, o diferentes, si existen polimorfismos. Algunos CYP tienen variantes alélicas más abundantes según los diferentes tipos de poblaciones y etnias y son punto de partida en estudios de farmacogenética. La accesibilidad de las técnicas de secuenciación de los ácidos nucleicos ha permitido realizar estudios extensivos de cada citocromo y las variantes de un sólo nucleótido SNP, estos datos son importantes para interpretar el efecto de diferentes sustancias en las transformaciones metabólicas y se acogen bajo el epígrafe de farmacogenómica.

En humanos hay actualmente descritos 57 genes CYP, y 33 pseudogenes, agrupados en 18 familias y 42 subfamilias. La amplia variedad de reacciones en las que participan, tanto del anabolismo, como del catabolismo de productos endógenos, sobre todo de productos de señalización, hormonales o locales, de naturaleza lipídica (esteroides, vitamina D, derivados de ácido araquidónico, ácido retinoico etc...), así como de productos externos, de la dieta, fármacos o contaminantes ambientales, hacen que alteraciones en estos genes puedan redundar en enfermedades hereditarias, o en una cierta inferioridad para reaccionar frente a compuestos potencialmente peligrosos. Hoy día el análisis genético de estas susceptibilidades o resistencias debidas a polimorfismos del CYP, se estudian dentro de la farmacogenómica, toxicogenómica, genómica del

cáncer, genómica del desarrollo etc., pero en cualquier caso es solamente una muestra de la diversidad humana y sus esperanzas para contar con algún individuo o grupo capaz de hacer frente como especie a las nuevas situaciones que la naturaleza o su destrucción nos depare.

#### **4.2.1.2 Clasificación tentativa de los polimorfismos de CYP <sup>(24)</sup>**

De modo similar a lo establecido para las hemoglobinas si pensamos que cada CYP-450 contiene una estructura modélica supramolecular y generalizable para todos los miembros de la familia, se podrían racionalizar los diferentes subtipos según su estructura y función y avanzar la siguiente propuesta en base a la eficiencia del sistema:

**1) Polimorfismos en la zona de interacción con el hemo y reacción de monooxigenasa.** Teniendo en cuenta en este apartado la transferencia de electrones del hemo al oxígeno molecular y la mayor o menor producción de ión superóxido, o de agua oxigenada, es decir de fracasos en la reacción de rotura del oxígeno molecular, con la consecuente hidroxilación de sustrato, estas mutaciones (SNP, o variantes alélicas importantes), podrían ser silenciosas respecto al metabolismo total del fármaco o compuesto endógeno, pero importantísimas respecto a la producción de especies reactivas de oxígeno en gran cantidad, con toxicidad celular de difícil ubicación. Es posible también que la alteración resulte en un incremento en la eficiencia catalítica, permitiendo un metabolismo acelerado de los compuestos, en cuyo caso serían relevantes en farmacocinética.

**2) Cambios en la zona de reconocimiento y unión del sustrato.** Modificaciones en esta zona de la proteína CYP, podrían llevar a la pérdida de capacidad para metabolizar ciertos compuestos, ya sean endógenos o xenobióticos, así como a la capacidad de reconocimiento de otros nuevos compuestos. Se podría prever que si son compuestos endógenos (hidroxilación de esteroides hormonales, ácidos grasos etc.) se produciría una enfermedad

metabólica clásica, mientras que si son xenobióticos, es de esperar cambios en algunas propiedades farmacocinéticas o habilidades nuevas frente a otros compuestos.

**3) Polimorfismos en la zona de anclaje en la membrana del retículo e interacción con la enzima reductasa.** Estas alteraciones pueden producirse por la sustitución de los aminoácidos hidrofóbicos por otros más hidrofílicos en las zonas de anclaje e interacción. Sin duda la eficiencia de la minicadena de transporte se vería seriamente alterada y por consiguiente el metabolismo del compuesto sustrato de la reacción. Es este un aspecto poco destacado, pero muy importante en todas las situaciones de estrés y hepatotoxicidad, pues se sospecha que la mayoría de las especies reactivas de oxígeno en el citosol hepático proceden de esta reacción, de ahí la importancia de limitar el consumo de fármacos que induzcan la expresión de los CYP.

**4) Polimorfismos en las zonas promotoras no codificantes.** Los niveles de citocromos P-450, aunque sean constitutivos, están sometidos a complejos mecanismo para regular su expresión. Actualmente se ha constatado que muchos de los polimorfismos lo son en el control de la expresión en la zona no codificante del gen y tendrían considerable importancia a la hora de la inducción de la expresión por diferentes fármacos u otros xenobióticos, pudiendo incluso carecer completamente de la proteína codificada.

**5) Polimorfismos debidos a formación de cadenas incompletas** por aparición de un codón de terminación prematura. En este caso la proteína suele carecer por completo de actividad enzimática.

**6) Otros polimorfismos.** Bajo este epígrafe podrían considerarse otra modificación en zonas que mantienen la configuración espacial del CYP, o su interacción con el medio citosólico, ya sean solventes, iones u otras proteínas solubles. Se considera también que el CYP podría interaccionar con otros

citocromos de la familia CYP, u otros presentes en las membranas del retículo como el citocromo *b5*.

#### **4.2.2 Polimorfismo de N-acetiltransferasas** <sup>(18, 25)</sup>

La introducción de isoniazida en la medicina era un avance excitante por su capacidad revolucionaria para curar la tuberculosis, una clase de tratamiento nunca considerado anteriormente. Cuando se encontró que este fármaco causaba temblor en las manos o los pies y otros disturbios neurológicos en algunos de los pacientes tratados, la causa se investigó intensamente. Los resultados arrojaron que la gente con este efecto secundario no metabolizaba correctamente la isoniazida. La enzima encargada de metabolizar este fármaco fue identificada como una forma de N-acetiltransferasa. Este fue un descubrimiento importante que ayudaba a la naciente ciencia de ese entonces conocida como farmacogenética.

No mucho tiempo después del descubrimiento de la deficiencia en la acetilación de la isoniazida, resultó que la frecuencia de esta anomalía fenotípica también difería mucho entre las poblaciones del mundo. Hoy, la razón de esta variabilidad interétnica particular sigue siendo desconocida; aunque se sospecha que puede ser debido a una influencia en la latitud y el clima geográfico. Tal incertidumbre científica es común en este campo de investigación, y contrasta con los resultados obtenidos que relacionan la resistencia a la malaria y la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (G6PD).

Más adelante se encontró que existen dos N-acetiltransferasas, señaladas como NAT1 y NAT2. La isoniazida es metabolizada solamente por la NAT2, así que su variabilidad fue reconocida rápidamente. Vatsis y Weber reportaron la evidencia genética de la variación de NAT1.

Grant y colaboradores describieron siete cambios de nucleótido en el gene NAT2 el cual da lugar a 15 alelos variables; de éstos, cuatro resultaron ser acetiladores rápidos y nueve en fenotipos acetiladores lentos, y los dos restantes son indeterminados. Las pruebas *in vitro* indicaron que la mayoría de las acetilaciones lentas eran debido a la inestabilidad de la enzima; solamente un caso demostró disminución en la  $V_{max}$ . También enlistaron la frecuencia de tres alelos acetiladores lentos seleccionados en 16 poblaciones con más de 4000 sujetos.

Su sistema de datos se puede resumir por su informe del alelo T<sup>341</sup>C, el cual era la causa de acetilación lenta en la mayoría de Caucásicos y Africanos (con frecuencias de 0.450 y 0.350, respectivamente), pero era mucho más raro en el resto de las poblaciones. El alelo acetilador lento G<sup>590</sup>A ocurría en todas las poblaciones excepto en Amerindios con una frecuencia media relativamente alta de  $0.275 \pm 0.73$  y era a menudo responsable de la acetilación lenta en asiáticos.

Grant y colaboradores también divulgaron 10 cambios de nucleótido en el gene NAT1 el cual formaba ocho variantes alélicas. Las actividades funcionales de la mayoría de éstos aún siguen siendo desconocidas, pero NAT1\*14 con el cambio de aminoácido Arg<sup>187</sup> Gln ha reducido la afinidad por el sustrato, y NAT1\*15 (Arg<sup>187</sup> → terminación) tiene un alto en el codón que previene la formación de la enzima. Ambos se han encontrado con una baja pero significativa frecuencia (0.01 y 0.03, respectivamente) en poblaciones caucásicas. Sin embargo, Dhaini y Levy reportaron una frecuencia de 0.238 para NAT1\*14 en una población libanesa.

Otros fármacos comúnmente usados (con excepción de la isoniazida) afectados por el polimorfismo de NAT2 son procainamida, hidralazina, dapsona, y sulfamidas con un incremento de efectos secundarios en todos los casos. Un sustrato selectivo de NAT1 es el ácido p-aminosalicílico (PAS), pero su variación genética nunca fue importante clínicamente. Debido a tal carencia de importancia, se presta más atención a menudo al hecho de que varios productos químicos industriales

con poder carcinogénico, y las aminas heterocíclicas mutagénicas son sustratos de ambas N-acetiltransferasas. La presencia o la ausencia de estas transferasas determinará algunas incidencias de cáncer. Se han hecho las tentativas de atribuir las incidencias de cáncer en diversas poblaciones a las diferencias existentes de acetiltransferasas.

#### 4.2.3 Polimorfismo de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (G6PD) <sup>(18, 25)</sup>

La hemólisis por primaquina y la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (G6PD) en soldados americanos durante la Segunda Guerra Mundial ocurría virtualmente sólo en soldados negros, ya que eran los que desarrollaban esta enfermedad. La explicación para la diferencia interétnica se encontró más adelante. La variante de la enzima G6PD asociada a la hemólisis, protege a sus portadores contra la infección de la malaria por *Plasmodium falciparum*; por lo tanto ocurre principalmente en poblaciones que vienen de países en los cuales la malaria es prominente.

La G6PD es una estructura grande con muchas variantes genéticas, quizás más que cualquier otra proteína humana. Es una enzima citosólica que cataliza el primer paso en la ruta de la hexosa monofosfato. Su función más primordial es producir el NADPH que se requiere para mantener la concentración de glutatión reducido (GSH) en presencia del estrés oxidativo. El GSH, la catalasa y la glutatión peroxidasa representan la defensa contra el peróxido de hidrógeno; esto se lleva a cabo particularmente en las células rojas de la sangre (eritrocitos).

Hay diversas clases de variantes genéticas de G6PD. Algunas de éstas generan una enfermedad seria conocida como anemia hemolítica crónica y por lo tanto tienden a ser muy raras. Aunque este no es el problema principal; esto resulta del hecho de que el peróxido de hidrógeno es a menudo un subproducto que se presenta durante la oxidación del fármaco, y algunos fármacos tienden así, a la destrucción de las células rojas de la sangre es decir hemólisis. Estas

deficiencias son las que se presentan de forma frecuente en algunas poblaciones porque protegen contra la malaria. A menudo tienden a ser asintomáticas, a menos que un fármaco o una infección abrumen la función protectora de la enzima; las personas con estas variantes pueden pasar por la vida sin darse cuenta que tienen deficiencia de G6PD. Por otra parte, puede haber consecuencias patológicas para los niños. Además de las variantes de riesgo y farmacogenéticas, hay variantes neutrales; los caucásicos tienen generalmente una forma de G6PD llamada B+, mientras que A+ es frecuente en África. Aproximadamente un décimo de la población del mundo tiene una u otra de las 300 variantes funcionalmente diversas de G6PD.

El gene *Gd* que produce la G6PD está situado en el cromosoma X en Xq28. Lo que significa que esta deficiencia ligada al sexo y es sobre todo los varones quienes muestran la deficiencia. Los varones tienen o no tienen la deficiencia, pero las hembras con sus dos cromosomas X pueden ser heterocigotas. En la hembra durante la embriogénesis temprana, cada célula elimina al azar uno de los dos cromosomas X de modo que en las heterocigotas, aproximadamente la mitad de las células será normal y la otra mitad será G6PD deficiente. El efecto protector de la deficiencia de G6PD contra la malaria funciona sobre todo vía hembras heterocigotas.

Sin embargo, el mecanismo de protección contra la malaria es complejo. Implica probablemente, un tiempo suficiente de supervivencia de niñas heterocigotas infectadas de malaria que permitan el desarrollo de defensas inmunológicas contra la malaria. Esto podría significar que después de la pubertad, su mejor estado de salud pudo hacerlas más fértiles que sus hermanas menos protegidas. Desde que la deficiencia de G6PD, la anemia drepanocítica, y la talasemia parecen estar relacionadas con la incidencia de malaria, las combinaciones de estos rasgos son poco comunes.



Cerca del 20% de cromosomas X en negros americanos contienen A+. Tienen actividad enzimática casi igual como los que tienen B+ pero presentan una movilidad electroforética más alta porque el aspartato sustituye a la asparagina debido a una mutación A→G en el nucleótido 376. La deficiencia de G6PD típica en negros es A-; ésta tiene siempre una sustitución del aminoácido además de la mutación característica de A+. La segunda mutación más común en A- es la de G→A en el nucleótido 202. Sin embargo, puede haber mutaciones en el nucleótido 680 o en el nucleótido 968 en lugar de otro. Así, a nivel molecular, hay tres variantes de A- en vez de una. En cualquier caso, todas las variantes africanas de la deficiencia son descendientes de A+.

Una de las variantes más comunes en el Oriente es la G6PD Canton, que tiene una mutación en el nucleótido 1376; la misma mutación resultó estar presente en otras tres variantes que se había pensado eran independientes. Una secuencia equivalente ocurrió en Europa. La variante G6PD mediterránea es caracterizada por una sustitución C→T en el nucleótido 563. Las cuatro variantes distinguidas anteriormente como G6PD Cagliari, Dallas, Birmingham, y Sassari resultaron ser idénticas con la variante G6PD mediterránea.

Sin embargo, hay una observación peculiar en la que virtualmente todas las personas de Europa meridional y del Cercano Oriente que tengan la variante G6PD mediterránea también tienen la mutación no codificante en el nucleótido 1311. Además, esta mutación no codificante es común en el área y se presenta en el 20% de la población mediterránea. Puesto que la población de la India con la variante G6PD mediterránea no tiene la mutación 1311, Beutler sugirió que la variante G6PD mediterránea se presenta como mutaciones independientes en Europa y en la India.

Algunos efectos patológicos de la deficiencia de G6PD son ictericia y hemólisis neonatales. La ictericia neonatal puede ser debido a la superproducción o a la baja secreción de bilirrubina y así puede tener muchas causas, pero la probabilidad de

ocurrencia se realza mucho en la presencia de deficiencia de G6PD. La ictericia neonatal en base a la deficiencia de G6PD es un problema relativamente prominente en China y en Grecia. El predominio de la deficiencia de G6PD en la población china y malaya de Singapur está en orden de 1.4%, pero los cerca de 25% de recién nacidos con ictericia tienen la deficiencia. La magnitud de estas variantes es relativa: en Grecia, con un índice de deficiencia en el adulto es de menos del 5%, el rango está aproximadamente en un 15% de casos con ictericia neonatal. Tales diferencias en la población son compatibles con la evidencia recientemente proporcionada por Kaplan y colaboradores, de que la combinación de deficiencias de G6PD y de la glucuroniltransferasa UDPGT1 (síndrome de Gilbert) son causa de la ictericia neonatal.

Un suceso muy investigado pero todavía no entendido completamente, es la causa del favismo, el episodio hemolítico que ocurre en alguna gente del Mediterráneo después de comer habas de fava; el favismo ocurre solamente en personas con deficiencia de G6PD pero no en todas las personas con esta deficiencia. Parece ser que el glucósido divicina, un componente del haba de fava, varía metabólicamente o inmunológicamente entre personas.

#### **4.2.4 Uso de los polimorfismos en Farmacogenética** <sup>(26, 27)</sup>

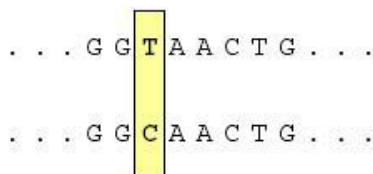
Aunque se ha sabido por muchos años que las variaciones genéticas codifican características tales como el color del pelo y de ojos, se ha venido realzando solamente que las variaciones genéticas afectan casi todos los aspectos de la función biológica. La secuencia y el análisis del genoma humano proporcionan un mapa para dar una mejor comprensión de las bases genéticas de la diversidad humana. Las variaciones que ocurren en más del 1% de la población se llaman polimorfismos. Aunque las deleciones y las inserciones de la secuencia del DNA no son infrecuentes, las sustituciones de nucleótidos simples (llamados polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs) son el tipo más común de polimorfismo. Los SNPs pueden ocurrir en regiones de codificación de los genes

(cSNPs), o en secuencias no codificantes. Debido a la degeneración del código genético, algunas sustituciones de nucleótido no representan un cambio en el aminoácido codificado, y son llamados cSNPs "sinónimos". Los cSNPs no sinónimos pueden ser los que dan lugar a las sustituciones conservadoras (aminoácidos con tamaño o carga similar) o a las sustituciones no conservadoras. De las 3.5 billones de bases en el genoma humano, hay por lo menos 1.42 millones de SNPs. Éstos ocurren más comúnmente, en regiones de no codificación, pero se estima que hay al menos 60.000 cSNPs, representados igualmente por sustituciones sinónimas y no sinónimas.

Los estudios sugieren que los SNPs son bien tolerados y se han conservado muy probablemente porque confieren las ventajas de supervivencia. Sin embargo, cuando están combinados con otros polimorfismos o factores ambientales, un SNP puede convertirse en un factor de riesgo de enfermedad de bajo nivel. Una aplicación interesante de la variabilidad del genoma, viene del hecho de que los SNPs en los genes que codifican blancos de fármacos o rutas metabólicas de fármacos puede determinar la utilidad terapéutica de agentes farmacológicos, un concepto conocido como Farmacogenética.

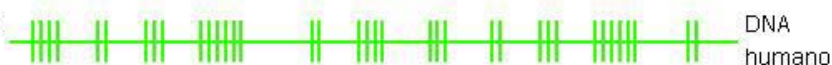
¿Qué es un SNP?

Distintas personas pueden tener nucleótidos o bases diferentes en sitios específicos de un cromosoma.



¿Qué es un mapa de SNPs?

Localización de SNPs en el DNA humano



¿Cómo pueden ayudar los SNPs a predecir la respuesta a un fármaco?

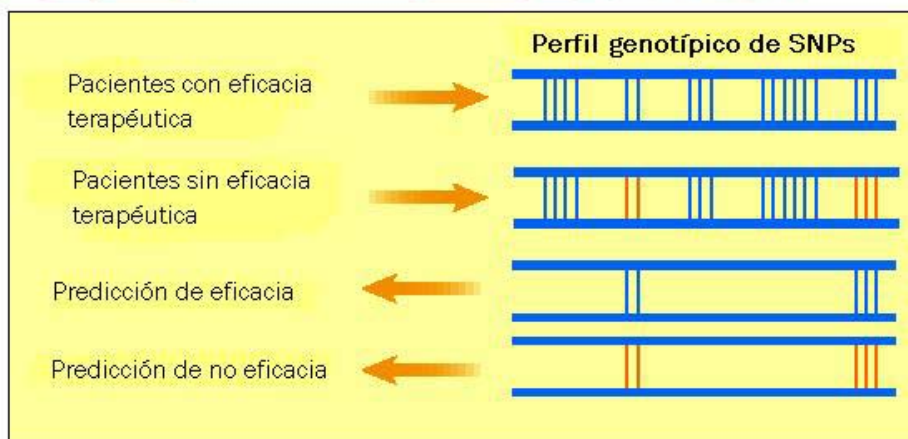


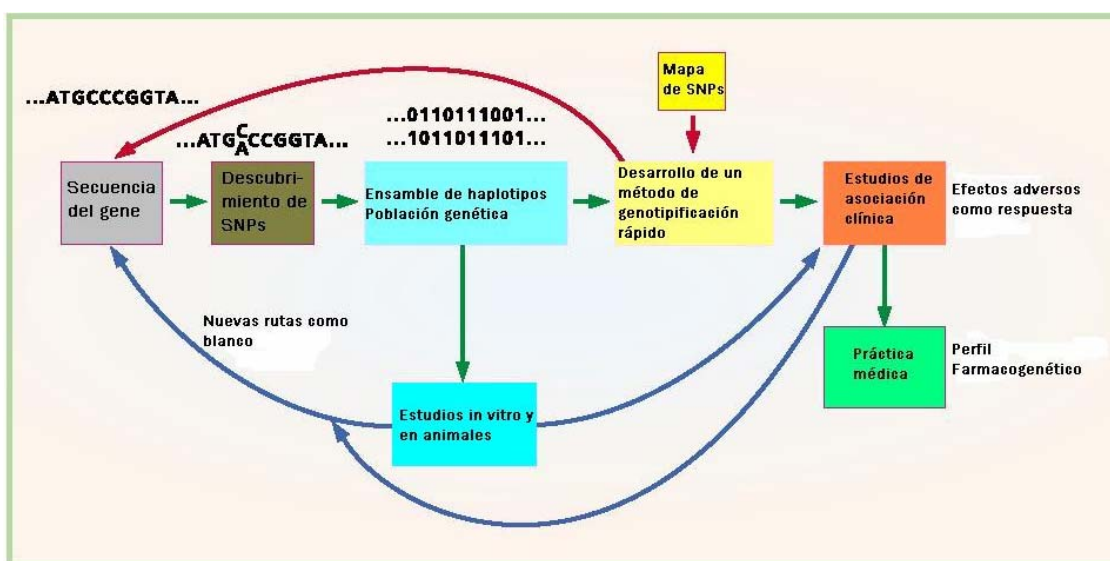
Figura 7. SNPs

Es probable que la Farmacogenética tenga un impacto significativo en la medicina, análogo a la integración de las técnicas en proyección de imagen. La mayoría de los fármacos muestran una variación interindividual significativa en la eficacia terapéutica. El estudio acerca de la eficacia y seguridad de nuevos fármacos se basa todavía en la respuesta media que presenta un grupo reducido de estudio. La inspección de los datos del grupo de estudio revela, sin embargo, generalmente números significativos de pacientes con poca o sin ninguna respuesta, así como aquellos que tienen respuestas dramáticas. En los casos de enfermedades complejas, esta actitud de "un fármaco adecuado para todos" sujeta a pacientes a períodos empíricos de ensayo y error antes de que se encuentren regímenes aceptables. A menudo esto se complica en enfermedades donde la severidad aumenta o disminuye con el fenotipo, haciendo difícil de predecir los efectos en los cambios de medicación del paciente.

El asma es un buen ejemplo de este problema. Hay cinco clases principales de fármacos contra el asma, cada una abarca diversos tipos de fármacos. Sin embargo, no todos los pacientes responden a estos fármacos, los estudios han demostrado que al menos 50% de los pacientes no pueden responder a la monoterapia con agonistas de receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, antagonistas de leucotrienos o corticoesteroides inhalados. Se ha estimado que el 50% o más de la variabilidad en la respuesta a estos fármacos se puede atribuir a factores genéticos. Los polimorfismos en los genes que codifican los blancos del fármaco o las enzimas metabólicas pueden afectar positiva o negativamente la respuesta al fármaco. Aunque muchas enfermedades tienen síntomas clínicos similares, las variaciones genéticas también son la base de las diferencias en la fisiopatología de la enfermedad, teniendo los fármacos como objetivo, caminos inadecuados e ineficaces.

Aunque el potencial para la terapia individualizada —basada en la información genética de un paciente— se ha acelerado por la disponibilidad de la secuencia del genoma humano, los polimorfismos asociados a la sensibilidad de los fármacos todavía necesitan ser identificados. Hay dos acercamientos complementarios para hacer esto (figura 8). Uno debe determinar el genotipo de un loci de SNP al azar en un "mapa de SNPs" para cada paciente (se pueden necesitar 100.000 loci genotipificados). El acercamiento a los mapas de SNPs cuenta con el desequilibrio que hay ligado a los SNP (polimorfismos que están muy cercanos que no son separados por la recombinación). Así pues, los mapas de SNP se pueden utilizar para localizar las regiones genómicas donde se localizan las variantes que afectan la respuesta al fármaco. El trabajo adicional requiere entonces, identificar los genes reales que confieren una respuesta alterada del fármaco de esa región. Además de la gran carga genotípica, los datos recientes sugieren que este acercamiento no es tan confiable como se creía originalmente.

El segundo acercamiento sería estudiar polimorfismos en los genes seleccionados que se saben están implicados en las rutas de la enfermedad y de la respuesta al fármaco. Esto también requiere la obtención de la secuencia completa del gene de interés, que se facilitará obviamente por la terminación de la secuencia del genoma humano. Sin embargo, el proyecto del genoma humano reveló que comparado con los genomas de otros organismos, los genes humanos tienen exones cortos e intrones largos, haciendo de muy difícil la tarea de identificar las regiones de codificación de la proteína o las regiones reguladoras importantes.



**Figura 8.** Aplicación de la diversidad genética humana a la Farmacogenética. La secuencia de un gene conocido, puede ser analizada para SNPs. Estudios adicionales definen las variaciones étnicas y ensamblan las combinaciones de SNPs en los haplotipos, los cuales se pueden representar en formato binario. Una vez desarrollado un método de genotipificación rápido, se realizan estudios clínicos de asociación basados en animales e *in vitro*. Usando el mapa de SNPs, los investigadores pueden asociar polimorfismos a variaciones observadas en la respuesta a los fármacos. De estos resultados, las regiones genéticas específicas y los genes pueden ser analizados más a fondo. Algún día, los SNPs y los haplotipos serán utilizados para generar un perfil farmacogenético de un paciente, conduciendo a la terapia individualizada.

¿Cuánta gente necesita ser estudiada para determinar la cantidad de variabilidad en un gene dado? El número no es realmente muy grande. Podemos calcular el número de individuos que necesitan ser estudiados para detectar un SNP que ocurra en una frecuencia conocida. Por ejemplo, tener una probabilidad del 95% de detectar un SNP que ocurra en una frecuencia del 5% en una

población requiere la investigación de 29 individuos. Estudiar a tres o cuatro grupos étnicos requeriría una prueba genética a cerca de 100 individuos, lo cual no es muy complicado de realizarse. El mapa de la variación humana de la secuencia del genoma cuenta, en parte, en secuencias derivadas de un panel de 24 individuos que representan a una población étnica diversa. Sin embargo, el número de muestras de algunos grupos étnicos era pequeño. Por ejemplo, el estudio incluyó solamente seis muestras de Afro-Americanos. Con este número de gente, la probabilidad del 95% de detección se encuentra solamente con los polimorfismos que ocurren en una frecuencia del 25% o mayores. Así pues, los polimorfismos menos comunes confinados relativamente a la población Afro-Americana pudieron haber estado perdidos.

No hay duda de que será importante estudiar la variabilidad genética entre diversos grupos étnicos. Como ejemplo, un polimorfismo en el tercer lazo intracelular del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico, el cual es crítico para la regulación central y periférica en la neurotransmisión simpática, ocurre en una frecuencia 10 veces más alta en Afro-Americanos (~40% de frecuencia alélica) con respecto a Euro-Americanos. Por lo tanto, se podría utilizar el análisis genético para predecir que un fármaco diseñado para actuar sobre este receptor, pueda no ser eficaz en una fracción grande de Afro-Americanos.

Los investigadores también discuten exactamente cuánto de cada gene se debe analizar para determinar las variaciones. Parece razonable buscar polimorfismos en la región entera de codificación, así como en la región inmediata 5' (que contiene la secuencia del promotor) y la región no traducible 3', ya que ambos contienen los elementos que regulan la expresión. Los límites del intrón/exón pueden tener también secuencias reguladoras y deben ser analizados. Es necesario examinar regiones múltiples de un gene, para determinar cuántos genes contienen SNPs múltiples que pueden actuar en combinación para influenciar el fenotipo.

Este concepto es ilustrado lo mejor posible por un estudio reciente del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico, expresado en el corazón y los pulmones, que está implicado en la fisiopatología y el tratamiento del asma y del paro cardíaco congestivo. El gene que codifica este receptor contiene tres cSNPs no-sinónimos que causan sustituciones no conservadoras de aminoácido y afectan la función del receptor, la regulación del agonista o la afinidad al ligando. El gene también contiene SNPs múltiples en la región del promotor que afecta la expresión del receptor. En este caso, conocer el contexto del SNP dado, como ocurre en relación con otros, ofrece la mejor oportunidad para predecir la respuesta al fármaco. El haplotipo de un paciente (la combinación de SNPs, según lo dispuesto en cada cromosoma parental) ofrece incluso mayor capacidad de predecir. Varios informes recientes han demostrado la certeza de que los haplotipos del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico están relacionados con fenotipos asmáticos o en la respuesta a la terapia con agonistas del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico en los casos donde los SNPs individuales no lo hacen.

Se requiere de una combinación de estudios *in vitro*, experimentos en modelos animales y ensayos clínicos para entender completamente la base de los efectos de varios polimorfismos en la respuesta a los fármacos (figura 8). Pronto, el proceso de descubrimiento de SNPs será tan acelerado que nos abrumarán con la información de estudios referentes a la asociación de SNPs/respuesta a los fármacos. Sin embargo, los investigadores deben tener precaución a la hora de interpretar estos resultados, particularmente en los estudios que impliquen varios fenotipos, genes y SNPs. El efecto real de un polimorfismo a nivel celular puede ser determinado solamente volviendo de nuevo a estudios *in vitro* o en animales.

Después de la terminación de la secuencia del genoma y del mapa de SNPs, la puesta en práctica de la Farmacogenética en el descubrimiento de fármacos y en la práctica médica es el gran desafío siguiente. Ya se ha hecho un cierto progreso en esta dirección, se ha divulgado la existencia de polimorfismos que predicen la sensibilidad a dos clases importantes de fármacos antiasmáticos. Antes del 2010, debe tener lugar la medicina personalizada basada en la Farmacogenética, y se



podrá capitalizar la abundancia de la información proporcionada por el Proyecto Genoma Humano.

#### **4.2.5 Uso de los polimorfismos en Farmacogenómica** <sup>(28, 29)</sup>

Hay una gran heterogeneidad en la manera en que los individuos responden a los fármacos, referente a términos de toxicidad del hospedero y eficacia del tratamiento. Las causas potenciales para tal variabilidad de efectos producidos por el fármaco incluyen la patogénesis y la severidad de la enfermedad que es tratada; las interacciones del fármaco; la edad del individuo, el estado alimenticio, la función hepática y renal, y las enfermedades concomitantes. A pesar de la importancia potencial de estas variables clínicas en la determinación de efectos del fármaco, ahora se reconoce que las diferencias heredadas en el metabolismo y disposición a los fármacos, y los polimorfismos genéticos en los blancos de la terapia del fármaco (tales como receptores), pueden tener una mayor influencia en la eficacia y la toxicidad de los fármacos. Las observaciones clínicas de tales diferencias heredadas en los efectos del fármaco primero fueron documentadas en los años 50, ejemplificadas por la relación entre la relajación del músculo prolongado después del suxametonio y una deficiencia heredada de la colinesterasa del plasma, la hemólisis después de la terapia antimalárica y el nivel heredado de actividad de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa del eritrocito, la neuropatía periférica de la isoniazida y las diferencias heredadas en la acetilación de este fármaco. Tales observaciones dieron lugar al campo de la "Farmacogenética", que se centra en gran parte en polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de fármacos y cómo éstas traducen las diferencias heredadas en efectos del fármaco.

La base genética molecular para estos rasgos hereditarios comenzó a ser aclarada al final de los 80, con la clonación y la caracterización inicial de un gene humano polimórfico que codificaba la enzima metabolizadora: debrisoquina hidroxilasa (*CYP2D6*). Los genes se consideran funcionalmente "polimórficos"

cuando las variantes alélicas existen de forma estable en una población, una o más de tales variantes alteran la actividad de la proteína codificada en relación con la secuencia de tipo común. En muchos casos, el polimorfismo genético se asocia a la actividad reducida de la proteína codificada, pero hay también ejemplos donde la variante alélica codifica proteínas con una actividad incrementada. Desde la clonación y la caracterización de *CYP2D6*, los genes humanos implicados en muchos rasgos farmacogenéticos han sido aislados, se han aclarado sus mecanismos moleculares y se ha definido más claramente su importancia clínica. Las diferencias heredadas en la capacidad de metabolizar fármacos son generalmente rasgos monogénicos, y su influencia en la farmacocinética y efectos farmacológicos de muchos fármacos es determinada por su importancia en la activación o inactivación de los sustratos del fármaco. Los efectos pueden ser, una toxicidad profunda producida por fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho y son inactivados por una enzima polimórfica (por ejemplo, mercaptopurina, azatioprina, tioguanina, y fluorouracilo) o una eficacia reducida del fármaco que requiere la activación por una enzima que exhibe el polimorfismo genético (tal como la codeína).

Sin embargo, los efectos farmacológicos totales de fármacos no son típicamente rasgos monogénicos; algunos, son determinados por la interacción de varios genes que codifican las proteínas implicadas en múltiples rutas del metabolismo, de la disposición, y de los efectos del fármaco.

Tales rasgos poligénicos son más difíciles de aclarar en estudios clínicos, especialmente cuando el destino metabólico del fármaco y el mecanismo de acción aún no están bien definidos. Sin embargo, la investigación biomédica está definiendo rápidamente los mecanismos moleculares de los efectos farmacológicos, los determinantes genéticos de la patogénesis de la enfermedad, y los polimorfismos funcionalmente importantes en los genes que gobiernan el metabolismo y la disposición a los fármacos. Por otra parte, el Proyecto Genoma Humano, junto con la genómica funcional y los métodos de procesamiento de alto

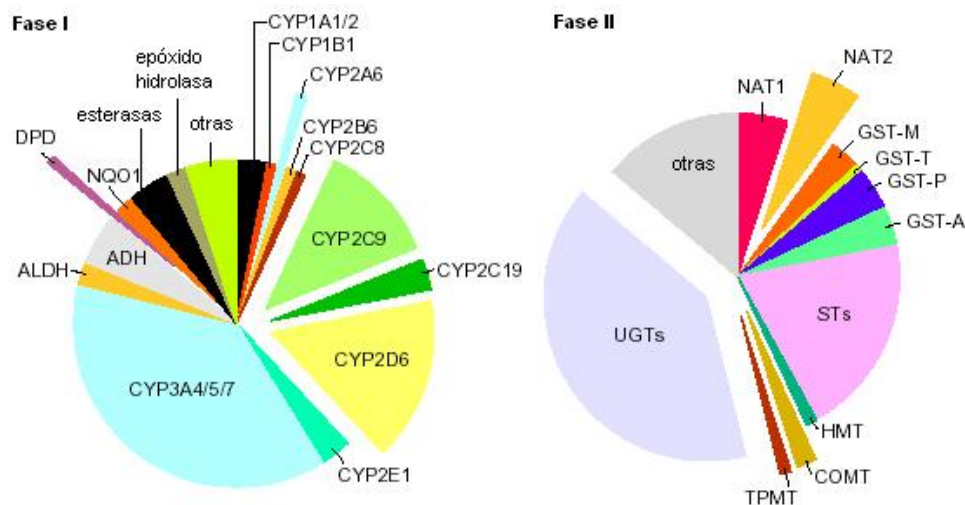
rendimiento, están proporcionando nuevas herramientas de gran alcance para dilucidar los componentes poligénicos relacionados con la salud humana y la enfermedad. Esto ha dado lugar al campo de la "Farmacogenómica", que apunta a capitalizar estos esfuerzos en descubrir nuevos blancos terapéuticos y dilucidar la constelación de genes que determinan la eficacia y la toxicidad de fármacos específicos. En este contexto, la Farmacogenómica se refiere al espectro completo de los genes que determinan el comportamiento y la sensibilidad al fármaco, mientras que la Farmacogenética se utiliza a menudo para definir el espectro más estrecho de diferencias heredadas en el metabolismo y la disposición a los fármacos, aunque esta distinción es arbitraria y los dos términos se utilizan ahora alternativamente. En última instancia, el conocimiento de la base genética para la disposición y la respuesta a los fármacos debe hacer posible la selección de muchos fármacos y sus dosificaciones, en base a la capacidad heredada de cada paciente de metabolizar, de eliminar, y de responder a fármacos específicos.

#### **4.2.5.1 Polimorfismos genéticos en el metabolismo y la disposición a los fármacos** <sup>(28)</sup>

Hasta hace poco tiempo, los polimorfismos genéticos clínicamente importantes en el metabolismo y la disposición a los fármacos fueron descubiertos típicamente en base a las diferencias fenotípicas entre individuos de una población, pero el marco para el descubrimiento de rasgos farmacogenéticos está cambiando rápidamente. Con los avances recientes en tecnología de secuenciación molecular, los polimorfismos de genes [tales como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), y especialmente SNPs que ocurren en genes reguladores o regiones codificantes (cSNPs)] pueden ser los descubrimientos iniciales, seguidos por estudios bioquímicos y, en última instancia, estudios clínicos para determinar si estos polimorfismos genómicos tienen consecuencias fenotípicas en pacientes. Este último marco puede permitir dilucidar los polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos que tienen consecuencias clínicamente importantes para la variabilidad interindividual en respuesta a los fármacos. Tales

polimorfismos pueden o no tener una clara importancia clínica para los tratamientos afectados, dependiendo de la base molecular del polimorfismo, de la expresión de otras enzimas metabolizadoras del fármaco en el paciente, de la presencia de tratamientos o enfermedades concurrentes, y de otras características clínicas poligénicas que afecten la respuesta al fármaco. En la figura 9, se han destacado estas enzimas metabolizadoras de fármacos que se sabe, exhiben polimorfismos genéticos con consecuencias clínicas indiscutibles; sin embargo, casi cada gene implicado en el metabolismo de fármacos está sujeto a polimorfismos genéticos comunes que pueden contribuir a la variabilidad interindividual en respuesta a los fármacos. La tabla 1 proporciona ejemplos de cómo estos polimorfismos genéticos pueden traducirse en diferencias heredadas clínicamente relevantes en la disposición y efecto de fármacos.

Todos los polimorfismos farmacogenéticos estudiados hasta la fecha, difieren en frecuencia entre grupos étnicos y raciales. De hecho, el fenotipo acetilador lento se determinó genéticamente de forma original, debido a la diferencia en la frecuencia de neuropatías inducidas por la isoniazida observadas en Japón contra las observadas en los Estados Unidos. La diversidad racial y étnica marcada en la frecuencia de polimorfismos funcionales en enzimas metabolizadoras de fármacos y xenobióticos apunta a que la raza esté considerada en los estudios encaminados al descubrimiento de genotipos o fenotipos específicos que estén asociados al riesgo de enfermedad o a la toxicidad de los fármacos.



**Figura 9.** La mayoría de enzimas metabolizadoras de fármacos exhiben polimorfismos genéticos clínicamente importantes. Esencialmente todas las enzimas humanas principales, responsables de la modificación de los grupos funcionales [clasificadas como reacciones de Fase I (izquierda)] o de conjugación con sustituyentes endógenos [clasificadas como reacciones Fase II (derecha)] exhiben polimorfismos comunes a nivel genómico. El porcentaje del metabolismo de Fase I y de Fase II de los fármacos que cada enzima contribuye es estimado por el tamaño relativo de cada sección en el círculo correspondiente. ADH, alcohol deshidrogenasa; ALDH, aldehído deshidrogenasa; CYP, citocromo P450; DPD, dihidropirimidina deshidrogenasa; NQO1, NADPH: quinona oxidoreductasa o DT diaforasa; COMT, catecol *O*-metiltransferasa; GST, glutation *S*-transferasa; HMT, histamina metiltransferasa; NAT, *N*-acetiltransferasa; STs, sulfotransferasas; TPMT, tiopurina metiltransferasa; UGTs, uridina 5'-trifosfato glucuronosiltransferasas.

Está bien reconocido ahora que las reacciones adversas a los fármacos pueden ser causadas por fenotipos metabolizadores de fármacos específicos. Esto es ilustrado por la toxicidad hematopoyética severa y potencialmente fatal que ocurre cuando los pacientes deficientes de tiopurina metiltransferasa son tratados con una dosis estándar de azatioprina o mercaptopurina. Otro ejemplo es el fenotipo de acetilador lento que se ha asociado al *lupus* inducido por hidralazina, las neuropatías inducidas por isoniazida, los colorantes asociados al cáncer de vejiga, y las reacciones de hipersensibilidad asociadas a la sulfonamida; en todos los casos, la acetilación de un fármaco o su metabolito activo es una ruta inactiva. Tales reacciones de conjugación están frecuentemente, pero no siempre, detoxificando, en donde "enmascaran" a menudo un grupo funcional más reactivo y realzan la excreción urinaria o biliar de sustratos. Hay muchos ejemplos en los cuales la combinación de un defecto genético en una ruta de conjugación (figura 9,

derecha), se junta con un fenotipo de tipo común para una ruta de oxidación (figura 9, izquierda), muchos de los cuales pueden hacer los sustratos más reactivos con la inserción de oxígeno o de otras modificaciones químicas, dando lugar a un fenotipo particularmente predispuesto a reacciones adversas a un fármaco o a una sustancia ambiental. Alternativamente, la actividad creciente de CYP1A (una enzima que cataliza una reacción de oxidación de fase 1), junto con la acetilación lenta (una reacción de conjugación de fase 2), resulta en menos mielosupresión de los metabolitos activos del agente anticancerígeno amonafida. Cada individuo representa una combinación de fenotipos metabolizadores de fármacos, dado el gran número de enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos, es evidente que algunos individuos son destinados a tener reacciones inusuales a los fármacos o a las combinaciones de fármacos, debido a la ocurrencia de defectos genéticos múltiples en las enzimas metabolizadoras de fármacos. Dicha línea de genotipos, particularmente cuando está junto con polimorfismos en receptores de fármacos, es probable que constituyan una parte del mecanismo llamado reacciones "idiosincrásicas" a los fármacos.

Además de detoxificar y eliminar los fármacos y sus metabolitos, las enzimas metabolizadoras de fármacos se requieren a menudo para la activación de profármacos. Muchos analgésicos opioides son activados por CYP2D6, dando de 2 a 10% de la población que son homocigotos para los alelos mutantes no funcionales de *CYP2D6* relativamente resistentes a los efectos de los analgésicos opioides.

Para muchos polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de fármacos, no hay un fenotipo evidente, quizás porque estas enzimas no son críticas para el metabolismo de compuestos endógenos en rutas fisiológicas esenciales. Sin embargo, algunos genotipos del metabolismo de fármacos pueden dar lugar a un fenotipo en ausencia del fármaco; por ejemplo, se ha postulado que los metabolizadores pobres *CYP2D6* son menos tolerantes al dolor que los metabolizadores extensos debido a un defecto en la síntesis de morfina endógena

y que ciertas formas de deficiencia de la dihidropirimidina deshidrogenasa están asociadas al retraso mental. Por otra parte, el riesgo de algunos cánceres se ha ligado a polimorfismos en enzimas metabolizadoras de fármacos, que pueden ser debido a una capacidad deteriorada de inactivar moléculas mutagénicas exógenas o endógenas.

Según lo representado en la figura 9, CYP3A4 es la enzima humana más conocida por estar implicada en el metabolismo de un gran número de fármacos. Hasta el momento, se han descubierto mutaciones no inactivadas por completo en el gene humano *CYP3A4*, aunque se ha descrito recientemente un polimorfismo común en el promotor *CYP3A4*. Para las enzimas que no tienen al parecer sustratos endógenos críticos (por ejemplo, *CYP2C19*, *CYP2D6*, y *TPMT*), los mecanismos moleculares de inactivación incluyen mutaciones en el sitio de empalme dando por resultado saltos del exón (por ejemplo, *CYP2C19*), repeticiones de nucleótidos de microsatélites (por ejemplo, *CYP2D6*), duplicación del gene (por ejemplo, *CYP2D6*), mutaciones puntuales dando por resultado codones de terminación temprana (por ejemplo, *CYP2D6*), sustituciones de aminoácido que alteran la estabilidad de la proteína o la actividad catalítica (por ejemplo, *TPMT*, *NAT2*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, y *CYP2C9*), o deleciones completas del gene (por ejemplo, *GSTM1* y *CYP2D6*). Es notable que incluso para los fenotipos raros tales como la deficiencia de la tiopurina metiltransferasa (que ocurre solamente en 1 de 300 individuos), han sido mostradas un pequeño número de mutaciones recurrentes para explicar la mayoría de los alelos mutantes en seres humanos. Para estos y otros genes del metabolismo de fármacos, la frecuencia de SNPs y otros defectos genéticos parecen ser más comunes que la frecuencia de "1 por 1000 pares de bases" que se cita para el genoma humano. Quizás esto es debido a que algunas enzimas metabolizadoras de fármacos son prescindibles o redundantes con otras enzimas (tales como *CYP2D6* y *CYP2C19*).

#### 4.2.5.2 Polimorfismos genéticos en transportadores de fármacos <sup>(19,28)</sup>

Aunque la difusión pasiva considera la recaptación celular de algunos fármacos y metabolitos, se está poniendo especial énfasis en el papel que juegan los transportadores de membrana en la absorción de fármacos orales a través del tracto gastrointestinal; en la excreción en bilis y orina; en la distribución dentro de "santuarios terapéuticos," tales como el cerebro y testículos; y el transporte en los sitios de acción, tales como tejido cardiovascular, células tumorales, y microorganismos infecciosos. Se ha propuesto que algunos de estos transportadores, tales como la *P*-glicoproteína, pueden no ser esenciales para la viabilidad, debido a que los ratones knockout aparecen normales cuando se les expone con algunos xenobióticos. Sin embargo, otros transportadores desempeñan un papel crítico en el transporte de sustancias endógenas. Aunque se han reportado polimorfismos en la *P*-glicoproteína y tal variación puede tener importancia funcional para la absorción y eliminación del fármaco, la importancia clínica de polimorfismos en transportadores de fármacos todavía no se ha aclarado completamente.

#### 4.2.5.3 Polimorfismos genéticos en blancos del fármaco <sup>(28)</sup>

La mayoría de los fármacos interactúan con proteínas específicas del blanco para ejercer sus efectos farmacológicos, tales como receptores, enzimas, o proteínas implicadas en la transducción de señal, control del ciclo celular, o muchos otros eventos celulares. Los estudios moleculares han revelado que muchos de los genes que codifican estos blancos del fármaco exhiben un polimorfismo genético, que en muchos casos altera la sensibilidad a fármacos específicos. Tales ejemplos incluyen polimorfismos en receptores  $\beta$ -adrenérgicos y su sensibilidad a los  $\beta$ -agonistas en los asmáticos, en la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y su sensibilidad a los inhibidores de la ECA, el receptor T1 de la angiotensina II y la reactividad vascular a la fenilefrina o la respuesta a los inhibidores de la ECA, el receptor de la sulfonilurea y la sensibilidad a los agentes



hipoglicémicos de la sulfonilurea, y el receptor 5-hidroxitriptamina y la respuesta a los neurolépticos tal como la clozapina. Además, los polimorfismos genéticos que son la base de la patogénesis de la enfermedad pueden también ser determinantes importantes en la eficacia de los fármacos, tales como mutaciones en el gene de la apolipoproteína E y la sensibilidad de pacientes con la enfermedad de Alzheimer a la terapia con tacrina, o los polimorfismos de la proteína que transfiere ésteres de colesterol y a la eficacia de la terapia con pravastatina en pacientes con aterosclerosis coronaria. Finalmente, el riesgo de efectos adversos a los fármacos se ha ligado a los polimorfismos genéticos que predisponen a la toxicidad, tales como el polimorfismo del receptor D3 de la dopamina y el riesgo de discinesia tardía inducida por el fármaco, las mutaciones en el canal de potasio y las arritmias inducidas por el fármaco, y el polimorfismo en el receptor de rianodina y la hipertermia maligna inducida por anestesia. Los polimorfismos en genes de agentes patógenos (virus de la inmunodeficiencia humana, bacterias, tuberculosis, y otros) son otra fuente importante de variación genética en la sensibilidad a fármacos.

La tabla 1 proporciona ejemplos de polimorfismos genéticos en blancos de fármacos que se han ligado con la sensibilidad a éstos. Se anticipa que los estudios en curso ampliarán rápidamente el número de tales relaciones farmacogenómicas. Además, estos ejemplos representan determinantes monogénicas de los efectos a los fármacos, que son más fáciles de reconocer en estudios poblacionales. Es probable, sin embargo, que la respuesta a los fármacos sea a menudo un rasgo poligénico, en el cual serán requeridos estudios más comprensivos para definir los rasgos farmacogenómicos que son determinados por los genes polimórficos múltiples. Debe también ser reconocido que no todos los estudios han alcanzado las mismas conclusiones sobre los efectos de polimorfismos genéticos en la respuesta a los fármacos (por ejemplo, no todos los estudios de los polimorfismos de la ECA han encontrado una relación con la respuesta a los inhibidores de la ECA). Tales resultados discordes pueden ser debido a un gran número de factores, incluyendo el uso de diversos puntos finales

en los ensayos de respuesta, de la naturaleza heterogénea de las enfermedades estudiadas, y de la naturaleza poligénica de muchos efectos del fármaco. El conocimiento en expansión del genoma humano, junto con los métodos automatizados para detectar polimorfismos de genes, proporciona las herramientas necesarias para dilucidar estas determinantes poligénicas de los efectos del fármaco, proveyendo así, de combustible al campo naciente de la Farmacogenómica.

**TABLA I.** Polimorfismos más relevantes implicados de forma predominante o parcialmente en el metabolismo de algunos fármacos

| Enzima                           | Fármacos   | Efecto asociado al polimorfismo   |
|----------------------------------|--|---|
| CYP2C9                           | <i>AINES:</i> celecoxib, diclofenaco, ibuprofen, meloxicam, S-naproxen, piroxicam, suprofen.<br><i>AOs:</i> glibornurida, glipizida, rosiglitazona, tolbutamida.<br><i>ARA II:</i> irbesartán, losartán.<br><i>Miscelánea:</i> amitriptilina, fenitoína (4-OH), fluoxetina, fluvastatina, tamoxifen, torsemida, (S)-warfarina  | Efecto anticoagulante de la warfarina   |
| CYP2D6                           | <i>Antiarrítmicos:</i> diltiazem, encainida, esparteína, flecaínida, lidocaína, mexiletina, propafenona.<br><i>Antidepresivos:</i> amitriptilina, clomipramina, desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, maprotilina, mianserina, minaprina, nortriptilina, paroxetina, trazodona, venlafaxina.<br><i>Antipsicóticos:</i> clorpromazina, haloperidol, perfenazina, olanzapina, remoxiprida, risperidona (9-OH), sertindol, tioridazina, zuclopentixol.<br><i>Beta-bloqueantes:</i> alprenolol, bufuralol, carvedilol, S-metoprolol, pindolol, propranolol, timolol.<br><i>Miscelánea:</i> anfetamina, clorfeniramina, codeína, debrisoquina, dexfenfluramina, dextrometorfán, fenacetina, fenformina, guanoxán, metoclopramida, metoxianfetamina, ondansetrón, perhexilina, tamoxifén, tramadol | Discinesia tardía de antipsicóticos; efectos beta narcóticos; efecto bloqueante |
| Dihidropirimidina deshidrogenasa | Fluorouracilo  | Neurotoxicidad  |
| Tiopurina metiltransferasa       | Mercaptopurina, tioguanina, azatioprina  | Toxicidad por tiopurina, riesgo de cáncer                                       |
| ECA                              | Enalapril, lisinopril, captopril   | Nefropatía por inmunoglobulina A, presión sanguínea,                            |

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

AOs: Antidiabéticos orales.

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II.

### **4.3 Alternativas terapéuticas** <sup>(30)</sup>

Actualmente, se percibe extensamente que la Farmacogenética y la Farmacogenómica están próximas a revolucionar la cara de la medicina. En un ensayo más realista, la puesta en práctica de la genética molecular y la biología nos proveerán a nosotros de mejores maneras de tratar las enfermedades, y ha comenzado ya a ser de una manera creciente y evolutiva. Sin embargo, es poco probable cambiar la dirección fundamental del progreso médico. Es más probable que los avances sean hechos en el área de la farmacodinámica.

No puede haber duda de que los avances en biología molecular, genética molecular, genómica y en los métodos y tecnologías asociados a éstas, han tenido un impacto enorme en nuestra comprensión de la biología y de la acción de los fármacos. De hecho, estas herramientas han llegado a ser imprescindibles para virtualmente todo el progreso futuro en biomedicina y cuidado de la salud. Las interfaces entre estas áreas de rápido desarrollo y el descubrimiento, desarrollo y uso de nuevos fármacos están siendo reconocidas como nuevas “disciplinas” o facetas de la ciencia biomédica, llamadas Farmacogenética y Farmacogenómica.

#### **4.3.1 Aplicación de la Farmacogenética en el desarrollo de nuevos fármacos** <sup>(30)</sup>

Es de conocimiento común que aunque la farmacopea de hoy representa un enorme progreso comparado con el que estaba disponible hace solamente 15 ó 20 años, está muy lejos de la perfección. Muchos pacientes no pueden responder totalmente, o en conjunto, a los fármacos que les suministran, y otros manifiestan a menudo efectos adversos serios. Si aceptamos que todas las enfermedades complejas comunes —es decir, los problemas de salud que son los contribuyentes principales a la carga mundial de la enfermedad— son el resultado de complejas interacciones multifactoriales, entre la predisposición y la susceptibilidad innatos, por un lado, y de factores ambientales y externos, por el otro, entonces el

problema de la variación interindividual en la respuesta a los fármacos es apenas un aspecto de esta complejidad. La variación se puede asumir que depende tanto de influencias externas, tales como incumplimiento y dosificación incorrecta, como influencias internas, tales como la variación genética que influye sobre la respuesta.

Claramente, una comprensión mejor de la naturaleza de la predisposición genética a la enfermedad, de la patología a nivel molecular y del modo de acción de los fármacos fomentará el progreso futuro en el cuidado de la salud. El progreso actual en biología y genética molecular nos está proveyendo de las herramientas necesarias para alcanzar esta refinada comprensión.

Entre todos los “factores ambientales” a los que estamos expuestos, los fármacos pueden interactuar específicamente y selectivamente con las características genéticas dadas de un individuo. Su potencia y margen terapéutico estrecho comparado con, por ejemplo, los comestibles, hace más probable que interactúen recíprocamente con la susceptibilidad individual natural de un paciente.

Se pueden distinguir varios modelos conceptuales diferentes de la respuesta individual específica a los fármacos. Incluyen las diferencias farmacocinéticas debido a las diferencias interindividuales en la absorción, distribución, el metabolismo (con respecto a la activación y a la inactivación) o la excreción de los fármacos. En cualquiera de estos casos, los efectos diferenciales que se han observado son debidos a la presencia de concentraciones inadecuadas del agente farmacológico o sus metabolitos en el sitio previsto de acción, o ambos, que da lugar a la falta de eficacia o a efectos tóxicos. La Farmacogenética, que se relaciona con la farmacocinética, se ha reconocido como entidad por más de 100 años. A pesar del conocimiento extenso, desde mediados del siglo XX, de isoenzimas con potencial de metabolización diferente, la implementación y aplicación práctica de este conocimiento ha sido hasta ahora mínimo. Esto pudo

ser consecuencia de la irrelevancia de tales diferencias en la presencia de curvas dosis-respuesta relativamente planas, así como en el hecho de que muchos fármacos están sujetos a complejas rutas de metabolización paralelas para lo cual, si el rendimiento de una enzima falla, otra puede compensar.

Las diferencias interindividuales en los efectos de un fármaco pueden también ser debido a las diferencias farmacodinámicas. Aquí, pueden ser distinguidos dos modelos diferentes que se relacionan con los mecanismos principales por los cuales actúan los fármacos: etiología específica y mecanismos paliativos.

La etiología específica se relaciona con los fármacos que trabajan apuntando, atenuando o corrigiendo la causa real de la enfermedad o uno de los factores que contribuyen a su etiología. Por el contrario, los fármacos paliativos modulan las rutas relevantes asociadas al fenotipo de la enfermedad que no son disfuncionales pero se pueden utilizar para contrapesar el efecto de una enfermedad causada por una ruta disfuncional. Estos fármacos no tratan directamente la causa subyacente o la contribución etiológica. Porque un tratamiento causativo trabajará solamente si el mecanismo que trata contribuye a la enfermedad del paciente, dicho tratamiento puede ser ineficaz si ese mecanismo no es operativo.

Actualmente, hay el acuerdo general que, a nivel molecular, todos los diagnósticos clínicos principales, tales como diabetes o cáncer, abarcan varias subcategorías etiológicas distintas. En el caso de un fármaco etiológico activo, implica que será apropiado solamente en una fracción de los pacientes que tienen el diagnóstico clínico, es decir en éstos quienes la etiología molecular dominante, o por lo menos uno de los factores de contribución, compite con el mecanismo de acción del fármaco. Así pues, la heterogeneidad desconocida y no diagnosticada de la enfermedad a nivel molecular proporciona una explicación importante para la respuesta diferenciada del fármaco y representa probablemente una fracción sustancial de lo que ahora incluimos indistintamente bajo el término Farmacogenética. Por el contrario, en el caso de un fármaco que trabaja

paliativamente, las diferencias interindividuales en la actividad de las rutas blanco o las variaciones moleculares en la estructura del blanco biológico de un fármaco que afecta su interacción con el fármaco, proporcionan una explicación diferente para la respuesta diferenciada del fármaco, la cual se basa en la farmacodinámica.

#### **4.3.1.1 Un fármaco adecuado para el paciente adecuado** <sup>(31)</sup>

El diagnóstico exacto que conduce a los tratamientos específicos universales es, para muchas enfermedades, un mito. La clasificación de una enfermedad cambia en un cierto tiempo pues la investigación proporciona cada día más información. Las enfermedades son colecciones de síntomas y signos (fenotipos) que parecen ser similares, y para muchas enfermedades no hay una prueba de diagnóstico exacta. Con la adición de la información bioquímica y genética, la heterogeneidad de condiciones comunes tales como la diabetes y la enfermedad de Alzheimer ha llegado a ser cada vez más evidente. Los fenotipos clínicos similares pueden tener mecanismos subyacentes muy diversos. Conforme aumenten las capacidades genéticas, tendremos herramientas adicionales para subdividir las designaciones de la enfermedad que son clínicamente idénticas. Por ejemplo, un diagnóstico provisional de la enfermedad de Alzheimer se hace en base a los criterios clínicos establecidos por los comités de salud (la confirmación requiere una histología de cerebro). Sin embargo, hay tres mutaciones del gene, un polimorfismo común del gene de susceptibilidad, otro locus menos común pero ligado a la susceptibilidad y otros subtipos fenotípicos que pueden parecerse clínicamente a la enfermedad de Alzheimer pero tener patología variable. Si se desarrollara un tratamiento eficaz para una forma común de la enfermedad, puede ser que no funcione para todos los pacientes, especialmente en aquellos con las mutantes raras de la enfermedad de Alzheimer. Inversamente, un tratamiento desarrollado para una mutación específica puede que no tenga ningún efecto en los fenotipos comunes de Alzheimer. No son los signos y los síntomas solamente que cambiarán nuestra capacidad para definir heterogeneidad o clasificar a pacientes según la respuesta a los fármacos.

Se pueden identificar ya las variantes del gene que codifican para las enzimas que metabolizan un fármaco, que pueden afectar la dosis efectiva o el patrón de reacciones adversas. Por ejemplo, el desarrollo de neuropatía periférica relacionada con la isoniazida puede ser seguida en pacientes con ciertos alelos de un gene polimórfico para la enzima hepática N-acetiltransferasa 2 quienes son acetiladores lentos del fármaco. Estos individuos están en riesgo creciente de una neuropatía periférica o daño hepático porque la concentración de isoniazida en su sangre permanece más arriba y por más tiempo que en otros genotipos. Así, mientras que la susceptibilidad a la tuberculosis puede tener un perfil genético separado, los efectos nocivos específicos de la terapia se pueden explicar por un polimorfismo heredado de una enzima del metabolismo del fármaco.

Existen también casos donde la respuesta al tratamiento con un fármaco se correlaciona con las variantes del gene implicadas en el modo de acción del fármaco. Mientras que los proyectos del genoma, tanto públicos como privados, han estado compitiendo para dar una conclusión, ha emergido la capacidad técnica para perfilar muchas de las variantes polimórficas del genoma de un individuo. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en una posición específica en la secuencia del gene, son frecuentes a través del genoma. Los centenares de millares de polimorfismos se pueden ahora identificar y ordenar de forma precisa en un mapa de alta densidad de SNPs. Dicho mapa se puede utilizar para encontrar los genes relacionados con la enfermedad y para correlacionar la información genética de un paciente con su respuesta probable a un fármaco. Los individuos que llevan un alelo particular de un gene es probable lleven variantes específicas de varios marcadores de SNPs que estén cerca, o dentro de ese alelo debido al desequilibrio de ligamiento. Para predecir la respuesta a un fármaco, no sería necesario identificar los genes y los alelos reales implicados; el patrón de los marcadores de SNP sería suficiente.

El consorcio de SNPs, que agrupa a compañías farmacéuticas, compañías procesadoras de información, instituciones académicas, y a Wellcome Trust del



Reino Unido, ha completado un mapa de alta densidad de SNPs con 200,000–300,000 SNPs. Este mapa es de dominio público y está disponible en <http://snp/cshl/org/>. Los avances tecnológicos junto con la robótica reducirán perceptiblemente los costos para analizar varios cientos de miles de SNPs por paciente en los ensayos clínicos. Los programas de Bioinformática permitirán comparaciones rápidas de los pacientes que son fenotípicamente diferentes con respecto a la respuesta a los fármacos con un nivel definido de eficacia comparado con otros sin eficacia. Puesto que solo la información referente a las diferencias en la respuesta a los fármacos será necesaria, los perfiles de desequilibrio de ligamiento de SNPs (SNP-LD) se combinarán con chips bioinformáticos para poder generar un diagnóstico. Una gran cantidad de chips idénticos que lleven perfiles de respuesta a los fármacos se podrán distribuir a los laboratorios de diagnóstico para que así el costo de los chips para este propósito baje gradualmente.

La predicción de un alto índice de eficacia con un perfil farmacogenético, junto con una identificación progresiva y oportuna de pacientes que experimenten efectos colaterales, aumentará la exactitud para seleccionar el fármaco y la dosis correcta para cada paciente en particular. Evitará la demanda por costos inefectivos al probar un fármaco en una amplia población antes de que este fármaco se agregue a una lista aprobada de reembolso. No se permitirá que un fármaco beneficioso sea restringido porque solamente una fracción de pacientes responde a éste. Una preocupación de los gobiernos y de aquellos que se encargan del cuidado de la salud es que muchos pacientes que no responden reciben también prescripciones y que los que si responden no pueden ser beneficiados.

¿Cuál es la alternativa? Un panorama futuro puede ser la disponibilidad de apenas unos cuantos fármacos para las enfermedades más demandadas por los médicos porque el costo de ensayos clínicos y los riesgos de racionar un fármaco son demasiado altos para otras enfermedades. Muchas enfermedades comunes

no pueden enlistarse para el desarrollo de nuevos fármacos porque la inversión estimada es más alta que en otras áreas. Un ataque más amplio contra más enfermedades, dando por resultado nuevas medicinas de alto valor, será una consecuencia de la aplicación de la Farmacogenética en los ensayos clínicos y en farmacovigilancia.

#### **4.3.2 Aplicación de la Farmacogenómica en el desarrollo de nuevos fármacos** <sup>(32)</sup>

En el contexto del descubrimiento y desarrollo de fármacos, la Farmacogenómica clínica es la aplicación de la información genética, de una población o de un individuo, para predecir la seguridad, la toxicidad y la eficacia de fármacos, como parte de un programa de desarrollo de fármacos o como parte del diagnóstico de un individuo y del régimen de tratamiento. Abarca la variabilidad genética en respuesta a los fármacos en y a través de una población. Mucha de esta variabilidad es debida a los polimorfismos en el metabolismo de los fármacos (es decir efectos farmacocinéticos), y los polimorfismos en los receptores de fármacos y otros efectores (es decir efectos farmacodinámicos). El alcance de la Farmacogenómica clínica incluye:

- ✓ La identificación y caracterización de los genes candidatos y de polimorfismos.
- ✓ La correlación de los polimorfismos con la terapia, resultados clínicos y efectos de fármacos.
- ✓ El desarrollo de pruebas genéticas moleculares para la predicción de la respuesta a un fármaco, o selección y dosificación de un fármaco basado en el genotipo o la expresión de un gene.

Las compañías farmacéuticas están haciendo frente a un "déficit de innovación" en los fármacos que están en líneas desarrollo y están buscando

nuevas maneras que mejoren perceptiblemente su productividad y aumenten el número y la calidad de fármacos innovadores en sus líneas de desarrollo. Los acercamientos tradicionales al descubrimiento y desarrollo de nuevas moléculas están alcanzando el límite de su capacidad para rendir en nuevos fármacos. En 1995, 75 de los 100 fármacos en el mercado apuntaban solamente a cuatro familias de blancos moleculares. El número de blancos agendados al día de hoy es menos de 450 de los 10.000 blancos estimados en el genoma humano. La diversidad de blancos se limita a receptores asociados a proteína G (60% de fármacos en el mercado), a canales iónicos, a receptores nucleares de hormonas (por ejemplo, receptores de esteroides), y a enzimas (por ejemplo, serin proteasas). Es también significativo que los blancos no son médicamente diversos: un tercio de los fármacos en el mercado (excepto antibióticos) se asocian a desórdenes del SNC y otro tercio a cáncer y enfermedades de la sangre.

La comunidad financiera espera que la industria farmacéutica crezca en ganancias en aproximadamente 13% anualmente. Sin embargo, el crecimiento proyectado bajo modelos tradicionales de desarrollo de fármacos es menos del 8% anual. Las proyecciones financieras sugieren que las compañías farmacéuticas requerirán de 3 a 5 nuevas entidades químicas (NCEs, por sus siglas en inglés) aprobadas cada año para alcanzar una tarifa de crecimiento de 10% al año. Para aumentar su tarifa de crecimiento anual, la industria farmacéutica debe reducir el tiempo y los costos para el descubrimiento y desarrollo de un fármaco, que requiere actualmente un promedio de 10–12 años y una inversión de US\$500 millones o más por cada compuesto.

La falla al tratar asuntos específicos durante la revisión del proceso regulatorio se cita a menudo como la causa de retraso o de falla para aprobar nuevas aplicaciones de fármacos. En particular, tres áreas han sido identificadas repetidamente por los comités consultivos de la FDA como problemáticas:

- ✓ Problemas característicos en la relación dosis-efecto, incluyendo la delimitación inadecuada de la tolerancia de dosis y de rangos terapéuticos.
- ✓ Asuntos en diseño experimental y planes de desarrollo clínicos, incluyendo una falta de documentación adecuada en la indicación propuesta.
- ✓ Dificultad en medir el riesgo-beneficio: durante el desarrollo del fármaco y durante el proceso regulatorio de revisión, ambos patrocinados por las compañías farmacéuticas y quienes determinan el precio toxicológico asociado a la aprobación de un fármaco nuevo. Los factores incluyen la seguridad total del compuesto concerniente a otros agentes terapéuticos disponibles, a la indicación propuesta, a la severidad de la enfermedad, y a la probabilidad de uso en poblaciones de alto riesgo.

La Farmacogenómica clínica tiene el potencial de mejorar la productividad y de aumentar el número y la calidad de nuevos fármacos en líneas de desarrollo tales como:

- ✓ Validar blancos terapéuticos genómicamente más diversos y de más alta calidad.
- ✓ Eliminar fármacos candidatos y blancos inadecuados en las etapas tempranas y más bajas de costo en el desarrollo.
- ✓ Acelerar los procesos de desarrollo clínico, diseñando mejores ensayos que demuestren claramente mejor seguridad, eficacia y cumplimiento.
- ✓ Desarrollar fármacos con perfiles óptimos de riesgo-beneficio que demuestren claramente resultados médicos mejorados en determinadas poblaciones de pacientes.

Los analistas de la industria predicen que, mejorando los resultados médicos por el uso de Farmacogenómica en el diagnóstico e innovación de fármacos, las compañías farmacéuticas podrían beneficiarse en el orden de US\$200 millones a US\$500 millones de ingresos extra por cada fármaco. Los pacientes, los médicos y las organizaciones dedicadas al manejo y cuidado de enfermos también se beneficiarán con tratamientos más eficaces y bajarán los costos totales en el cuidado de la salud. Por estas razones, las compañías farmacéuticas han comenzado a integrar la Farmacogenómica en programas de desarrollo de fármacos. Durante los tres a cinco años próximos, se convertirá en una herramienta esencial en la industria farmacéutica.

#### **4.3.2.1 Descubrimiento clínico usando bancos de DNA** <sup>(32)</sup>

Aunque los genomas humanos individuales son 99.9% idénticos, la diferencia de 0.1% predice como tres millones de polimorfismos, siendo más común el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP). Muchos de los polimorfismos que existen en los 30.000 o 40.000 genes del genoma humano no tienen ningún efecto. Algunos, sin embargo, afectarán la expresión y la función de una proteína, dando por resultado fenotipos afectados por una enfermedad o por la respuesta a un determinado fármaco. Las estrategias de la industria para el descubrimiento y la validación de polimorfismos relevantes incluyen bancos de DNA de los ensayos con fármacos en etapa tardía donde los pacientes están bien definidos en base a la pertenencia étnica, a características de la enfermedad y a respuesta a los fármacos. Los estudios retrospectivos en estos bancos genómicos procuran identificar y validar polimorfismos relevantes empleando métodos de secuenciación y de genotipificación, conjuntamente con bases de datos de DNA públicas, comerciales o privadas y herramientas bioinformáticas. Una vez que esté identificado y caracterizado el polimorfismo en términos de expresión, de funcionalidad y de frecuencia, de la asociación del polimorfismo con la enfermedad, con el progreso de la enfermedad o con el efecto del fármaco, debe ser establecido para confirmar su potencial comercial. Estos marcadores genéticos

validados tendrán aplicaciones potenciales, acelerando la identificación de los compuestos principales, eligiendo a pacientes para los ensayos clínicos y desarrollando un diagnóstico molecular.

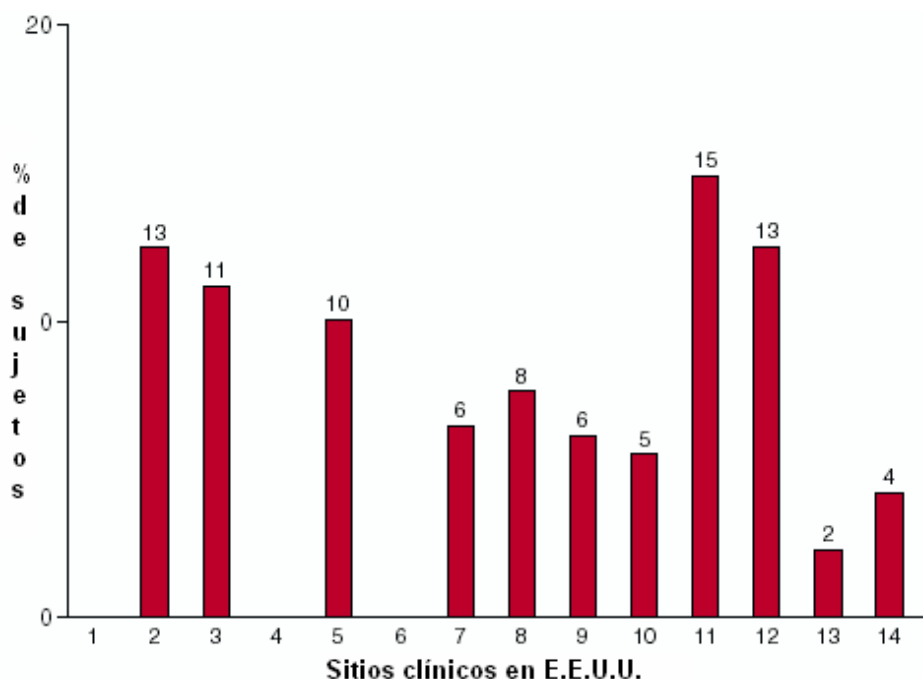
Las barreras que se presentan actualmente para este acercamiento son: la probabilidad de que el número de SNPs blanco y el número de sujetos requeridos para la investigación es absolutamente grande. Además, los costos actuales para los métodos de secuenciación y genotipificación (alrededor de US\$1 por SNP) obstaculizarán los estudios basados en el genoma para el futuro inmediato y favorecerán probablemente un acercamiento menos inclusivo del gene candidato. Para el momento, el éxito en esta área depende del acceso a las herramientas bioinformáticas sofisticadas, a la selección eficaz del gene candidato y al acceso a poblaciones apropiadas.

#### **4.3.2.2 Perfiles farmacogenómicos en ensayos clínicos de fármacos** <sup>(32)</sup>

Hoy, la aplicación de la Farmacogenómica ocurre relativamente temprano en el desarrollo clínico de fármacos, principalmente en estudios de Fase I, y se centra sobre todo en las diferencias genéticas subyacentes que dan lugar a la variación en la capacidad de un individuo de metabolizar los fármacos. Las aplicaciones iniciales de Fase I consisten en los acercamientos anticipados que procuran controlar la variabilidad farmacocinética o los eventos adversos. Esto puede ser alcanzado enlistando a individuos con base en sus genotipos que predigan la capacidad metabólica por rutas específicas. Los polimorfismos genéticos en estas rutas son frecuentes en individuos y dentro de grupos étnicos. Debido a que hay un número limitado de individuos enlistados en ensayos de Fase I, es beneficioso para un genotipo antes de la inscripción, asegurar a una población representativa, incluyendo porcentajes apropiados de cada tipo metabólico.

La figura 10 representa la variabilidad del tipo metabólico CYP2D6 observado a través de 15 sitios clínicos. Todos los sitios estaban dentro de los E.E.U.U. y

principalmente de población Caucásica. El porcentaje de metabolizadores pobres varió de un 0% a 15%. Esta variabilidad de sitio-a-sitio puede tener un impacto significativo en estudios de seguridad de Fase I. Si los sitios seleccionados incluyen solamente los sitios 1, 4 y 15 (100% metabolizadores extensos), los niveles sistémicos y cinéticos del fármaco, serían probablemente más consistentes que en los sitios 2, 3, 11 o 12 (11%-15% metabolizadores pobres) incluidos. Debido a que los niveles sistémicos y cinéticos del fármaco son factores causativos que influyen en los efectos adversos, las decisiones sobre niveles de dosis en ensayos de Fase II se ven afectadas. La genotipificación anticipada asegurará a una población representativa a través de todos los sitios, esta fuente de variabilidad será controlada, y se alcanzará un nivel de confianza más alto para apoyar las decisiones sobre el desarrollo continuo de fármacos.



**Figura 10.** Incidencia de metabolizadores pobres de CYP2D6 a través de 15 sitios de ensayos clínicos en E.E.U.U.

Como una alternativa o suplemento a la genotipificación anticipada, archivar el DNA de los individuos enlistados en estudios de Fase I producirá una biblioteca de DNA que permita una genotipificación retrospectiva. La genotipificación retrospectiva ayudará a explicar comportamientos farmacocinéticos y a identificar

individuos que podrían estar en riesgo de efectos adversos en los últimos ensayos.

Se reconoce generalmente que las estrategias clínicas en el desarrollo de fármacos necesitan considerar el potencial de la Farmacogenómica impactando directamente sobre la farmacocinética y la farmacodinámica. Hay una tendencia, por lo tanto, de aplicar la Farmacogenómica en los ensayos de etapa tardía donde los marcadores de eficacia del fármaco puedan ser empleados o identificados y actuar en el proceso del descubrimiento. Se puede utilizar el perfil farmacogenómico para estratificar los ensayos basados en los pacientes que son más probables de ser beneficiados con la terapia. Por otra parte, el perfil genético se puede utilizar para excluir a los individuos que son más probables a tener efectos adversos relacionados con enzimas metabolizadoras de fármacos, realzando así, la tolerancia y conformidad durante el ensayo y durante el uso post-comercialización. El perfil genético puede ayudar también a distinguir los fármacos de innovación de aquellos compuestos que ya estén en el mercado. En estos ensayos de fase tardía, el DNA archivado es más valioso porque agrega la oportunidad de identificar marcadores farmacodinámicos que distinguen a respondedores de no respondedores. Mientras que se acumule más DNA en el archivo, proporcionará una biblioteca de DNA altamente específica y bien atribuida para investigación futura.

La oportunidad principal para la Farmacogenómica clínica está entre la investigación de Fase II y de Fase III, que es cuando se toman las decisiones económicas cruciales. Un ensayo de Fase II que está fallando debido a la toxicidad o la carencia de eficacia podría reajustarse usando marcadores farmacogenómicos. La eficacia se puede demostrar generalmente sólo en una proporción de pacientes en el ensayo. Por ejemplo, el índice de no-respondedores a los antidepresivos tricíclicos puede extenderse desde un 20% hasta un 50%, los beta-bloqueadores desde un 15% hasta un 35% y los anti-neoplásicos desde un 20% hasta un 70%. La eficacia limitada afecta el tamaño y el costo de los estudios



de Fase III. Generando un perfil farmacogenómico para identificar a los pacientes en ensayos de Fase II que son probables de beneficiarse por medio de fármacos en ensayo de Fase III puede ser más eficiente en tamaño, tiempo y costos. Varios de los muchos compuestos existentes que no pudieron demostrar eficacia en ensayos grandes podrían probarse ahora de manera segura y eficaz en una población más pequeña pero identificable.

La preocupación de que tal estratificación farmacogenómica de pacientes se restringe a una población para un fármaco dado es válida; pero esa población representa un mercado donde el fármaco tiene más beneficiados. La alta eficacia y los bajos efectos adversos esperados en esas poblaciones traducen a una alta utilidad clínica y a un desarrollo más corto y más fácil.

La Farmacogenómica es una herramienta importante en el diseño y la interpretación de ensayos clínicos porque contribuye a una definición más exacta de la enfermedad, correlaciona la respuesta del fármaco con los marcadores genéticos, predice la dosis-respuesta y efectos adversos, permite poblaciones representativas y permite la estratificación de pacientes.

Las ventajas potenciales de perfiles farmacogenómicos en ensayos clínicos incluyen:

- ✓ Reducción en el tiempo de desarrollo de fármacos demostrando la eficacia en poblaciones específicas.
- ✓ Optimización de la utilidad clínica demostrando la relación entre los subtipos y la eficacia.
- ✓ Reducción del tiempo que tarda en salir al mercado el fármaco demostrando especificidad en una población predicha.

- ✓ Explicación de la respuesta e identificación de grupos en riesgo.

Los bancos de material genético de ensayos clínicos de fase tardía proporcionarán la oportunidad de identificar al respondedor, al no respondedor y a las poblaciones adversas al fármaco. Los estudios retrospectivos usando colecciones de DNA que provean información médica sobre tipos de enfermedades específicas, respuesta al fármaco y composición étnica podrían construir una fundación para la evolución continua de la medicina, del diagnóstico y del tratamiento hacia la predicción y la prevención.

#### **4.3.3 Farmacogenética y reacciones adversas** <sup>(33, 34)</sup>

La variabilidad de persona a persona en la respuesta a los fármacos es el problema principal en la práctica clínica y el desarrollo de fármacos. Ésta puede conducir a la falla terapéutica o a las reacciones adversas a los fármacos en individuos o en subpoblaciones de pacientes.

Un análisis extenso citado de 39 estudios anticipados en pacientes hospitalizados en los Estados Unidos estimaba una incidencia total de reacciones adversas de 6.7%. Los pacientes admitidos en un hospital después de una reacción adversa eran 4.7%. Aunque algunos de estos datos han sido criticados, una continuación subsecuente realizada por los mismos autores, incluyendo estudios en otros países, reveló datos similares. Dos estudios australianos y un ensayo multicéntrico, realizado en Francia se centraron en la incidencia de hospitalizaciones relacionadas con reacciones adversas, mostrando una incidencia entre 2.4 y 3.6% y entre 2.37 y 4.01%, respectivamente. La mortalidad encontrada en el estudio francés era similar a la de los EE.UU. (0.12% contra 0.13%, respectivamente). Se ha estimado que las reacciones adversas causan hasta el 7% de todas las admisiones al hospital en el Reino Unido y el 13% de todas las admisiones a las clínicas de medicina interna en Suecia.

Además de la alta ocurrencia de reacciones adversas y la asociación a la morbilidad y la mortalidad, deben ser considerados los costos sustanciales implicados. Dos estudios recientes revelaron cómo la gente mayor era hospitalizada más a menudo que los jóvenes, probablemente debido a la politerapia, y cómo los costos directos anuales ascienden a 400 millones de Euros.

Las reacciones adversas son también una de las causas más comunes del retiro de cierto fármaco del mercado, con implicaciones financieras enormes para la industria farmacéutica. Un estudio reciente demuestra que un total de 56 fármacos (10%) aprobados entre 1975 y 1999 fueron sacados del mercado en los E.E.U.U. Puesto que solamente un número limitado de individuos selectos son expuestos a un agente antes de que se lance al mercado, se desconoce la gama completa de reacciones adversas. Las reacciones adversas clínicamente más relevantes ocurren en un índice de 1/10.000 o menos. Para identificar reacciones adversas con un índice de 1/3000 o 1/6000, las estadísticas indican que aproximadamente 10.000–20.000 pacientes necesitan ser supervisados durante los ensayos clínicos. La seguridad de nuevos agentes no puede ser determinada completamente hasta que un fármaco ha estado en el mercado por muchos años. Aproximadamente se requieren de 2 a 3 años de experiencia post-mercado para entender completamente el perfil de seguridad de un nuevo fármaco. Por lo tanto, puesto que las reacciones más severas inducidas por el fármaco no pueden ser descubiertas antes de la licencia, se necesita de una eficiente vigilancia post-mercado.

Los factores de riesgo potenciales para la ineficacia o toxicidad del fármaco incluyen interacciones fármaco-fármaco, la edad del paciente, funciones hepáticas y renales u otros factores de la enfermedad, y las variables en el estilo de vida tales como fumar y consumir alcohol. Todos estos factores deben ser evidentes para los médicos. Además, ha llegado a estar claro en años recientes que los factores genéticos pueden también modificar perceptiblemente la respuesta a los fármacos o aumentar el riesgo de reacciones adversas. La mayoría de los efectos

del fármaco son determinados por la interacción con varios productos génicos que influyen en la farmacocinética y la farmacodinámica del fármaco, incluyendo las diferencias heredadas en los blancos del fármaco (receptores) y la disposición al fármaco (enzimas metabolizadoras y transportadores). Así, en el "juego" de la Farmacogenética y la Farmacogenómica están implicados simultáneamente varios jugadores: genes, ambiente, clínicos o investigadores y tecnologías informáticas.

#### 4.3.3.1 Clasificación de las reacciones adversas a los fármacos <sup>(35)</sup>

Las reacciones adversas se pueden dividir esquemáticamente en dos categorías importantes: las de tipo A y las de tipo B. Las de tipo A son comunes, predecibles y pueden ocurrir en cualquier individuo. Las de tipo B son poco comunes e impredecibles y ocurren solamente en individuos susceptibles. Las reacciones de tipo A son las más frecuentes y pueden ser observadas en un 25–45% de los pacientes. Estos representan una exageración de las acciones farmacológicas primarias y/o secundarias conocidas del fármaco, están relacionadas con la dosis y podrían, probablemente, ser evitadas y/o ser previstas. En contraste, las reacciones de tipo B o reacciones *idiosincrásicas* a los fármacos no pueden ser explicadas en base a la farmacología del fármaco y no muestran ninguna relación evidente dosis-respuesta en individuos susceptibles. A menudo pasan desapercibidas hasta que el fármaco se encuentra en el mercado y generalmente están asociadas a una alta mortalidad.

Las alteraciones genéticamente determinadas en enzimas metabolizadoras de fármacos pueden predisponer a la toxicidad farmacológica e idiosincrásica. Los defectos de un solo gene explican solamente la minoría de reacciones adversas. Para la mayoría de las reacciones adversas, particularmente las de naturaleza idiosincrásica, la predisposición parece ser multifactorial, implicando no sólo un loci múltiple del gene sino también factores ambientales tales como infecciones concomitantes. La mayoría del trabajo se ha centrado en polimorfismos enzimáticos en la oxidación y la conjugación de fármacos como factores de riesgo

para la toxicidad, pero los genes implicados en mecanismos de reparación de la célula, la elaboración de citoquinas y la sensibilidad inmune no se pueden excluir para predecir la susceptibilidad individual a diversas formas de reacciones adversas.

Los polimorfismos genéticos son una fuente de variación de la respuesta a los fármacos en el cuerpo humano. En lo referente a reacciones adversas, el mayor interés se ha centrado en la implicación de factores farmacocinéticos y, en particular, con el metabolismo de fármacos. Sin embargo, ahora está aumentando la creencia de que la variación genética en los blancos del fármaco (factores farmacodinámicos) puede también predisponer a alguna reacción adversa, aunque la investigación en esta área está en una etapa temprana de desarrollo.

#### **4.3.3.2 Perspectivas farmacogenéticas en las reacciones adversas** <sup>(33, 34)</sup>

La identificación sistemática y el análisis funcional de los genes humanos revolucionarán el estudio de los procesos patológicos de la enfermedad y del uso racional y desarrollo de fármacos. Permitirá a médicos hacer ensayos confiables del riesgo de algunos individuos en adquirir una enfermedad particular, incrementará el número y la especificidad de los blancos de fármacos, y explicará la variación interindividual de la eficacia y toxicidad terapéutica de los fármacos. Los alelos mutados en un solo locus de un gene son los factores de riesgo individuales más estudiados para las reacciones adversas a los fármacos, incluyendo los genes para la N-acetiltransferasa, la tiopurina metiltransferasa, la dihidropirimidina deshidrogenasa, y las enzimas del citocromo P450.

La genotipificación puede predecir los extremos de los fenotipos en estas situaciones. Sin embargo, los factores farmacogenéticos menos definibles producen un fenotipo junto con otros genes variables y con los factores ambientales (el fumar, dieta, etc). La genómica está proporcionando la información y la tecnología para analizar estas situaciones multifactoriales complejas y para

obtener la información genotípica individual. El conocimiento de las variaciones heredadas de la sensibilidad a los fármacos, que son constantes a través de la vida, puede conducir a un reajuste en las dosis en base al perfil genético que presente el paciente y es probable que de este modo se pueda prevenir las reacciones adversas a los fármacos.

#### **4.3.4 Farmacogenómica y reacciones adversas** <sup>(35)</sup>

La eficacia de la Farmacogenómica en la prevención de reacciones adversas está actualmente bajo examinación. La mayoría de los fármacos tienen rutas metabólicas complejas de modo que los alelos múltiples variables pudieran ser responsables de las reacciones adversas.

Recientemente se ha estimado que ~60% de los fármacos principales que causan reacciones adversas son metabolizados por una o más enzimas del citocromo P450 con una alta frecuencia de alelos inactivos. Según lo esperado, el CYP2D6, altamente polimórfico fue implicado en una porción importante de las reacciones adversas de los fármacos seleccionados aleatoriamente (~30%). Sin embargo, CYP2A1 (que metaboliza solamente 5% de los fármacos seleccionados aleatoriamente) está implicado en el metabolismo de la mayoría de fármacos del panel de reacciones adversas. Por otra parte, se conocen muy pocos polimorfismos funcionales para la principal enzima metabolizadora CYP3A4, responsable del metabolismo de más del 50% de fármacos. Aún así, la actividad de CYP3A4 en el hígado es altamente variable entre los pacientes, incluso en ausencia de mutaciones conocidas, posiblemente porque las mutaciones residen en regiones hasta ahora desconocidas del promotor o en los genes que codifican los factores de transcripción que regulan la expresión de CYP3A4. Las reacciones adversas pueden ser también una función de variantes alélicas en loci independientemente segregados y de la exposición ambiental. El acercamiento actual a la identificación de la predisposición genética a reacciones adversas es limitado por el escaso conocimiento de los mecanismos bioquímicos de las

reacciones adversas, y restringe así la opción de los genes candidatos. Una estrategia alternativa es el uso de un mapa de SNPs que sea comprensivo, densamente espaciado y muy amplio, el cual pueda permitir rastrear los genes farmacogenéticamente activos a lo largo de todo el genoma.

Incluso si no se tiene ninguna duda de que los mapas completos de SNPs en el genoma podrán ser generados en los próximos años, sigue existiendo una cuestión: ¿la Farmacogenómica tendrá un impacto práctico en mejorar la seguridad de fármacos que ya están en el mercado o que están por venir? Es decir ¿la Farmacogenómica contribuirá hacia una farmacoterapia más segura y más eficiente? Para contestar a esta pregunta es necesario considerar el problema desde varios aspectos: científicos, clínicos, farmacológicos, éticos, económicos y de farmacovigilancia. Los primeros tres aspectos han sido tratados antes, los otros tres aspectos necesitan ser discutidos, particularmente en vista de la selección de nuevos fármacos candidatos. El siglo XX ha traído un amplio arsenal de terapias contra todas las enfermedades importantes: infecciones, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neoplásicas, y desórdenes mentales. Sin embargo, la terapia farmacológica, a menudo falla a la hora de curar y puede causar efectos nocivos sustanciales. Por otra parte, el uso mundial de estos fármacos ha revelado diferencias interindividuales sustanciales en la respuesta terapéutica. Cualquier fármaco dado puede ser terapéutico en algunos individuos, pero ineficaz en otros, y algunos individuos experimentan efectos adversos al fármaco mientras que otros no son afectados. La Farmacogenómica cuestiona si se puede cambiar la propuesta de "un fármaco adecuado para todos" a la "terapia personalizada". La industria farmacéutica podría decidir incorporar a la Farmacogenómica en la evaluación clínica, la respuesta al fármaco y el perfil de reacciones adversas durante los ensayos clínicos extensos de Fase II. Estos perfiles podrían, entonces, formar la base para los criterios de inscripción en estudios enfocados de Fase II y podrían ayudar a determinar si los pacientes tienen el perfil necesario de SNPs para competir con la eficacia. Un camino similar

de desarrollo conduciría a la aprobación de un fármaco para una población farmacogenéticamente definida.

En muchos programas clínicos reclutan a una gran cantidad de pacientes para tratar el asunto de la variabilidad interpaciente. Sin embargo, a pesar de la inclusión de una gran cantidad de pacientes en ensayos actuales, la caracterización de reacciones adversas raras (menos de 1 en 1000) presenta un desafío importante. En particular, las reacciones adversas raras están a menudo presentes, solamente en amplias poblaciones. Una solución es realizar pruebas más extensas de seguridad en poblaciones grandes y heterogéneas antes de la aprobación para que salga al mercado. Esto aumentaría significativamente, el tiempo y el costo de la evaluación clínica y crearía una barrera significativa en el desarrollo de fármacos, retrasando inevitablemente la disponibilidad de muchos medicamentos nuevos. Una solución alternativa puede ser el uso de la Farmacogenética, no sólo como una herramienta para desarrollar fármacos, sino también como una estrategia actual para intensificar la farmacovigilancia. Usando este concepto propuesto, cada paciente que reciba un fármaco en el período inicial de post-lanzamiento se sometería a una toma de muestra sanguínea para que sea almacenada en sitios específicos para estudios posteriores. Si los pacientes experimentan reacciones adversas, se podría extraer el DNA y comparar con el DNA de los pacientes que recibieron el fármaco pero no experimentaron reacciones adversas. Este acercamiento hacia la farmacovigilancia permitiría un alto volumen, seguridad de alta calidad y datos genéticos/médicos que se recolectarían para los miles de pacientes, en vez de sólo aquellos que son evaluados en los ensayos clínicos post-mercado. Esta tecnología y concepto proporcionarán un avance significativo en los sistemas actuales que en general, proporcionan las amplias advertencias a los profesionales en el cuidado de la salud antes de prescribir y ayudarán a una mejor comprensión y predicción de reacciones adversas.



### **4.3.5 Aplicación clínica de la Farmacogenética y la Farmacogenómica en diversos padecimientos**

#### **4.3.5.1 Farmacogenética y artritis reumatoide <sup>(36)</sup>**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta al 0.5–1.0% de la población en general. Mientras que progresa la enfermedad, el proceso inflamatorio de la membrana sinovial de las articulaciones destruye la arquitectura articular de forma irreversible. En la última etapa, la enfermedad causa una inhabilidad significativa y altos costos médicos. Sin embargo, como progresa la comprensión de la fisiopatología de la AR, se han desarrollado nuevos agentes y estrategias terapéuticas. La eficacia de un tratamiento temprano y agresivo con fármacos antirreumáticos es aceptada ampliamente. Los fármacos antirreumáticos, tal como el metotrexato (MTX), la sulfasalazina (SSZ) y la leflunomida, han documentado la prevención del daño estructural a las articulaciones. Recientemente, han sido introducidos modificantes biológicos de la respuesta que apuntan hacia citoquinas específicas, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) o la interleucina-1, y los resultados indicaron una supresión eficaz en la actividad de la AR. Sin embargo, el resultado del tratamiento con fármacos antirreumáticos se sabe que varía entre pacientes. La diferencia en la respuesta se ha reportado en modificantes biológicos de la respuesta. Por otra parte, el uso de estos agentes es limitado por el desarrollo de toxicidad impredecible que muchas veces es severa. Previamente, se describió que la actividad de algunas enzimas metabolizadoras de fármacos antirreumáticos, tales como la N-acetiltransferasa 2 (NAT2) para la SSZ, y la tiopurina metiltransferasa (TPMT) para la azatioprina (AZA), son diferentes entre individuos. Los avances recientes en genética han dejado claro que estas diferencias individuales están basadas en polimorfismos genéticos, y este conocimiento ha impulsado el uso de la Farmacogenética en el tratamiento de AR.

El MTX es uno de los fármacos más ampliamente usados para el tratamiento de AR. El mecanismo farmacológico principal se piensa que es la inhibición de la

dihidrofolato reductasa, una enzima clave en la generación de compuestos bioactivos del folato. Aunque los mecanismos exactos de la acción del MTX en AR siguen siendo polémicos, se acepta ampliamente que la acción *in vivo* del MTX está relacionada con la inhibición del metabolismo del folato. Varios ensayos controlados revelaron la eficacia del MTX en AR. Sin embargo, el porcentaje de respuesta al MTX se ha reportado que es solamente de 46 a 65%, y la dosis de MTX requerida para suprimir con eficacia la actividad de la AR difiere ampliamente entre pacientes. La toxicidad del MTX puede ocurrir en algunos pacientes pero no en otros. Así, existe variabilidad en la eficacia y la toxicidad en el tratamiento de AR con MTX. Como se sugirió que el MTX ejerce su eficacia y por lo menos parte de su toxicidad con la inhibición del metabolismo del folato, es posible que los polimorfismos genéticos en las enzimas implicadas en el metabolismo del folato puedan relacionarse con estos efectos diferenciados. La enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es primordial en el metabolismo del folato. Son importantes más de 10 polimorfismos del gene de MTHFR, entre los cuales destacan C677T y A1298C porque estos polimorfismos están asociados con actividades enzimáticas reducidas. Es probable que la reducción en la actividad de esta enzima influya en el desarrollo de la eficacia o de la toxicidad del MTX.

Un estudio previo que implicaba a 236 pacientes con AR en el cual se administró MTX, demostró la asociación entre la presencia del alelo T en el genotipo del polimorfismo C677T y el índice creciente de discontinuación del tratamiento con MTX por causa de toxicidad, debido principalmente, a un riesgo creciente por los elevados niveles de enzima hepática. Los parámetros de la eficacia no fueron diferentes entre los pacientes con y sin la mutación. Los autores especularon que el metabolismo impedido de homocisteína introducido por la conversión intracelular de folato era el mecanismo de la alta frecuencia de toxicidad en pacientes con el alelo mutado en el polimorfismo de C677T.

En un estudio retrospectivo que implicaba a 106 pacientes con AR que recibían MTX, se examinó la relación entre los dos polimorfismos del gene de MTHFR, C677T y A1298C, y la eficacia o toxicidad del MTX. El análisis de un solo locus demostró que los pacientes con 1298C recibían dosis perceptiblemente más bajas de MTX comparado con los pacientes sin la mutación, mientras que se observó un porcentaje más alto de la toxicidad total de MTX en pacientes con 677T que sin ella. El análisis de haplotipo reveló que los pacientes con el haplotipo 677C-1298C recibían dosis más bajas de MTX que aquellos sin éste, mientras que los individuos con 677T-1298A tenían una frecuencia más alta de toxicidad de MTX. Estos estudios sugirieron que los polimorfismos de C677T y de A1298C dentro del gene de MTHFR pudieran ser útiles para predecir la eficacia o la toxicidad del MTX en el tratamiento de los pacientes con AR.

Recientemente, se han reportado los efectos antiinflamatorios del MTX por el metabolismo de la adenosina, por ser un mecanismo importante. Sin embargo, las enzimas en las rutas de la adenosina influenciadas por MTX aún no han sido estudiadas farmacogenéticamente.

La SSZ es otro fármaco antirreumático ampliamente usado. La frecuencia de la toxicidad con SSZ se ha reportado que es cerca de 20–30% en pacientes con AR. NAT2 es una enzima clave en la acetilación de SSZ. El porcentaje de acetilación es determinado genéticamente y sigue una distribución bimodal. En base a esto existe una clasificación: acetiladores lentos y acetiladores rápidos. El gene NAT2 tiene varios SNPs en el exon 2 y se ha reportado que la acetilación lenta es debido a las mutaciones en el gene NAT2. Los haplotipos de un individuo fueron deducidos basándose en el genotipo de siete SNPs en el loci. El estado genético de cada individuo en el gene NAT2 se expresa lo más correctamente posible como una combinación de dos haplotipos, es decir, una configuración de diplotipos. La actividad de NAT2 para un individuo fue relacionada con la configuración de diplotipos. La presencia de al menos un haplotipo de tipo común (NAT2\*4) en un individuo da lugar al fenotipo, acetilador rápido, mientras que los homocigotos para

los haplotipos mutados (NAT2\*5, NAT2\*6, NAT2\*7, NAT2\*13, etc) dan lugar al fenotipo acetilador lento. Tanaka y cols, examinaron retrospectivamente si las configuraciones del diplotipo en el gene NAT2 estaban asociadas a la toxicidad de SSZ en 144 pacientes japoneses con AR. La frecuencia de los pacientes con toxicidad era cinco de ocho (62.5%) entre los acetiladores lentos y solamente 11 de 136 (8.1%) entre los acetiladores rápidos. En el 25% de los acetiladores lentos, las toxicidades, tales como mielosupresión y hepatotoxicidad, eran tan severas que era requerida la hospitalización. Se sugirió que la genotipificación del gene NAT2 basada en el tratamiento previo, podría reducir la incidencia de toxicidad, especialmente en la toxicidad severa de SSZ en pacientes con AR.

La AZA se utiliza ampliamente para tratar ciertas malignidades, rechazos de trasplante de órgano, enfermedades inflamatorias del intestino y enfermedades reumáticas incluyendo la AR. Sin embargo, un alto porcentaje de discontinuación causada por la toxicidad ha limitado su uso. Entre las tres enzimas principales implicadas en el metabolismo de AZA, solamente la TPMT ha sido estudiada farmacogenéticamente. La actividad de la TPMT es afectada por polimorfismos alélicos. Los homocigotos para los alelos de tipo común (TPMT\*1) tenían alta actividad de TPMT, mientras que los homocigotos para los alelos mutados tales como TPMT\*2 (G238C), TPMT\*A (G460A y A719G), TPMT\*3B (G460A) y TPMT\*3C (A719G) tenían baja o nula actividad. Los heterocigotos con ambos alelos tenían actividad intermedia. Los pacientes deficientes de TPMT acumulan concentraciones muy altas de nucleótidos de tioguanina, que son los metabolitos tóxicos de AZA, que conducen a la toxicidad severa de médula ósea. Ha habido varios informes sobre la asociación entre los genotipos de TPMT y la toxicidad de AZA en pacientes con enfermedades reumáticas. Black y cols, analizaron el genotipo de TPMT en un estudio anticipado de 67 pacientes con enfermedades reumáticas que incluyeron a 49 pacientes con AR. En el estudio, seis de 67 pacientes eran heterocigotos y no hay pacientes homocigotos para los alelos mutados TPMT. Cinco de los seis pacientes heterocigotos descontinuaron el uso de AZA en el plazo de 1 mes de terapia debido a que su cuenta leucocitaria era

baja. Los pacientes con alelos de tipo común de TPMT habían recibido el tratamiento con AZA por períodos significativamente más largos que los pacientes con los alelos mutados, aunque los datos limitados a pacientes con AR no estaban disponibles. Corominas y cols, investigaron la asociación entre el genotipo de TPMT y la toxicidad de AZA en pacientes con AR en un estudio de observación. En 40 pacientes con AR tratados con AZA, tres de cinco pacientes con los alelos mutados de TPMT, descontinuaron el uso de AZA debido a toxicidades gastrointestinales con náusea severa y vomito. Los pacientes con los alelos mutados de TPMT habían desarrollado toxicidad con más frecuencia que aquellos sin los alelos mutados. Estos estudios sugirieron la posibilidad de que la prueba para los genotipos de TPMT antes del tratamiento con AZA ayudaría al manejo clínico de pacientes con enfermedades reumáticas. Los análisis económicos sugirieron que el monitoreo por PCR para los polimorfismos de TPMT en pacientes con AR antes del tratamiento con AZA pareciera ser rentable. Aunque AZA ahora se utiliza con menos frecuencia que antes en el tratamiento de la AR, la genotipificación de TPMT antes del tratamiento con AZA es un prototipo de la terapia individualizada para los pacientes con AR.

Recientemente, se han introducido los modificantes biológicos de la respuesta para el tratamiento de AR. Desde que se descubrió que el TNF- $\alpha$  desempeña un papel importante en la patogénesis de AR, se dice que esta citoquina puede ser uno de los blancos importantes de los modificantes biológicos de la respuesta. Los agentes anti-TNF- $\alpha$  incluyen el etanercept, una proteína recombinante de fusión del receptor p75 del TNF, e infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF- $\alpha$ , y que ya están disponibles en la práctica clínica. Estos agentes demuestran ser efectivos para la AR desde varios puntos de vista incluyendo la progresión radiográfica. Sin embargo, se ha reportado que 20–40% de los pacientes no responden a la terapia. Para los modificantes biológicos de la respuesta que apuntan hacia las citoquinas inflamatorias, los polimorfismos asociados a los genes que regulan la producción o la función de las citoquinas puede influir en la respuesta a estos agentes. Estudios previos demostraron que el

alelo A en el polimorfismo G308A dentro del promotor del gene de TNF- $\alpha$  (TNFA) podría estar relacionado con la alta producción de TNF- $\alpha$ . Mugnier y cols, reportaron que los genotipos A/A o A/G en la posición 308 de TNFA estaban asociados a una respuesta pobre a la terapia con infliximab. La combinación del alelo G en la posición 308 de TNFA y el genotipo GG en el polimorfismo 1087 en el gene de interleucina-10 fue reportada por estar asociada a una buena respuesta al etanercept. Aunque los estudios a gran escala incluyen genotipos en varias citoquinas, estos estudios sugirieron que el acercamiento farmacogenético puede ser útil para predecir la eficacia del tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$  y para ahorrar en gastos médicos, ya que estos agentes son extremadamente costosos.

El estudio en el acercamiento farmacogenético al tratamiento de AR acaba de comenzar. Los estudios antedichos sugieren que el uso de la Farmacogenética puede reducir la toxicidad y realzar los efectos deseables de agentes terapéuticos. Actualmente, los estudios farmacogenéticos se centran en una pequeña cantidad de genes candidatos para los fármacos antirreumáticos dados. Los estudios farmacogenéticos en MTX, SSZ y AZA sugieren que puede ser factible encontrar los genes que están asociados a las diferencias metabólicas relacionadas con los fármacos antirreumáticos de bajo costo. Sin embargo, tal acercamiento puede ser insuficiente porque los estudios se han centrado principalmente en los genes que se espera, influyen en la respuesta a los fármacos. Estudios más sistemáticos y amplios del genoma pudieran ser eficaces para identificar los genes asociados a las diferencias metabólicas relativamente raras. El establecimiento de bases de datos de SNPs, así como los sistemas de genotipificación de alto rendimiento han permitido realizar tales estudios. Además del análisis de SNPs, el análisis de haplotipos puede ser útil. El último método incorpora datos ligados de SNPs y examina la asociación entre los fenotipos y los genotipos. Además, los métodos estadísticos exactos son necesarios para analizar datos en gran escala incluyendo la información clínica y los polimorfismos genéticos. El uso clínico de la Farmacogenética en el tratamiento de AR será facilitado por el desarrollo de tecnologías más eficaces en los campos tales como genotipificación, análisis de

datos y almacenaje de datos clínicos, así como la acumulación de resultados de los estudios en la asociación entre los polimorfismos genéticos y las diferencias individuales en la respuesta a los fármacos.

#### **4.3.5.2 Farmacogenética y asma<sup>(37)</sup>**

El asma es una enfermedad crónica común, para la cual se han desarrollado un sinnúmero de tratamientos farmacológicos. Estos tratamientos tienen una eficacia modesta, debido en parte a las respuestas individuales extensamente variables a los fármacos del asma. Debido a tal variabilidad, está claro que algunos recursos substanciales expendidos en la medicación del asma, exceden los US\$3 mil millones por año en los Estados Unidos solamente. Actualmente no hay métodos aprobados con eficacia para predecir una respuesta anticipada al tratamiento del asma.

Actualmente hay cuatro clases importantes de farmacoterapia contra el asma en uso extenso: (i)  $\beta_2$ -agonistas ( $\beta$ -agonistas) usados por inhalación para el alivio de la obstrucción de las vías aéreas (albuterol, salmeterol, fenoterol); (ii) glucocorticosteroides para uso inhalado y sistémico (beclometasona, triamcinolona, prednisona); (iii) teofilina y sus derivados, usados para el alivio de los broncoespasmos y el control de la inflamación; y (iv) inhibidores y receptores antagonistas de la ruta del cisteinil-leucotrieno (montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton). Aunque hay datos sobre la variabilidad de la respuesta al tratamiento para cada una de estas clases de agentes, no hay estudios sistemáticos de las razones de la variación en la respuesta al tratamiento a los esteroides o a la teofilina. Por lo tanto, esta perspectiva se centra en la farmacogenética específica de  $\beta$ -agonistas y los inhibidores de la ruta del cisteinil-leucotrieno y en las consideraciones generales relacionadas con los mecanismos farmacogenéticos.

La variabilidad en la respuesta individual al tratamiento del asma puede ser debido a muchos factores, incluyendo la severidad y el tipo de enfermedad, la conformidad del tratamiento, enfermedad recurrente, otros fármacos tomados (interacción fármaco-fármaco), exposición ambiental, y la edad. Sin embargo, hay razón para creer que los factores genéticos son la base de mucha de la variación observada en el tratamiento. La comparación de la variación inter e intrapersonal en respuesta al tratamiento, ha sugerido que hasta el 80% de tal variación en los individuos de raza blanca puede tener una base genética. Aunque son posibles muchos mecanismos farmacogenéticos, las variantes genéticas pueden alterar la respuesta a los fármacos de tres maneras principales:

- 1) Variación en el metabolismo de un fármaco entre individuos, especialmente en las enzimas implicadas en el catabolismo o excreción de un fármaco: un ejemplo importante es el sistema genético altamente diverso del citocromo *P*-450, conocido por tener muchos efectos farmacogenéticos. No se han identificado todavía los genes responsables de esta clase de mecanismo farmacogenético en el asma. Aunque las variaciones observadas en respuesta a la teofilina entre pacientes con asma, pueden resultar de la variación en el catabolismo de la teofilina, no ha habido estudios genéticos en la población basados en tal mecanismo, y siguen siendo desconocidos los genes implicados.
  
- 2) Variación entre miembros de una población con respecto a los efectos adversos a los fármacos que no están basados en la acción del fármaco: el ejemplo pulmonar más llamativo es la variación en el metabolismo de la isoniazida y de sus efectos secundarios, pero ningún estudio de los efectos secundarios de los tratamientos del asma ha establecido una base genética. Es interesante especular que la variación en la incidencia de efectos adversos a los glucocorticoides inhalados (glaucoma, cataratas, o pérdida de masa ósea) puede ser determinada genéticamente, pero no hay



datos establecidos de un gene específico o un locus asociado a estos efectos adversos.

- 3) Variación genética en el blanco del fármaco o las rutas del blanco: todos los datos disponibles actualmente sobre la Farmacogenética del asma caen en esta categoría, en la cual, una población es dividida conceptualmente en respondedores y no respondedores, y el análisis de las variantes específicas del DNA se utiliza en un intento de distinguir a estos grupos.

#### **4.3.5.2.1 Farmacogenética de $\beta$ -agonistas en asma <sup>(37)</sup>**

Hay por lo menos dos razones de interés en el gene del receptor  $\beta_2$ -adrenérgico ( $\beta_2$  AR) y su relación con la respuesta al tratamiento. Primero, los  $\beta$ -agonistas son los medicamentos más comúnmente prescritos en el asma. En segundo lugar, hay gran controversia entre clínicos en cuanto a la toxicidad y el uso apropiado de estos fármacos.

La farmacodinamia y la biología molecular de las posibles rutas implicadas en la acción de los  $\beta$ -agonistas se han repasado extensivamente. Los  $\beta$ -agonistas actúan ligándose al  $\beta_2$ AR, una proteína G en la superficie celular unida al receptor. Las respuestas a este fármaco son las rutas farmacogenéticas más investigadas actualmente en el asma.

Esfuerzos para explicar no solamente las diferencias individuales en respuesta a los  $\beta$ -agonistas, sino también los informes esporádicos de profilaxis, se han centrado en el gene  $\beta_2$ AR, un gene sin intrón en el cromosoma 5q31–32, debido a su interacción directa con los  $\beta$ -agonistas y su papel central en la ruta de los  $\beta$ -agonistas. Se han identificado un total de 13 polimorfismos en el gene y su péptido regulador. Tres polimorfismos cercanamente ligados, dos SNPs de codificación en las posiciones del aminoácido 16 y 27 y un SNP en el péptido, son comunes en la población blanca general.

Las variantes de codificación (en las posiciones 16 y 27) dentro del gene  $\beta_2$ AR se han demostrado *in vitro* por ser funcionalmente importantes. El receptor Gly-16 exhibe una baja regulación *in vitro* después de la exposición con el agonista. En contraste, los receptores Arg-16 son más resistentes a la baja regulación. Debido al desequilibrio de ligamiento, los individuos que son Arg/Arg en la posición 16 son mucho más probables que sean Glu/Glu en la posición 27; los individuos que son Gly/Gly en la posición 16 son mucho más probables que sean Gln/Gln en la posición 27. La posición 27 influye en los genotipos pero no suprime el efecto de los polimorfismos en la posición 16 con respecto a la baja regulación de fenotipos *in vitro*. Aunque los estudios iniciales sugirieron una relación entre el polimorfismo Gly-16 y el riesgo elevado de asma severa y un aumento de sensibilidad en las vías aéreas, las asociaciones subsecuentes con asma clínica, atopia y sensibilidad en las vías aéreas, han sido contrarias.

Los haplotipos son combinaciones lineales de SNPs a lo largo de un cromosoma; la definición de haplotipos entre SNPs dentro de un gene puede realzar la capacidad de detectar correlaciones fenotipo/genotipo. Drysdale y cols., investigaron los haplotipos moleculares de 13 SNPs en las regiones del promotor y de codificación. En un estudio de haplotipos comunes de estos SNPs en 121 pacientes blancos con asma se encontró que ciertos haplotipos parecían afectar la función del receptor y también parecían estar correlacionados con fenotipos clínicos. Aunque es probable que este acercamiento sea de gran alcance centrándose en un solo locus de SNP, divide con eficacia a una población en grupos pequeños múltiples, requiriendo así, tamaños de muestra grandes para identificar un efecto biológico.

#### 4.3.5.2.2 Farmacogenética de leucotrienos en asma <sup>(37)</sup>

Los leucotrienos son una familia de ácidos eicosatetraenóicos poliinsaturados que se derivan del ácido araquidónico y exhiben una amplia gama de acciones farmacológicas y fisiológicas. De las tres enzimas implicadas exclusivamente en la

formación de leucotrienos (5-lipoxigenasa [ALOX5], leucotrieno C<sub>4</sub> sintasa [LTC<sub>4</sub>], y epóxido hidrolasa LTA<sub>4</sub>), ALOX5 es la enzima requerida para la producción de los cisteinil-leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, y LTE<sub>4</sub>) y LTB<sub>4</sub>. La actividad de ALOX5 determina, en parte, el nivel de los leucotrienos broncoconstrictores presentes en las vías aéreas, y la inhibición farmacológica de la acción de ALOX5 o el antagonismo de la acción de los cisteinil-leucotrienos en su receptor se asocia a un mejoramiento del asma.

El promotor del gene ALOX5 contiene numerosos sitios de unión para muchos factores de transcripción conocidos. La activación transcripcional del gene ALOX5 se ha demostrado que es dependiente, en parte, del factor de transcripción ligado a Sp-1, que es polimórfico y tiene entre tres y seis repeticiones en tándem en los individuos de raza blanca y raza negra. Esto condujo a la hipótesis de que los pacientes con secuencias altamente repetitivas, exceptuando las de tipo común, es decir, cinco repeticiones de la secuencia -GGGCGG- en el promotor de base, habrían disminuido la transcripción del gene ALOX5 y por lo tanto producir pocos leucotrienos. Si esto fuera verdad, los pacientes que abrigan el genotipo mutado no responderían probablemente al tratamiento con anti-leucotrienos porque su enfermedad estaría mediada por otros factores.

Otra enzima de la ruta de leucotrienos, LTC<sub>4</sub> sintasa, es responsable de la aducción del glutatión en la posición C-6 de la estructura del ácido araquidónico. Hay SNPs conocidos en el promotor de la LTC<sub>4</sub> sintasa, A-444C, con una frecuencia alélica de 0.19 en individuos normales y 0.27 en pacientes con asma severa. Estos datos sugirieron que la variante -444C está asociada a la producción elevada de cisteinil-leucotrienos, y por lo tanto los pacientes con el genotipo A/A pueden tener asma producida por leucotrienos. Estos resultados proporcionan evidencia posible de un segundo locus farmacogenético además del locus del promotor de ALOX5 que modula la ruta de leucotrienos. Será de interés, determinar si los individuos que poseen los alelos múltiples variables en los loci de la ruta de leucotrienos tendrán una respuesta aditiva al tratamiento que tiene como

objetivo esta ruta. Debido a que la ruta es lineal, la predicción es que cualquier secuencia variante de DNA, asociada con una disminución en la síntesis de cisteinil-leucotrienos estará también asociada a una disminución de la respuesta a la terapia.

La última meta de la Farmacogenética es entender el papel que juega la secuencia de variación entre los individuos y las poblaciones en respuesta a los productos farmacéuticos del tratamiento contra el asma. La frecuencia de una secuencia variante que afecta la sensibilidad a un fármaco particular y las interacciones potenciales con otros factores genéticos y ambientales se deben determinar en última instancia en muestras basadas en una población. Un SNP debe ser relativamente común y tener un impacto significativo en el fenotipo para que sea importante a nivel de población en la determinación de la respuesta al tratamiento. Estos criterios llegan a ser particularmente importantes al extrapolar los ensayos clínicos específicos al uso clínico general en las poblaciones altamente heterogéneas donde es más común el asma y que son los mercados principales para la terapéutica del asma. Muchos ensayos clínicos para la farmacoterapia del asma podrían ampliarse provechosamente para incluir estudios farmacogenéticos. De hecho, la falta de almacenaje de DNA para el análisis farmacogenético en un ensayo grande de tratamiento del asma sería una pérdida de recursos significativa.

Los acercamientos farmacogenéticos al asma ofrecen un gran potencial para mejorar nuestra comprensión y tratamiento a este desorden, pero también ofrecen desafíos significativos. Aunque ahora es posible genotipificar a los pacientes con asma en algunos loci específicos y utilizar esta información para tomar decisiones terapéuticas que mejoren la eficacia de los fármacos y atenúen complicaciones, estos estudios todavía no se han establecido en ensayos clínicos anticipados, y por lo tanto no pueden ser adoptados como el estándar de cuidado.

La investigación actual en Farmacogenética del asma ha destacado las asociaciones entre SNPs en  $\beta$ -receptores adrenérgicos y la respuesta modificada a tratamientos  $\beta$ -agonistas inhalados (albuterol). Las variantes dentro del gene 5-lipoxigenasa han sido sugeridas para predecir la respuesta a los anti-leucotrienos en individuos con asma. La confirmación de estos resultados, junto con la creación actual de nuevos conocimientos, puede marcar el principio del uso clínico de la genotipificación a un nivel individual adjunto a la farmacoterapia para el asma y muchos otros desórdenes.

#### **4.3.5.3 Farmacogenética y cáncer** <sup>(38, 39, 40)</sup>

Durante los últimos años, los fármacos más nuevos, los horarios de administración y los protocolos de combinación han mejorado substancialmente la terapia contra el cáncer, en términos de una mejor eficacia clínica y de tolerancia mejorada, afectando positivamente la calidad de vida de los pacientes. A pesar de estos progresos, la variabilidad en la respuesta al cáncer y la toxicidad del paciente sigue siendo una cuestión de preocupación. Por otra parte, en contraste con la quimioterapia de infecciones bacterianas, fungicidas y virales, el tratamiento de enfermedades neoplásicas se basa en la inhibición o modulación de blancos celulares y moleculares en las células cancerígenas que están a menudo presentes y se expresan normalmente también en tejidos sanos. Por lo tanto, la actividad de fármacos convencionales contra las células malignas, se asocia en gran parte a la toxicidad en células normales. Afortunadamente, algunos fármacos más nuevos actúan en los blancos moleculares específicos que pertenecen exclusivamente a las células neoplásicas, tales como el imatinib, que actúa directamente contra el oncogene *bcr-abl*, o son más importantes para el crecimiento de células cancerígenas que para los tejidos normales, tales como el gefitinib que inhibe la actividad de la tirosin quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

El progreso reciente en técnicas de biología molecular y la secuenciación del genoma humano han permitido la evaluación de la presencia de mutaciones y de la expresión de los genes implicados en el metabolismo de fármacos o los productos que son blancos de fármacos, estos fenómenos que están relacionados estrictamente con la sensibilidad al cáncer o a la resistencia.

Es posible clasificar la variabilidad genética en dos amplios grupos generales: (1) los que ocurren a lo largo de la secuencia del DNA a una baja frecuencia y cuyos efectos se presentan repentinamente y afectan negativamente la función celular (es decir mutaciones que afectan los genes que codifican para las enzimas metabolizadoras de fármacos) y (2) los situados en posiciones bien definidas a lo largo de las secuencias del gene (es decir polimorfismos de un solo nucleótido, SNPs), apareciendo en una frecuencia más alta en la población que el de las mutaciones ocasionales. Los SNPs pueden afectar exones (el efecto puede ser el cambio en la secuencia de un aminoácido), los intrones (que causan probablemente, la inserción de sitios alternativos de empalme) o la región reguladora (con la alteración subsecuente de la expresión del gene).

Aunque el descubrimiento de correlaciones entre mutaciones génicas o diversos patrones de expresión génica y de la susceptibilidad al cáncer (o de la resistencia) a los fármacos recibió mucha atención en los últimos años, es concebible que el estudio de la diversidad del genotipo podría permitir una opción más del análisis razonado de fármacos. El análisis se puede basar en una amplia variedad de alteraciones del material genético, desde SNPs hasta cambios cromosómicos, de la delección o de la duplicación de algunos genes a la amplia evaluación del genoma en la expresión del DNA por tecnología de microchips de DNA. Por otra parte, el análisis farmacogenético se puede aplicar en perspectiva al paciente y al tejido cancerígeno para la evaluación de la variabilidad heredada entre individuos, para identificar aquéllos con un alto riesgo de desarrollar toxicidad o neoplasias potencialmente resistentes a los fármacos, y si es posible,

qué dosificación es más eficaz para que el paciente trate el tumor sin inducir efectos secundarios severos.

Existen áreas prometedoras en la investigación del cáncer que pueden representar el panorama futuro para la intervención terapéutica, incremento en la eficacia del tratamiento y/o reducción de la toxicidad de fármacos en base al perfil genético del cáncer y del paciente, respectivamente.

La identificación de genes candidatos en los cuales el análisis farmacogenético tiene que ser centrado es un proceso complejo, principalmente porque la mayoría de fármacos anti-cancerígenos necesita experimentar un metabolismo que activa o es sustrato de enzimas o de sistemas de excreción que lo hacen inactivo. Por otra parte, algunos factores que eran considerados para la predicción de susceptibilidad a la terapia contra el cáncer han ganado un papel particular en Farmacogenética debido a su papel como determinantes indirectos de los efectos del fármaco (por ejemplo, p53 como factor que acciona la cascada de la apoptosis en respuesta al daño del DNA). Finalmente, la existencia de sistemas enzimáticos que están implicados en la reparación del daño inducido por fármacos (la actividad de ERCC1 contra agentes alquilantes) aumenta el número de los genes que tienen que ser investigados para predecir el resultado clínico de la quimioterapia. Por lo tanto, el análisis farmacogenético debe tomar en consideración los blancos moleculares de agentes antineoplásicos y de factores implicados en la disposición de fármacos.

#### **4.3.5.4 Farmacogenómica y cáncer** <sup>(41, 42)</sup>

El descubrimiento de tratamientos eficaces contra el cáncer es uno de los principales avances de la segunda mitad del siglo XX. La quimioterapia es curativa en algunas neoplasias, como la leucemia linfoblástica aguda infantil y algunos tipos de linfoma. No obstante, en otros tipos de tumores muy frecuentes, como el cáncer de colon o el cáncer de pulmón, actualmente la quimioterapia simplemente

consigue prolongar unos meses la supervivencia. En muchos de estos casos sólo se alcanzan respuestas parciales, impredecibles y, a menudo de corta duración, a costa de sufrir efectos adversos muy graves. Estas circunstancias resaltan las limitaciones de los fármacos antineoplásicos tradicionales.

Por estos motivos, en los últimos años se están desarrollando nuevos tratamientos dirigidos específicamente hacia blancos moleculares críticos de los procesos tumorales. Como ejemplos destacados debemos citar dos fármacos que se han comercializado en los últimos años, el imatinib (Glivec®) y el trastuzumab (Herceptin®). El imatinib es un inhibidor de la tirosin-quinasa relacionada con el gen bcr-abl del cromosoma Philadelphia, típico de la leucemia mieloide crónica; actuando de forma selectiva sobre este marcador específico de células tumorales induce una respuesta clínica dramática y prolongada en la mayoría de los pacientes con esta enfermedad, con un perfil de efectos adversos mucho mejor que el de los antineoplásicos tradicionales. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al dominio extracelular del receptor de superficie HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano) que se sobreexpresa en un 25-30% de pacientes con cáncer de mama avanzado, siendo un indicador de mal pronóstico; en este tipo de pacientes el tratamiento con trastuzumab mejora la supervivencia, tanto solo como asociado a la quimioterapia clásica. Estos fármacos son fruto del gran desarrollo que está alcanzando la investigación genómica y farmacogenómica que permite un mejor conocimiento de las bases genéticas y fisiopatológicas de las enfermedades y el hallazgo de nuevos blancos terapéuticos específicos sobre los cuales actuar para interferir en estos procesos fisiopatológicos.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, también conocido como ErbB1 o HER1) es otra tirosin-quinasa transmembrana de la familia HER que desempeña funciones importantes en el desarrollo y progresión del cáncer, porque está implicada en procesos como: proliferación celular, apoptosis, angiogénesis, invasión y metástasis. Su expresión suele estar aumentada en



muchos tipos de tumores sólidos, por lo que constituye un nuevo blanco terapéutico antitumoral contra la que se están desarrollando tanto anticuerpos monoclonales para administración intravenosa (cetuximab) como pequeñas moléculas que se pueden administrar por vía oral (erlotinib o gefitinib). Estas pequeñas moléculas inhiben la actividad enzimática tirosin-quinasa con lo que impiden la autofosforilación del receptor EGFR y su activación.

El gefitinib (Iressa®, de laboratorios AstraZeneca) fue aprobado por la FDA en mayo de 2003 como tratamiento de tercera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas, debido a las respuestas rápidas e impresionantes conseguidas en un subgrupo de pacientes con cáncer refractario al tratamiento. En los ensayos clínicos de Fase II las tasas de respuesta fueron de un 9-19% y se alcanzó una enfermedad estable en más del 30%, cifras que son especialmente relevantes si tenemos en cuenta que se trataba de pacientes que no habían respondido a varias pautas de quimioterapia previa. Además, el 30-50% de los pacientes manifestaban una mejoría sintomática, y algunos pacientes presentaban respuestas dramáticas y de larga duración. No obstante, en estudios posteriores con gefitinib en un grupo más amplio de pacientes con cáncer de pulmón, las tasas de respuesta fueron menores, aunque la actividad antitumoral todavía era evidente. Por desgracia, en ensayos clínicos de Fase III doble-ciego y controlados con placebo, la adición de gefitinib a la quimioterapia no mejoró la tasa de respuesta ni la supervivencia con respecto a la quimioterapia sola. En el primero de estos ensayos se incluyeron 1093 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, avanzado o con metástasis (estadios III o IV), que no habían recibido tratamiento previo. Todos fueron tratados con gemcitabina y cisplatino y se les asignó aleatoriamente a recibir gefitinib 500 mg/día o 250 mg/día o placebo de forma continua hasta la progresión de la enfermedad. No se observaron diferencias en ninguna de las variables de eficacia: el tiempo de supervivencia fue 9.9 meses con gefitinib 500 mg/día, 9.9 meses con 250 mg/día y 10.9 meses con placebo, el tiempo hasta la progresión fue 5.5, 5.8 y 6.0 meses y la tasa de respuesta 49.7%, 50.3% y 44.8%, respectivamente. El otro ensayo tenía un diseño similar con la

diferencia de que eran 1037 pacientes con cáncer avanzado, que fueron tratados con paclitaxel y cisplatino. Tampoco se encontraron diferencias en las variables de eficacia: el tiempo de supervivencia fue de 8.7, 9.8 y 9.9 meses con gefitinib 500 mg/día, 250 mg/día o placebo, respectivamente. En este estudio se encontró que el gefitinib prolongaba la supervivencia de forma significativa en los pacientes con adenocarcinoma que recibieron quimioterapia durante más de 90 días.

El erlotinib (Tarceva®, de laboratorios Roche) es un fármaco similar. Los resultados de los ensayos clínicos en fase II son esperanzadores. En un estudio recientemente publicado se incluyeron 115 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza o cuello con metástasis o recurrencia local y que fueron tratados con erlotinib 150 mg/día. La tasa de respuesta objetiva fue del 4.3%, y el 38.3% de los pacientes consiguieron estabilizar la enfermedad durante una mediana de 16 semanas. En estudios que se acaban de terminar pero todavía no se han publicado, el erlotinib no mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón cuando se asocia a la quimioterapia, al igual que ocurre con gefitinib. No obstante, en la última reunión de ASCO (Sociedad Americana de Oncología Clínica, 5-8 de junio de 2004) se ha comunicado que en otro estudio más reciente el erlotinib prolonga un 40% la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado que no han respondido a quimioterapia: la mediana de supervivencia aumenta de 4.7 meses con placebo a 6.7 meses con erlotinib. Además, el erlotinib también mejora la calidad de vida.

El cetuximab (Erbix®, de laboratorios ImClone System) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano-ratón que bloquea la unión del ligando y la activación del receptor EGFR. En un estudio de Fase II con 57 pacientes con cáncer colorrectal que no respondía a quimioterapia y que expresaba EGFR se administró cetuximab una vez a la semana por vía intravenosa. Se consiguieron respuestas parciales en 5 pacientes (9%) y enfermedad estable en 21 (37%) y la mediana de supervivencia fue de 6.4 meses. Actualmente se están realizando estudios controlados de Fase III en diversos tipos de tumores.

Como se ha visto hasta ahora, los fármacos anti-EGFR han mostrado una actividad antitumoral prometedora en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y otros tipos de tumores con un perfil de toxicidad leve. Sin embargo, en los estudios a gran escala los resultados son poco relevantes porque todavía quedan por dilucidar aspectos clínicos importantes, como la selección de pacientes potencialmente respondedores o la combinación óptima con los fármacos antineoplásicos convencionales.

Los análisis retrospectivos de los estudios de Fase II de gefitinib han mostrado que las respuestas eran más frecuentes entre los pacientes que nunca habían fumado, en las mujeres, y en los pacientes con carcinoma broncoalveolar o adenocarcinoma. A pesar de todo, dentro de estos grupos sólo una minoría de los pacientes respondían. Además, no se encontró ninguna correlación entre la intensidad de expresión de EGFR y la probabilidad de respuesta. De este modo, los oncólogos no pueden resolver el dilema de cuándo ofrecer un tratamiento tan caro. Por este motivo se ha seguido investigando en este campo.

En un trabajo muy reciente se ha explorado la posibilidad de que la respuesta a gefitinib dependiese de mutaciones en el gen de EGFR. Se analizó la secuencia de este gen para 9 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que habían respondido a gefitinib, y 8 de ellos tenían mutaciones heterocigotas en el dominio tirosin-quinasa, el lugar de acción del gefitinib. Estas mutaciones aparecieron durante la formación del tumor porque no estaban presentes en el tejido normal de los mismos pacientes. Las mutaciones hacen que el receptor sea más activo y posiblemente estabilizan la interacción entre el fármaco y la quinasa, con lo que aumentan el efecto inhibitor de gefitinib. Estos 9 pacientes padecían adenocarcinoma o carcinoma broncoalveolar, y consiguieron una respuesta que duró de más de 4 meses a más de 33 meses. Por el contrario, no se encontró ninguna de estas mutaciones en ninguno de los 7 pacientes analizados que no habían respondido a gefitinib. Tampoco se encontraron estas mutaciones en 23 de 25 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que nunca habían

recibido gefitinib ni en 95 muestras de cáncer extrapulmonar, ni en 108 líneas celulares derivadas de cáncer.

Es posible que existan otras mutaciones predictoras de respuesta. Aunque también cabe la posibilidad de que la mutación estuviese en otra parte del tumor. Todavía no se ha evaluado si esta mutación se relaciona también con la respuesta a erlotinib o cetuximab, pero al tratarse de moléculas diferentes es posible que existan marcadores diferentes de respuesta.

Estos resultados indican que este fármaco no se debería aplicar nada más que a unos pocos pacientes, pero dada la alta incidencia del cáncer de pulmón sería un tratamiento muy beneficioso para la sociedad. Como todas las mutaciones se encuentran dentro de una región específica del gen de EGFR será posible desarrollar una prueba diagnóstica rápida y fiable para guiar el uso clínico de gefitinib. Las respuestas tan impresionantes que se observan en los pacientes que tienen estas mutaciones de EGFR sugieren que el fármaco será todavía más efectivo si se utiliza de forma más precoz en la evolución del tumor. No obstante, es necesaria una validación prospectiva de las mutaciones de la tirosin-quinasa de EGFR como predictoras de la respuesta a gefitinib y la realización de ensayos clínicos dirigidos por el genotipo.

La identificación de genes implicados en la respuesta a los agentes anticancerígenos ha revelado interesantes acercamientos adicionales, particularmente la Proteómica. La Proteómica se basa en la evaluación del papel de los productos del gene en vez de la expresión del gene y del estado mutacional en la respuesta celular a los fármacos. El análisis detrás de este acercamiento depende de muchas evidencias: primero, algunas mutaciones son silenciosas y no interfieren con la función de los productos del gene. En segundo lugar, en algunos casos, el número de SNPs conocido para un gene es tan alto que la evaluación de la función de la proteína es más simple y más informativa que el análisis de cada variante genética. Tercero, algunos genes son caracterizados por la regulación

post-transcripcional, tal como la timidilato sintasa; por lo tanto la expresión del gene no se puede relacionar directamente con la síntesis del producto de la proteína. Cuarto, muchos factores pueden contribuir a la función de proteínas, haciendo difícil de predecir el efecto final del SNP o de otro tipo de alteración de la expresión del gene.

El tiempo de retraso entre la introducción de un fármaco en la práctica clínica y la búsqueda de factores genéticos que afectan el resultado y tolerabilidad se ha reducido perceptiblemente, por la introducción de la Farmacogenética y de la Farmacogenómica en estudios clínicos y éstas deben ser de valor para identificar a pacientes con riesgo de toxicidad o de falla terapéutica.

En conclusión, el avance en técnicas moleculares ha permitido el descubrimiento de factores genéticos relacionados con la sensibilidad o la resistencia a los fármacos dentro de las células cancerígenas, tales como rutas metabólicas y blancos bioquímicos que son capaces de influir en la farmacocinética y la tolerabilidad a fármacos antineoplásicos en pacientes individuales.

Estos datos suponen una muestra más de que la Farmacogenética y la Farmacogenómica poco a poco van llegando a la terapéutica actual. No se trataría a todos los pacientes por igual, sino que primero se les debe hacer un análisis genético y sólo se trataría a los que presenten un resultado positivo. De este modo, se evitaría derrochar recursos en pacientes que no van a responder al tratamiento.

#### **4.3.5.5 Farmacogenética y déficit de atención-hiperactividad <sup>(43)</sup>**

El déficit de atención-hiperactividad (TDAH) es un desorden psiquiátrico muy común y heterogéneo de la niñez con síntomas desatentos, hiperactivos e impulsivos marcados. En los niños en edad escolar, el predominio de TDAH está

entre 3 y 6%, y sus síntomas persisten en más del 60% de pacientes en adolescencia y edad adulta.

Los estudios de familia, de gemelos y de adopción apoyan fuertemente el papel de que existen componentes genéticos en la etiología del desorden. El modo de transmisión es confuso, pero es probable que sea debido a muchos genes, cada uno de ellos con un efecto pequeño. De acuerdo con las teorías dopaminérgicas de TDAH, los genes de la dopamina han sido los candidatos iniciales a estudios moleculares. El gene del receptor de la dopamina D4 (DRD4) y el gene del transportador de la dopamina (DAT1) fueron los más estudiados. En ambos genes, los principales polimorfismos investigados en estudios de asociación con TDAH son de secuencias altamente repetitivas. En el gene DRD4, esta secuencia es de 48 pares de bases en el tercer exón que se puede repetir de 2–11 veces. Este polimorfismo de 48 pares de bases muestra una variabilidad étnica considerable, pero los alelos 2/2, 4/4 y 7/7 son las variantes más comunes a través de diversas poblaciones. Varios estudios que se centraron en el gene DRD4 encontraron una asociación del alelo 7/7 con TDAH. La secuencia repetitiva en el gene DAT1 es una secuencia de 40 pares de bases en la región no traducible 3'. Se pueden encontrar 10 alelos diversos, según la presencia de 3–13 copias de la unidad de 40 pares de bases. El alelo 10/10, el más variable a nivel mundial, ha estado implicado como el alelo de riesgo para TDAH. Dos análisis recientes apoyan un efecto pequeño de ambos genes en el desorden.

La farmacoterapia es un componente fundamental en el tratamiento de TDAH. Muchos estudios han documentado claramente la eficacia de estimulantes (por ejemplo, el metilfenidato (MPH)) en la reducción de los síntomas de TDAH, así como en mejorar el funcionamiento de otros dominios.

Aunque la literatura documenta una gran participación de la genética en la etiología del desorden y un alto índice de respuesta a los estimulantes, asombrosamente, se han conducido pocos estudios en Farmacogenética de

TDAH. En un estudio pionero, Winsberg y Comings encontraron que la homocigocidad del alelo 10/10 en el gene DAT1 estaba asociado a una respuesta pobre al MPH en 30 niños Afro-Americanos con TDAH. Sin embargo, las variables potenciales entre los dos grupos (sujetos con y sin homocigocidad para el alelo 10/10) no fueron determinadas en ese estudio.

Recientemente, se replicaron estos hallazgos anteriores en una muestra de niños brasileños con TDAH. En el estudio, 50 jóvenes del sexo masculino con TDAH fueron tratados con MPH. Mientras que el 75% (15/20) de los jóvenes sin el genotipo 10/10 demostraron una mejora en los síntomas del desorden más arriba que el 50% con MPH, sólo el 47% (14/30) de los individuos con el genotipo 10/10 alcanzaron el mismo nivel de mejora con el medicamento. Además, el grupo sin este genotipo tuvo un aumento perceptiblemente más alto en el funcionamiento global que el otro grupo. Es importante observar que no se encontró ninguna diferencia significativa entre los grupos en edad, pertenencia étnica, nivel de enseñanza, coeficiente intelectual, sintomatología de TDAH y el funcionamiento global, el tipo de TDAH, longitud de tiempo media entre escalas de administración, y en las dosis iniciales y finales de MPH.

Estos dos estudios obligan a la literatura a indicar el papel de la variabilidad del gene DAT1 en la respuesta a los estimulantes. Seeman y Mandras propusieron un mecanismo de acción de los estimulantes para explicar cómo estos fármacos actúan bloqueando el transportador de la dopamina. Desde el efecto esperado del MPH cuando bloquea el transportador de la dopamina, debe aumentar los niveles de dopamina en la hendidura sináptica, es posible que este transportador “sobreactivado” sea codificado cuando están presentes 10 copias de la secuencia de 40 pares de bases. Respecto a esto, Fuke y cols., documentaron que la expresión de la luciferasa era significativamente más alta cuando la región no traducible 3' del gene DAT1 contenía el alelo 10/10 que cuando contenía los alelos 7/7 o 9/9. Estos resultados sugieren que esta secuencia repetitiva pudiera modular la expresión del gene del transportador de la dopamina.

La otra evidencia para esta hipótesis viene de un estudio experimental que integra a la Farmacogenética y la neuroimagenología (n=8 niños con TDAH con al menos una respuesta moderada al MPH). En este estudio, se podía detectar un flujo sanguíneo cerebral perceptiblemente más alto en áreas ganglionares frontales, izquierdas e intermedias en niños homocigotos para el alelo 10/10 en el gene DAT1 que en niños sin el genotipo 10/10. Además, se detectó una tendencia más alta para un flujo sanguíneo cerebral en las áreas frontales derecha e izquierda en niños con el genotipo 10/10 que en niños sin esta condición. Estos resultados parecen sugerir que los niños con TDAH homocigotos para el alelo 10/10 en DAT1 (que codifica posiblemente para un transportador sobreactivado de la dopamina) necesitaban un flujo cerebral más alto (que refleja probablemente una actividad dopaminérgica más alta) en las regiones asociadas a la memoria de trabajo y al comportamiento inhibitorio (áreas ganglionares frontales y basales) para alcanzar por lo menos una respuesta moderada al MPH que niños sin el genotipo 10/10. Así, es posible especular que estaría disponible menos dopamina extracelular para el bloqueo de MPH del transportador de la dopamina cuando se codifica un transportador sobreactivado. En este caso, la respuesta al MPH dependería de un lanzamiento dopaminérgico más alto. Estos resultados concuerdan con una investigación reciente que sugiere que las diferencias individuales en respuesta al MPH son debidas, en parte, a las diferencias individuales en la liberación de dopamina.

Aunque son muy prometedores, estos estudios farmacogenéticos de TDAH se deben comprender con cierta precaución. Recientemente, dos grupos diferentes reportaron resultados contrastantes al determinar el efecto del gene DAT1 en la respuesta al MPH en niños con TDAH. Kirley y cols., encontraron una asociación positiva entre el alelo 10/10 de DAT1 y la respuesta al MPH y Stein y cols., encontraron una peor respuesta al MPH asociada con la homocigocidad del alelo 9/9 en el gene DAT1 en un ensayo de 43 niños con TDAH. Aunque las razones de esta discrepancia siguen siendo confusas, se sugieren algunas posibilidades para explicar lo anterior: (a) diferencias en la metodología entre estudios, tales como el



tipo de pacientes incluidos y de estrategias para determinar la respuesta a la farmacoterapia; (b) se espera la no-réplica de resultados positivos en estudios de asociación cuando las muestras no son demasiado grandes; (c) los efectos observados atribuidos al alelo 10/10 en el gene DAT1 podrían representar asociaciones con otras regiones de este gene o con los marcadores sin descubrir, en el desequilibrio de ligamiento con este polimorfismo; y (d) el efecto de diferentes alelos con 40 pares de bases no deberían ser excluidos, según lo documentado para secuencias repetitivas de 48 pares de bases en el gene DRD4. Recientemente, dos grupos independientes describieron diversos tipos de la secuencia de 40 pares de bases en el gene DAT1. Por lo tanto, la peor respuesta al MPH se asoció al gene DAT1 observado en algunos estudios podría ser debido a un alelo 10/10 particular.

Además de DAT1, se han relacionado otros genes con la respuesta al MPH. Hamarman encontró en una muestra de 45 niños con TDAH que los individuos con el alelo 7/7 en el gene DRD4 alcanzaron menos normalización de síntomas y requirieron 1.5 más veces MPH para lograr una mejoría que aquellos sin el alelo 7/7. Seeger y cols., divulgaron que los pacientes con desorden hiperquinético (una designación europea para un subgrupo de niños con TDAH) que presentaban el alelo 7/7 en el locus DRD4 y homocigocidad para el alelo LL (inserción de una secuencia de 44 pares de bases) en el gene del transportador de la serotonina (5-HTT), es decir, individuos con el genotipo DRD4\*7/5-HTT LL, mostraron una mejora reducida en el funcionamiento general durante el tratamiento con MPH. Estos dos estudios abren el panorama para la evaluación del efecto de otros genes, relacionado no solamente con el sistema dopaminérgico, así como la interacción entre genes en la respuesta al tratamiento farmacológico del desorden.

Los estudios farmacogenéticos de TDAH están en su primera etapa de desarrollo. Los esfuerzos de colaboración para obtener muestras más grandes, se deben poner en ejecución para permitir la evaluación del efecto de diversos genes

(individualmente o en combinación) en la respuesta a los estimulantes y de otros agentes farmacológicos usados para tratar este desorden.

#### **4.3.5.6 Farmacogenómica y depresión** <sup>(44, 45)</sup>

La depresión es un desorden severo que es la causa principal del suicidio. El suicidio es la octava causa de muerte en los EE.UU. (la tercera causa de muerte para aquellos entre las edades de 15–24 años y el cuarto para la categoría de edad 25–44 años). El costo anual de la depresión a la economía de los EE.UU. excede los 50 mil millones de dólares.

Aunque no hay marcadores biológicos de la depresión, la sintomatología clínica es muy característica y utilizada para hacer un diagnóstico confiable. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Desórdenes Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV *por sus siglas en inglés*), los síntomas cardinales de la depresión son: mal humor o pérdida de interés en las actividades agradables que ocurren casi cada día por al menos 2 semanas, conjuntamente con otros síntomas característicos tales como alteraciones de sueño, pérdida del apetito, baja de peso corporal, falta de atención, incapacidad para concentrarse, sensaciones de culpabilidad y tendencias suicidas.

La descripción elocuente de una paciente, de cómo ella experimentó esos síntomas de diagnóstico de la depresión y cómo trajo desorden a su vida son un ejemplo: “no sabía qué me sucedía. Comencé a sentirme con una tristeza enorme y encontré que nada era interesante para mí. Paré de ejercitarme, no salía y me desanimé en la escuela. Deseaba solamente permanecer en casa. Me sentía terrible por dentro, no podía dormir, y tenía un dolor de cabeza tremendo, perdí cualquier interés en lo que me gustaba, lloraba a toda hora y me esforzaba mucho en tratar de entenderme. Miraba a todos alrededor de mí y pensaba que eran mejor que yo. La vida parecía tener un límite y vi que no había más razones para estar con vida”.

Se recomienda generalmente que una vez que se haga el diagnóstico de la depresión, sea necesario el tratamiento. La pregunta entonces es: ¿qué tratamiento? Mientras que la terapia electroconvulsiva es extremadamente eficaz, se reserva tradicionalmente para los pacientes refractarios debido a la necesidad de anestésicos múltiples, y de la posible pérdida de memoria. Los fármacos son la primera línea de tratamiento para este desorden altamente común y complejo de causa desconocida. Mientras que la mayoría de los pacientes responden bien a los tratamientos existentes, una minoría substancial de estos afectados no responden.

Cuando una persona con depresión se presenta a la asistencia médica, el médico se enfrenta con una entidad clínica muy característica pero para la cual no hay una causa identificada, ninguna anomalía biológica identificada y ningún marcador biológico aceptado. El diagnóstico se hace por observación clínica y mientras, el paciente resuelve un sistema de criterios estandarizados que fueron puestos por un comité. Aunque los criterios de diagnóstico se han validado extensivamente, hay más de un elemento de subjetividad en el diagnóstico de la depresión, particularmente en casos leves, que en el diagnóstico de enfermedades médicas que se basan en pruebas de criterios objetivos tales como la presión arterial elevada (hipertensión) o elevada concentración de azúcar en la sangre (diabetes mellitus). Un prerrequisito clave para la investigación exitosa en Farmacogenómica es la asignación exacta de un fenotipo. Mientras que progresa el descubrimiento de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y el mapeo de SNPs se ponga en marcha, es probable que los criterios biológicos y genéticos sean identificados como marcadores que contribuyen al diagnóstico de la depresión.

Después del diagnóstico de la depresión, el siguiente paso es identificar y prescribir un tratamiento. Es probable que la elección del fármaco sea el área donde la Farmacogenómica tenga un impacto importante. Esto ocurrirá de dos

maneras: la Farmacogenómica contribuirá para aumentar los blancos terapéuticos disponibles y para individualizar el tratamiento.

Los fármacos existentes tienen como blanco, sobre todo, a monoaminas del cerebro. Una característica clave del tratamiento antidepresivo es que los efectos sobre las monoaminas son casi inmediatos, mientras que la respuesta clínica toma por lo menos de 2–3 semanas. Por lo tanto, es probable que sus rápidos efectos sobre las monoaminas puedan no ser la causa directa de los efectos clínicos de los antidepresivos. Por otra parte, los antidepresivos de varias clases, que afectan la serotonina, la noradrenalina, o la dopamina tienen un efecto clínico común. Se ha sugerido que la eficacia de los efectos de varios tipos de antidepresivos después del tratamiento crónico es debido a sus efectos sobre nuevos blancos genómicos. La investigación farmacogenómica está siendo conducida por varios grupos mundiales para identificar nuevos blancos de antidepresivos. Actualmente, el factor limitante en el desarrollo de fármacos es la identificación de nuevos blancos terapéuticos. Las nuevas líneas de investigación identificarán blancos para el desarrollo de nuevas clases de fármacos antidepresivos.

La Farmacogenómica contribuirá de forma importante, a individualizar la elección de fármacos usando el genotipo para predecir resultados clínicos positivos, reacciones adversas, y niveles del metabolismo de fármacos.

El transportador de serotonina es el blanco inicial de los ampliamente utilizados, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS). Lesch y cols., identificaron un polimorfismo funcional en la región reguladora que afecta la eficacia transcripcional. La variante corta del polimorfismo reduce la eficacia transcripcional del promotor del gene 5-HTT, dando por resultado una disminución en la expresión de 5-HTT y en la recaptación de 5-HT en linfoblastos. Este polimorfismo ha sido asociado a los efectos antidepresivos de los ISRS y de la privación del sueño. Smeraldi y cols., estudiaron a pacientes depresivos que fueron tratados con una dosis fija de fluvoxamina. Los homocigotos para la

variante larga (l/l) y los heterocigotos (l/s) del promotor 5-HTT mostraron una mejor respuesta a la fluvoxamina que los homocigotos para la variante corta (s/s). Concluyeron que la eficacia de la fluvoxamina en la depresión desilusional, parece estar relacionada con la variante alélica dentro del promotor del gene 5-HTT. El mismo grupo encontró que aquellos que llevaban dos copias de la variante larga eran también más probables de responder a la privación del sueño, un tratamiento a corto plazo de la depresión. En contraste, Kim y cols., en Corea, estudiaron 120 pacientes depresivos y demostraron que los que eran homocigotos s/s en la región del promotor mostraban mejores respuestas que todos los otros. Estos resultados contradictorios están desconcertando, pero sugieren que este polimorfismo puede afectar la respuesta al tratamiento antidepresivo de manera diversa en varias poblaciones.

Por supuesto, que deben ser considerados muchos más polimorfismos en otros genes. Un dilema clave para aquellos que investigan en esta área es examinar como sea posible, los efectos intensivos de polimorfismos en algunos genes o fijar una red más amplia para buscar algunos polimorfismos claves en una variedad de genes. Es probable que la eficacia farmacológica en la depresión dependa de la suma de efectos pequeños sobre genes múltiples. Como sean identificados los centenares de SNPs de interés potencial, llegará a ser cada vez más difícil el quehacer científico para estudiar apenas uno o un puñado de SNPs.

Antes de que un antidepresivo pueda ejercer sus efectos sobre blancos del sistema nervioso central, debe alcanzar esos blancos en suficientes niveles por suficiente tiempo. Una variedad de genes que codifican para las enzimas metabolizadoras de fármacos están implicados en la determinación de la biodisponibilidad de fármacos antidepresivos. De particular importancia para el metabolismo de los antidepresivos son las enzimas del citocromo P-450, particularmente CYP2D6 (véase la tabla 2). La actividad de CYP2D6 es generalmente más baja en Orientales que en poblaciones caucásicas, debido a una mutación frecuente que causa una actividad enzimática disminuida. En

contraste, hasta 29% de los africanos del este, particularmente etíopes, tienen una duplicación del gene CYP2D6 que da por resultado la traducción de múltiples copias de la enzima y en un metabolismo ultrarápido de los fármacos que son metabolizados por esa ruta. El tratamiento antidepresivo de pacientes con la duplicación del gene CYP2D6 puede, por lo tanto, requerir un nivel muy alto de fármaco para lograr una biodisponibilidad adecuada. Se debe tomar en consideración el estado de metabolización de fármacos del paciente en el tratamiento de la depresión. Esto es ejemplificado por el caso de siguiente:

*La paciente es una enfermera de 45 años de edad, cuyos padres son de África del Este. Ella tiene una historia de depresión importante y se presenta a la clínica con la idea de suicidio pasivo. La paciente, fue supervisada y atendida por el médico, que le prescribió paroxetina, en dosis regulares. La paciente es vista dos semanas después de su visita inicial. Su condición continúa empeorándose, pero ella niega cualquier plan de dañarse a sí misma. Debido a que los antidepresivos pueden llevar hasta 4–6 semanas en actuar y ella no es un peligro para sí misma u otros, es programada para ser vista en dos semanas y la instruyen para que llame a los médicos si los síntomas se empeoran. Diez días después la paciente comete suicidio. Los niveles del antidepresivo medidos post-mortem eran apenas perceptibles, a pesar de que se contaron las tabletas prescritas del frasco de la paciente, se sugirió que ella había estado tomando la medicación según lo prescrito. Los estudios genéticos revelaron una duplicación del gene CYP2D6.*

Este caso ilustra dramáticamente el hecho de que el sustrato genético puede tener efectos profundos en el metabolismo del fármaco, consecuentemente un impacto en la biodisponibilidad y la eficacia del tratamiento. Esto es particularmente relevante al tratamiento de la depresión, la cual tiene el potencial de conducir al suicidio.

**Tabla 2.** Enzimas del citocromo P-450 que metabolizan antidepresivos

| Fármaco       | CYP1A2 | CYP2D6 | CYP2C19 | CYP3A4 |
|---------------|--------|--------|---------|--------|
| Amitriptilina | *      | *      | *       | *      |
| Nortriptilina |        | *      |         |        |
| Imipramina    | *      | *      | *       | *      |
| Desipramina   |        | *      |         |        |
| Citalopram    |        |        | *       | *      |
| Fluoxetina    |        | *      |         |        |
| Fluvoxamina   | *      | *      |         |        |
| Paroxetina    |        | *      |         |        |
| Sertralina    |        |        |         | *      |
| Venlafaxina   |        | *      |         | *      |

El tratamiento antidepresivo representa un blanco ideal para la Farmacogenómica. Si se trata inadecuadamente, la depresión puede dar lugar al suicidio, una causa común de muerte. El tratamiento para la depresión es costoso, prolongado y no hay marcadores biológicos de la respuesta al tratamiento. La identificación de marcadores genómicos de la respuesta al tratamiento constituiría un avance clínico enorme de gran importancia en la salud pública. Por otra parte, la Farmacogenómica puede conducir a la identificación de nuevos blancos para el desarrollo de nuevos y esperanzadamente más eficaces fármacos que tengan perfiles de efectos secundarios más favorables. La Farmacogenómica se puede también utilizar para predecir el nivel de metabolismo y biodisponibilidad de fármacos, que son elementos importantes en farmacología clínica.

#### 4.3.5.7 Farmacogenética y esquizofrenia <sup>(46)</sup>

La esquizofrenia es un desorden psiquiátrico complejo caracterizado por anormalidades perceptivas incluyendo alucinaciones y trastornos afectivos, desorganización conceptual, debilitación cognoscitiva y con frecuencia, la presencia de síntomas negativos. La prevalencia del desorden a lo largo de la vida es de aproximadamente 1% y es igualmente frecuente en hombres y mujeres. Las edades máximas de inicio para la esquizofrenia son edades de entre 15–25 para los hombres y 25–35 para las mujeres. La morbilidad y la mortalidad asociadas a la esquizofrenia son mucho mayores que en la población en general; los pacientes

con esquizofrenia tienen un porcentaje más alto de mortalidad por accidentes y por causas naturales que la población en general, más del 30% de pacientes con esquizofrenia son adictos a algún tipo de droga y aproximadamente 10% de pacientes con esquizofrenia mueren por suicidio. Estudios en familias y en gemelos con este trastorno, han sugerido que la esquizofrenia tiene un componente genético prominente con una estimación de heredabilidad tan alta como 80%. Sin embargo, el progreso hacia la identificación de las variantes genéticas que alteran la susceptibilidad a la esquizofrenia, han estado limitadas por la complejidad genética de la enfermedad.

Los fármacos antipsicóticos son el apoyo principal del tratamiento para la esquizofrenia. La clorpromazina fue introducida en los años 50 y resultó en una mejora significativa en la calidad de vida para muchos pacientes con esquizofrenia, con una gran proporción de pacientes capaces de vivir sin las restricciones de la hospitalización. Los fármacos antipsicóticos tratan muchos síntomas del desorden, particularmente las alucinaciones y los trastornos afectivos, los índices de recaída de los pacientes con el tratamiento de fármacos antipsicóticos son dos a cuatro veces menos que los pacientes tratados con placebo. Desafortunadamente, estos fármacos no representan una cura para la esquizofrenia y los pacientes tratados continúan a menudo experimentando síntomas psicóticos. Por otra parte, los agentes antipsicóticos tradicionales tales como clorpromazina, haloperidol y tioridazina se asocian a efectos secundarios neuromusculares agudos (síntomas extrapiramidales o SEP) tales como reacciones distónicas agudas y pseudo-parkinsonismo, así como un efecto secundario a largo plazo potencialmente irreversible del movimiento, discinesia tardía (DT).

La introducción de clozapina a finales de los 80's revolucionó el tratamiento de la esquizofrenia. La clozapina era el primer agente antipsicótico en producir eficacia sin una cantidad significativa de SEP o de DT. Por otra parte, la clozapina sigue siendo el único fármaco antipsicótico con una eficacia mayor que los



fármacos antipsicóticos tradicionales para el tratamiento de pacientes resistentes o que no responden a la terapia. Estas cualidades únicas de la clozapina condujeron a esfuerzos intensivos de la industria farmacéutica para desarrollar agentes antipsicóticos "atípicos" más nuevos con efectos secundarios neuromusculares disminuidos y dieron lugar al lanzamiento de antipsicóticos atípicos tales como risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona (apenas aprobados en 2001). A pesar de estos avances, todavía existen problemas clínicos en el tratamiento de la esquizofrenia.

La primera desventaja principal del tratamiento con fármacos antipsicóticos tradicionales o con los más nuevos, es el comienzo relativamente lento de eficacia antipsicótica. A pesar de que los efectos secundarios inducidos por los fármacos pueden ocurrir poco después de la administración, la eficacia antipsicótica no se puede alcanzar hasta 4–12 semanas después de iniciado el tratamiento. Por lo tanto, el período de tiempo antes de que un médico pueda determinar que un tratamiento es ineficaz y considerar un fármaco alternativo, puede ser muy largo. Durante este tiempo, los pacientes tratados, además de padecer síntomas psicóticos, pueden experimentar pérdida del empleo, disfunción social, morbilidad médica, abuso de sustancias y, en una proporción significativa de casos, cometer suicidio. Claramente, cualquier dato sobre la probabilidad de que un paciente pudiera responder (o no responder) a un tratamiento antipsicótico particular sería inestimable en la reducción de la enorme morbilidad y mortalidad asociadas a la esquizofrenia.

Otra preocupación con el tratamiento antipsicótico, es el alto potencial de que estos fármacos causen efectos adversos potencialmente serios. Según lo mencionado arriba, los antipsicóticos tradicionales están asociados a efectos secundarios neuromusculares agudos y por largo tiempo. Además, los antipsicóticos tradicionales pueden causar efectos adversos anticolinérgicos, por ejemplo, taquicardia, visión borrosa, boca seca, estreñimiento, exacerbación del glaucoma de ángulo abierto, retención urinaria, así como hipotensión, aumento en

pruebas de funcionamiento hepático y en los niveles de prolactina del plasma. Los agentes antipsicóticos más nuevos, aunque son menos propensos a inducir efectos secundarios neuromusculares, también se asocian a muchos de estos efectos secundarios y, en particular, ganancia de peso y un incremento en la repolarización ventricular. Por otra parte, aproximadamente 1.5–2% de los pacientes tratados con clozapina desarrollan granulocitopenia y 0.05–2% pueden desarrollar agranulocitosis. Estos datos han conducido a que los pacientes tratados con clozapina, sean supervisados semanalmente mediante una cuenta de células blancas sanguíneas en los primeros 6 meses del tratamiento y después cada dos semanas. Este requisito puede ser incómodo para los pacientes con esquizofrenia, además de costoso, y por lo tanto ha limitado la utilización de este fármaco particularmente eficaz.

Otro problema clínico en el tratamiento de la esquizofrenia es la dificultad para identificar a los pacientes en riesgo potencial para una recaída después de que se le suspende el tratamiento antipsicótico. Los pacientes con esquizofrenia no siguen con su tratamiento por múltiples razones. Los pacientes que responden bien al tratamiento pueden considerarse "en remisión" y quizás no necesiten más del tratamiento antipsicótico. Los pacientes que no responden, pueden creer que los fármacos no están proporcionando ningún alivio a los síntomas y por lo tanto no continúan con el tratamiento. Finalmente, los pacientes que experimentan efectos adversos significativos pueden elegir no continuar con el tratamiento, a pesar de experimentar una mejora de los síntomas.

Desafortunadamente, a pesar de varias décadas de investigación, no se ha identificado ningún marcador clínico o biológico en la respuesta a los fármacos antipsicóticos, en el desarrollo de efectos adversos, o en la predisposición a una recaída. Por estas razones, se espera que la introducción de acercamientos farmacogenéticos a la investigación psiquiátrica pueda proporcionar datos relevantes para ayudar en el tratamiento de esta devastadora enfermedad.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios moleculares que apuntaban a identificar los marcadores de la eficacia de fármacos antipsicóticos, se han centrado en la clozapina. Los estudios farmacogenéticos de la eficacia de la clozapina se han centrado sobre todo en los receptores de neurotransmisores, a los que la clozapina tiene mayor afinidad. Estos incluyen los receptores D2, D3 y D4 de la dopamina, así como los receptores serotoninérgicos, 5-HT2A, 5-HT2C y 5-HT6. Hasta el momento, los datos han sido algo inconsistentes con asociaciones positivas y negativas en la mayoría de los receptores candidatos. En general, parece que las asociaciones entre el gene del receptor 5-HT2A y la respuesta a la clozapina son las más fuertes. Varios estudios han rendido resultados positivos débiles y un análisis de todos los estudios publicados de los dos polimorfismos de 5-HT2A, T102C e His452Tyr en la respuesta a la clozapina, indicó que, aunque pequeño, este gene tiene un efecto significativo sobre la variación en la respuesta a la clozapina. Debe notarse, que la probabilidad de que el polimorfismo 5-HT2A T102C influya sobre la función es baja, pues T102C es una sustitución silenciosa, no obstante T102C parece estar en identidad de ligamiento con un polimorfismo de la región del promotor que puede influir en la transcripción del gene del receptor 5-HT2A.

Arranz y cols., han conducido recientemente a un análisis de 19 polimorfismos dentro de los subtipos del receptor de la clozapina y han identificado un grupo de seis polimorfismos que proporcionan un 76.7% de éxito en la predicción de respuesta a la clozapina. Aunque los autores sugirieron que este resultado condujera a una prueba predictiva para la respuesta a la clozapina, hasta el momento, estos datos no se han replicado.

Hay múltiples explicaciones potenciales para la carencia de un consenso en estos estudios farmacogenéticos iniciales de la clozapina. Desde una perspectiva clínica, las poblaciones de pacientes enlistadas en los ensayos clínicos de la clozapina, eran generalmente pacientes crónicos con esquizofrenia con una historia de respuesta pobre a los neurolépticos típicos. Por lo tanto, los pacientes

que respondieron bien a los fármacos antipsicóticos fueron analizados fuera de estos estudios —disminuyendo la variación potencial en la respuesta a la clozapina. Como la variación fenotípica influye en el potencial de los estudios genéticos de asociación, ésta podría dar lugar a un potencial disminuido para detectar los efectos de la variación genética en respuesta al fármaco. Una segunda preocupación clínica en estos estudios iniciales, es que habían expuesto a los pacientes tratados con clozapina a múltiples ensayos con antipsicóticos tradicionales. Mientras que los fármacos antipsicóticos pueden producir efectos profundos sobre la estructura y función cerebral, la variación interindividual en la exposición a otros fármacos puede introducir una variación ambiental adicional en un fenotipo ya complejo. Muchos de los estudios farmacogenéticos iniciales, utilizaron dosis y duración del tratamiento de clozapina no estandarizadas, por lo tanto introdujeron una variación adicional en estos análisis.

Debido a estas preocupaciones, los estudios farmacogenéticos en esquizofrenia pueden beneficiar la utilización de diversos diseños para detectar pequeños efectos del gene en la respuesta al fármaco. El uso de poblaciones en ensayos clínicos que no se han tratado previamente, puede proporcionar muestras en las que la variación en la exposición anterior a otros fármacos no influya en los resultados. Los estudios que se centran en el uso de polimorfismos con efectos demostrados sobre la función celular, puede proporcionar mayor probabilidad para detectar asociaciones significativas. Para los polimorfismos donde los datos funcionales no estén disponibles, la utilización de SNPs no-sinónimos o variantes en regiones reguladoras pueden proporcionar un potencial mayor.

Otra aplicación de las técnicas farmacogenéticas en esquizofrenia ha estado en la comprensión de los efectos adversos. En particular, los agentes antipsicóticos tradicionales han estado asociados al desorden de movimiento llamado discinesia tardía (DT). Como la mayoría de datos sobre la fisiopatología de DT implica el sistema dopaminérgico, varios estudios han investigado la relación entre los polimorfismos del gene del receptor de la dopamina y DT. Aunque los tamaños de

muestra han sido relativamente pequeños, el polimorfismo Ser9Gly del receptor de la dopamina D3 que puede alterar la afinidad de unión a la dopamina, se ha reportado en varios estudios por alterar la susceptibilidad a DT. Por otra parte, un gran número de informes sugieren que los polimorfismos dentro de la enzima CYP2D6, una enzima importante en el metabolismo oxidativo de muchos fármacos antipsicóticos, están asociados al desarrollo de DT, así como los informes que indican que un polimorfismo del intrón en el gene CYP1A2 puede contribuir al riesgo de DT.

La agranulocitosis inducida por clozapina es otro efecto secundario que se ha estudiado en un gran número de poblaciones. La alta incidencia de agranulocitosis por clozapina, ha sugerido que los factores genéticos juegan un papel importante en este efecto nocivo. Hasta la fecha, la investigación se ha centrado en las variantes del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) y los antígenos leucocitarios humanos (HLA), con haplotipos específicos de HLA que estaban asociados a agranulocitosis en judíos de Ashkenazi y en poblaciones no-judías. Por otra parte, el alelo HLA-A1 se ha asociado a un bajo riesgo de agranulocitosis y a la respuesta clínica a la clozapina. Estos estudios están limitados por la infrecuencia de agranulocitosis inducida por clozapina y por los pequeños tamaños de muestra resultantes para el ensayo clínico. Sin embargo, con la preponderancia de datos que sugerían una relación entre los alelos de HLA y los efectos secundarios importantes, el trabajo adicional en esta área podría tener implicaciones clínicas significativas.

Los antipsicóticos más nuevos también se asocian a efectos secundarios —tales como aumento de peso— que pueden tener un impacto clínico significativo. Debido a que hay varios genes candidatos para estos fenotipos (basados en la biología de la obesidad y de algunos síndromes hereditarios), los estudios farmacogenéticos ahora están centrados en determinar su relación en poblaciones con esquizofrenia en ensayos clínicos de nuevos antipsicóticos.

La hipótesis de que los pacientes esquizofrénicos con un alto riesgo de recaída pueden ser identificados a través de acercamientos genéticos moleculares, no se ha probado debido a la dificultad en identificar a poblaciones de pacientes apropiadas. En un estudio preliminar, se examinaron a 41 pacientes con esquizofrenia que habían suspendido su tratamiento con antipsicóticos tradicionales como parte de un ensayo controlado. En este estudio, los pacientes fueron genotipificados en el polimorfismo bialélico (largo vs corto) 5-HTTLPR en la región del promotor del gene del transportador de serotonina. 5-HTTLPR es de interés en fenotipos psiquiátricos debido a que tiene efectos significativos en la transcripción del gene 5-HTT y en los niveles sinápticos de serotonina, está asociado a rasgos de comportamiento normales y a desórdenes psiquiátricos y es el sitio primario de acción de los agentes antidepresivos fluoxetina, sertralina y paroxetina. En este estudio, el 56% (9/16) de los pacientes que eran homocigotos para el alelo largo (*ll*) de 5-HTTLPR reportaron aumentos significativos en los síntomas psicóticos en un plazo de 4 semanas después de la suspensión del fármaco, en comparación con el 14% (3/21) de los heterocigotos y el 25% (1/4) de pacientes con el genotipo *ss*. Estos datos preliminares requieren de una réplica independiente, pero sugieren que puede ser factible utilizar técnicas genéticas moleculares para proporcionar la información individualizada del riesgo-beneficio a los pacientes con esquizofrenia que están considerando la discontinuación de fármacos antipsicóticos.

Las técnicas farmacogenéticas pueden proporcionar medios de gran alcance para examinar la heterogeneidad de la respuesta a los fármacos antipsicóticos. Hasta la fecha, ha habido datos preliminares intrigantes pero, hasta ahora, ninguna variante molecular confirmada asociada a la respuesta clínica, efectos nocivos o a la recaída después de la suspensión del fármaco. Con el advenimiento de los ensayos clínicos a gran escala de los fármacos antipsicóticos que incluyen colecciones de DNA, la secuenciación del genoma humano y los esfuerzos para la identificación de SNPs, y el desarrollo de las técnicas de control genómico para explicar la estratificación de una población, la siguiente generación de estudios

farmacogenéticos será cada vez más de gran alcance, y debe proporcionar datos informativos relevantes de la respuesta a los fármacos antipsicóticos.

#### **4.3.5.8 Farmacogenética y glaucoma** <sup>(47)</sup>

El glaucoma es la causa principal de ceguera irreversible en todo el mundo y se estima que afecta a casi 70 millones de personas. La patología compartida por el grupo heterogéneo de desórdenes del glaucoma es el daño progresivo al nervio óptico. Esta atrofia óptica glaucomatosa progresiva conduce gradualmente a la pérdida del campo de visión. Los mecanismos exactos que conducen al daño del axón del nervio óptico no se han aclarado completamente. Actualmente, los oftalmólogos tratan el único factor de riesgo modificable conocido para el glaucoma, la presión intraocular elevada (PIO).

Dada la comprensión actual del genoma humano y de la terapéutica del glaucoma, la pregunta es, ¿existen determinantes genéticos para la variación farmacodinámica en respuesta a los fármacos usados para tratar el glaucoma? Para comenzar a contestar a esta pregunta se necesita tratar las dos cuestiones siguientes: (1) ¿cuál es la evidencia que una baja PIO es importante para "proteger" al nervio óptico susceptible en pacientes con glaucoma? (2) ¿cuáles son las variables en la determinación de la respuesta de PIO a los fármacos del glaucoma?

La primera cuestión se ha tratado en cinco ensayos clínicos al azar, y los resultados proporcionan evidencia fuerte de que la reducción de la PIO retarda la progresión de la neuropatía óptica glaucomatosa. De acuerdo con estos ensayos, ha habido un cambio en la divulgación de la eficacia de los fármacos para el glaucoma. Ahora, más estudios reportan sobre el porcentaje de reducción de PIO como índice de respuesta a los fármacos para el glaucoma.

La segunda cuestión puede ser tratada investigando la farmacología básica de la terapéutica del glaucoma. Hay cinco clases importantes de fármacos para tratar el glaucoma: agonistas muscarínicos colinérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, antagonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico (AR), agonistas  $\alpha_2$ -AR, y agonistas del receptor de prostaglandina F. Aunque los agonistas no selectivos de AR habían sido utilizados, ahora se limita su uso porque no son tan eficaces comparados con los fármacos más nuevos. El mecanismo de acción de estos fármacos es disminuir la producción de líquido intraocular (humor acuoso) por el cuerpo ciliar para intensificar la salida de éste a través de la malla trabecular. La PIO elevada es causada generalmente por la obstrucción de la salida, y no de la secreción creciente de humor acuoso. Hay algunos nervios ópticos susceptibles que soportan el daño a PIO normales.

A pesar de la comprensión de la farmacología de estos agentes, no se ha podido explicar la respuesta variable de PIO entre los pacientes tratados con fármacos para el glaucoma. Las variaciones en la respuesta farmacodinámica para disminuir la PIO mediada por fármacos, es debido a una combinación de factores: conformidad, mecanismos biológicos, condiciones oculares y sistémicas, factores ambientales y genéticos. Si se afirma la conformidad, después la variabilidad en la respuesta a los fármacos se atribuye a los factores fisiológicos y bioquímicos de las células blanco, que se pueden modificar por factores extrínsecos e intrínsecos. Los factores extrínsecos incluyen dieta, productos químicos, tabaco, alcohol, y otros fármacos (factores ambientales). Los factores intrínsecos incluyen edad, género, peso, estado de la enfermedad y genético. A pesar de la complejidad de estas cualidades multifactoriales, la variabilidad en la respuesta a los fármacos se puede estudiar por métodos fundamentales de farmacología referentes a farmacocinética y a farmacodinámica.

La primera variación reportada de la respuesta ocular a los fármacos era el efecto diferencial midriático de la cocaína, de la efedrina, y de los agentes anti-muscarínicos en ojos con pigmentos claros comparado con ojos con pigmentos



oscuros. Esta observación fue atribuida inicialmente a las diferencias etnoraciales, a las diferencias enzimáticas y a un receptor muscarínico anormal del esfínter del iris en ojos con pigmentos oscuros. Este efecto variable fue determinado, debido a las diferencias en la distribución del fármaco usando métodos estándar de radioligandos. El ligamiento no específico a la melanina significó que un contenido más alto de melanina en ojos con pigmento oscuro disminuyó la biodisponibilidad de estos fármacos a los receptores del blanco. La eficacia del timolol 0.25% fue reportada por ser menor en ojos marrones comparado con ojos azules 1 hora después de dosificar, y esto fue atribuido a un exceso de pigmentación.

Un ejemplo de la interacción entre la enfermedad del ojo y la respuesta de PIO es el mecanismo de ángulo cerrado del glaucoma, donde la terapia médica no es un tratamiento definitivo porque la PIO elevada se relaciona con la obstrucción mecánica de la salida. Otra consideración de la variación de la respuesta a los fármacos es la raza. A pesar de la controversia que rodea al perfil etnoracial en la investigación médica, está claro que ciertos alelos varían entre diversas poblaciones derivadas de una ascendencia común y pueden demostrar ser importantes en el tratamiento de un paciente de forma individual. En la literatura del glaucoma, hay evidencia de que el timolol es notablemente menos eficaz en personas de raza negra que en personas que no pertenecen a esta raza. En un análisis de respondedores que comparaba al timolol, al travoprost y al latanoprost, el timolol era menos eficaz en los pacientes de raza negra comparados con los pacientes que no eran de esta raza. También se encontró que los Afro-americanos que fueron tratados con bloqueadores del canal de calcio no respondieron tan bien como los caucásicos tratados con  $\beta$ -bloqueadores. Aún no está clara una explicación para esta observación estadística, pero el uso de un fármaco sistémico sería considerado una variable ambiental que puede afectar la eficacia de un fármaco. Ni uno ni otro de estos estudios ya mencionados, reportaron un análisis basado en el color del iris, sin importar la raza, para probar si la pigmentación del iris y el ligamiento no específico del fármaco pueden ser un factor en el análisis de la respuesta. Además, ninguno de estos estudios ya mencionados tenían un

componente genético, para determinar si había una asociación entre los alelos específicos de los blancos del fármaco y la respuesta terapéutica. Para entender las razones de estas respuestas clínicas variables basadas en la raza y el estado de la enfermedad se han comenzado a estudiar los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y los haplotipos en genes de los blancos del fármaco.

Un acercamiento a genes candidatos es un acercamiento lógico y razonable para probar la hipótesis que los determinantes genéticos contribuyen a la variación en la respuesta de la PIO mediada por fármacos. Los genes candidatos relevantes a la respuesta de PIO incluyen: blancos del fármaco, moléculas de señalización, transportadores, canales iónicos, enzimas, y enzimas metabolizadoras de fármacos. Caracterizar la expresión de estos genes dentro del tejido de blancos oculares es un paso fundamental antes de emprender el esfuerzo laborioso para identificar SNPs en estos genes. El cuerpo ciliar ha sido intensamente estudiado debido a su importancia en la regulación dinámica del humor acuoso, y se han identificado las tres clases de ARs,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -, y  $\beta$ -ARs, usando acercamientos farmacológicos y fisiológicos.  $\alpha_1$ -ARs no parecen tener un papel sustancial en la dinámica del humor acuoso, así que estos receptores no se consideran los genes de prioridad para la respuesta de PIO. Entre los tres subtipos de  $\beta$ -AR, se cree que  $\beta_2$ -AR predomina sobre  $\beta_1$ -AR. Usando acercamientos moleculares, se encontró que solamente el transcrito de  $\beta_2$ -AR se expresó en el epitelio ciliar, lo que deja pensar que por ser tejido del cuerpo ciliar, es responsable de la secreción del humor acuoso, y que ambos transcritos de  $\beta_1$ - y  $\beta_2$ -AR, pero no  $\beta_3$ -AR, fueron expresados en el cuerpo ciliar entero. Entre los tres subtipos de  $\alpha_2$ -ARs, el subtipo  $\alpha_{2A}$ -AR es predominante en el cuerpo ciliar basado en el ligamiento del radioligando. No obstante, usando acercamientos moleculares, los tres subtipos  $\alpha_2$ -AR fueron observados en el cuerpo ciliar del iris de conejo, y  $\alpha_{2B}$ - y  $\alpha_{2C}$ -ARs fueron identificados en un cuerpo ciliar humano. En el epitelio ciliar humano, se han identificado los transcritos de los tres subtipos  $\alpha_2$ -AR.

Colectivamente, estos estudios condujeron al modelo de  $\beta$ -ARs acoplado con proteínas Gs para estimular la adenilato ciclasa y  $\alpha_2$ -ARs acoplado con proteínas Gi para inhibir la adenilato ciclasa en el epitelio ciliar. Sin embargo, los acontecimientos bioquímicos que median las complejas rutas secretoras del humor acuoso involucrando canales y transportadores iónicos, no se han aclarado completamente. Los SNPs dentro de estos receptores y rutas asociadas pueden afectar la transcripción, la expresión, y la función de estas moléculas.

Desde que  $\beta_2$ -ARs son un blanco clave en la regulación del humor acuoso, se está investigando si los SNPs en el gene de  $\beta_2$ -AR son determinantes genéticos en la variación de la dinámica del humor acuoso. El significado clínico de estos SNPs es evidente en fisiología pulmonar y vascular. La variación en la respuesta vascular al isoproterenol indica que el alelo Arg16 correlaciona con la desensibilización mediada por agonistas, y el alelo Glu27 correlaciona con la sensibilidad mediada por agonistas. Drysdale y cols., proporcionaron evidencia para sugerir que los haplotipos de  $\beta_2$ -AR, incluyen polimorfismos en el funcionalmente importante 5'-cistrón líder  $\beta_2$ -AR, que predice la respuesta a broncodilatadores en pacientes con asma. Los alelos Gly16 y Arg16 han sido examinados en relación a una disminución en la PIO. Hasta la fecha, no hay estudios que reporten sobre el efecto de los SNPs de  $\beta_2$ -AR en relación con la respuesta a los antagonistas de  $\beta$ -AR.

En resumen, los médicos y los pacientes están bien enterados que la eficacia de un fármaco particular en un individuo, puede no estar correlacionado con los resultados publicados de la eficacia y seguridad de los ensayos clínicos derivados de un grupo de pacientes muy homogéneo. Dada la disponibilidad actual de cinco diversas clases de fármacos para el glaucoma, el oftalmólogo debe considerar las enfermedades sistémicas del paciente, los fármacos, las condiciones oculares, el estado económico, el seguro médico y el impacto en la calidad de vida. La promesa anticipada de la genética y de la genómica, es determinar si los resultados del tratamiento se pueden determinar en el contexto de las

interacciones biológicas y fisiológicas entre la expresión de los genes del blanco del fármaco, de los genes asociados a las rutas bioquímicas, de las enzimas metabolizadoras de fármacos, y de los genes de la enfermedad. La disminución de la PIO es un resultado clínico importante del tratamiento para proteger el nervio óptico que es susceptible al glaucoma, después hay que identificar un componente genético en la disminución de la PIO que tenga el potencial para apuntar a subconjuntos de pacientes con glaucoma para que tengan una terapia altamente efectiva.

#### **4.3.5.9 Farmacogenómica y leucemia <sup>(48)</sup>**

Las leucemias agudas explican aproximadamente una mitad de todos los cánceres de la niñez por todo el mundo. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más común de niños, con cerca de 2500 nuevos casos diagnosticados en los Estados Unidos cada año. Desde la introducción de la quimioterapia sistémica, los índices de curación para la niñez con LLA han mejorado de un 10% en los años 60 hasta un 80% al día de hoy. La respuesta individual a la terapia depende de factores múltiples, incluyendo las características biológicas y genéticas de la leucemia a la hora del diagnóstico, así como las características del paciente. Además, las células tumorales tienen la capacidad de incorporar rápidamente los cambios fenotípicos que las hacen resistentes a un arsenal de agentes quimioterapéuticos diversos. Los estudios múltiples han encontrado una amplia variabilidad inter-paciente en la exposición total a los fármacos y en la tolerabilidad de los regímenes farmacológicos para LLA. Por lo tanto, la recaída se puede atribuir a la resistencia de las células leucémicas a los fármacos o a la inadecuada exposición a los fármacos como resultado de la variabilidad inter-paciente en la farmacocinética. Un grupo grande de investigación se ha centrado en el 20% de los pacientes que no se curan con la terapia frontal y busca definir las diferencias genéticas en las células somáticas o tumorales que se asocian a la falla del tratamiento.

Los polimorfismos genéticos que afectan la quimioterapia del cáncer pueden ser subdivididos en varias categorías. Éstos incluyen variantes del metabolismo de Fase 1 (la biotransformación de moléculas del fármaco en especies biológicamente activas), metabolismo de Fase 2 (conjugación de moléculas activas con pequeñas moléculas endógenas), metabolismo de Fase 3 (transporte de las moléculas del fármaco dentro o fuera de la célula), metabolismo intracelular (proceso de moléculas del fármaco vía rutas endógenas normales), o genes afectados por las influencias ambientales que impactan sobre la expresión normal de proteínas. Todas estas variaciones contribuyen a la eficacia total de un fármaco en los pacientes.

Niños con LLA, que son curados con terapia frontal, se anticipa que tengan una esperanza de vida más larga. Mientras que las mejoras en la terapia farmacológica conducen a más curaciones, los investigadores buscan maneras de reducir al mínimo la toxicidad del hospedero (efectos secundarios agudos y crónicos) mientras que continúan alcanzando niveles más altos de curación. Los estudios recientes sugieren que las características genéticas del hospedero pueden predecir toxicidad crónica así como toxicidad aguda. Mientras que las tecnologías de microarreglo llegan a estar más disponibles, puede ser posible detectar estas variaciones genéticas antes de la terapia y maximizar la calidad de vida futura para estos niños.

El campo de la Farmacogenómica ha aumentado la comprensión de la interacción de las variaciones del hospedero en los genes que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos, los receptores, los transportadores y la respuesta total para muchos de los fármacos usados en la terapia de LLA. Las consideraciones farmacogenómicas para los pacientes con LLA incluyen las variaciones del hospedero que limitan la exposición total de una persona a las variaciones farmacológicas y tumorales que reducen la eficacia de fármacos tumoricidas. La siguiente tabla señala los polimorfismos conocidos que alteran la respuesta a los fármacos usados más comúnmente para tratar LLA.

**Tabla 3.** Ejemplos de polimorfismos que afectan potencialmente la quimioterapia de LLA

|   | <b>Sustratos</b>  | <b>Observaciones</b>   |
|---|---|--|
| Enzimas de Fase I<br>CYP2B6<br>CYP3A4, 3A5, 3A7   | Ciclofosfamida<br>Etopósido, esteroides   | Inhibidores de CYP3A4 administrados concurrentemente con epipodofilotoxina aumenta la incidencia de AML secundaria inducida epipodofilotoxina. |
| Aldehído deshidrogenasa   | Ciclofosfamida  |  |
| Enzimas de Fase II<br>Sulfotransferasas<br>Tiopurin metil transferasas                            | Esteroides,<br>estrógenos<br>Mercaptopurina   | Toxicidad de tiopurina y riesgo potencial de malignidad secundaria.  |
| Glutation S-transferasa   | Ciclofosfamida  | Resistencia creciente a los fármacos.  |
| Transportadores<br>Proteína de resistencia 1 (MDR-1)<br>Proteína asociada a resistencia 1 (MRP-1) | Alcaloides de la vinca,<br>antraciclinas,<br>epipodofilotoxinas,<br>doxorubicina,<br>daunomicina,<br>vincristina, etopósido,<br>metotrexato | La sobreexpresión puede conferir resistencia a los fármacos, falla en el tratamiento.  |
| Proteína asociada a resistencia 2 (MRP-2)   | Metotrexato,<br>alcaloides de la vinca  | Hepatotoxicidad elevada en ratas tratadas con metotrexate; la sobreexpresión puede conferir resistencia al fármaco, falla del tratamiento.     |
| Proteína asociada a resistencia 3 (MRP-3)   | Etopósido,<br>metotrexato,<br>vincristina   | La sobreexpresión puede conferir resistencia a los fármacos  |
| Proteína asociada a resistencia 4 (MRP-4)   | Metotrexato,<br>mercaptopurina  | La sobreexpresión puede conferir resistencia a los fármacos  |
| Proteína asociada a resistencia 5 (MRP-5)   | Metotrexato,<br>mercaptopurina  | La sobreexpresión puede conferir resistencia a los fármacos  |
| Proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)   | Metotrexato   | La sobreexpresión puede conferir resistencia a los fármacos  |
| Receptores y blancos<br>Receptor de glucocorticoides  | Esteroides  | La sobreexpresión o mutación confiere resistencia a los fármacos   |
| Topoisomerasa II  | Epipodofilotoxinas ,<br>antraciclinas   | La sobreexpresión o mutación confiere resistencia a los fármacos   |
| Dihidrofolato reductasa   | Metotrexato   | La sobreexpresión o mutación confiere resistencia a los fármacos   |
| Timidilato sintasa  | Metotrexato   | La sobreexpresión o mutación confiere resistencia a los fármacos   |

Los polimorfismos múltiples existen en los genes asociados al metabolismo, al transporte, o al efecto farmacológico de los agentes usados comúnmente para tratar la LLA. Para continuar mejorando el índice de curación, es crucial que cada

paciente reciba la terapia que, en base a factores farmacogenómicos, sea la mejor para él o ella. Por lo tanto, la prioridad principal es continuar progresando en el desarrollo de tecnologías para identificar anticipadamente los polimorfismos en los genes requeridos para la distribución de fármacos usados en la terapia de LLA. En última instancia, la individualización de la quimioterapia sistémica será posible para cada paciente.

Mientras que se identifican los nuevos fenotipos asociados a la eficacia o a la toxicidad del tratamiento, la determinación de los fenotipos totales en cada paciente será un nuevo tema. Se necesitarán ser desarrollados, nuevos modelos matemáticos y técnicas estadísticas para determinar lo que hará la presencia de polimorfismos múltiples en genes asociados a la respuesta total del paciente a la terapia de LLA.

#### **4.3.5.10 Farmacogenómica y obesidad** <sup>(49)</sup>

La obesidad es un desorden común y complejo que representa el resultado de las interacciones genes-ambiente. En la población en general de los EE.UU., la prevalencia de individuos con obesidad (índice de masa corporal IMC entre 25 y 29.9 kg m<sup>-2</sup>) es 34.9% en mujeres y 31.7% en hombres, y más del doble entre las edades de 20 y 55 años. La incidencia de obesidad (IMC igual o más arriba de 30 kg m<sup>-2</sup>) se ha estimado en un 11%. Entre mujeres, la obesidad se asocia fuertemente al estado socioeconómico, siendo dos veces más común entre aquellas con un estado socioeconómico más bajo que en aquellas con un estado socioeconómico más alto. El aumento de peso se ha descrito como una epidemia entre niños y adolescentes. Los datos de la tercera encuesta nacional sobre salud y nutrición indican que aproximadamente 14% de niños y 12% de adolescentes son obesos. Entre los adultos, aproximadamente 33% de hombres y 36% de mujeres son obesos. Entre mujeres, 34% de raza blanca no-hispanas, 52% de raza negra no-hispanas, y 50% de mexico-americanas tenían sobrepeso. La

variación grupo-específica y racial/étnica entre hombres era menos que entre mujeres.

La obesidad es también un factor de riesgo importante reconocido, asociado a enfermedades cardíacas. La Asociación Americana sobre el cuidado del Corazón ha declarado a la obesidad como un "factor de riesgo importante" y un experto del Instituto Nacional de Salud (NIH) estableció a la obesidad como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardíaca basándose en la literatura de 300 ensayos controlados seleccionados al azar. Se ha identificado una fracción pequeña de pacientes obesos, los cuales tienen mutaciones específicas en un gene que parecen causar obesidad. Éstos incluyen mutaciones en la leptina, la pro-opiomelanocortina (POMC), la pro-hormona convertasa 1, y los genes del receptor MCR4 (receptores de la melanocortina).

La Farmacogenómica de la obesidad es una nueva y sobreestudiada área. Mientras que algunos tratamientos para la obesidad pueden tener un resultado positivo para una minoría de pacientes, se desconoce porqué algunos pacientes responden al tratamiento farmacológico y/o intervenciones del comportamiento, mientras que otros no lo hacen.

Se ha alcanzado un progreso considerable en la neurobiología de la obesidad. Ahora se conocen una variedad de nuevos genes candidatos que actúan recíprocamente a nivel central, particularmente en el hipotálamo, para regular la ingesta de alimentos, el gasto energético y el peso corporal. Las interacciones de esos productos del gene y de su papel en la homeostasis han sido una de las áreas más emocionantes de la investigación biomédica en la década pasada. El mapa de genes humanos de la obesidad proporciona un recurso excelente de los genes candidatos que pueden estar implicados en la obesidad.

A continuación se revisarán algunas opciones que a consideración de los expertos son los enfoques farmacológicos más relevantes en un futuro cercano, y



exclusivamente del grupo de fármacos para disminuir la adiposidad visceral y corregir la lipotoxicidad.

#### **4.3.5.10.1 Fármacos para disminuir la adiposidad y corregir la lipotoxicidad <sup>(16)</sup>**

##### **1. Agonistas del receptor de melanocortina MC4R**

La vía catabólica de la melanocortina (MC) se ha convertido en el más importante objetivo para el diseño de nuevos fármacos antiobesidad. Dicha distinción es debida a la evidencia genética, neurofisiológica y farmacológica que la involucra en la regulación del balance energético. La leptina estimula la expresión de pro-opiomelanocortina (POMC) en el hipotálamo, resultando en un aumento en la secreción del péptido hormona estimulante de los melanocitos-alfa ( $\alpha$ -MSH), que al actuar en los receptores de melanocortina centrales MC3R y principalmente MC4R, inhiben la ingesta de alimentos y aumentan el gasto energético. Una mutación en el gene que codifica POMC, en los genes que codifican las enzimas procesadoras de POMC denominadas pc-1 o carboxipeptidasa E, o en los genes que codifican la expresión de los receptores MC3R o MC4R, resulta en un fenotipo de obesidad extrema e hiperfagia. Basados en estas observaciones, agonistas sintéticos del MC4R podrían convertirse en valiosos medicamentos antiobesidad. MTII es un heptapéptido sintético, que actúa como un potente agonista del receptor de melanocortina. Su eficacia ha sido investigada en roedores obesos insulino resistentes. Los roedores obesos tratados con MTII tanto por vía periférica como central, presentaron una pronunciada disminución del apetito (62%) y una pérdida de peso significativa (13%), con lo que se pudo integrar por primera vez evidencia de que un agonista MC4R exógeno parece ser efectivo en inducir pérdida de peso en roedores insulino resistentes.

## 2. Agonistas selectivos del receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub>

Dada la amplia distribución y el papel multifacético de los receptores serotoninérgicos tanto en el sistema nervioso central como el periférico, las terapias basadas en actividad agonista para estos receptores necesitan de una alta selectividad. De esta manera se podrán evitar los efectos indeseables que causan los agonistas no selectivos como fue el caso de la dexfenfluramina. El subtipo del receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub> es un objetivo excelente antiobesidad que al estimularlo, inhibe profundamente la ingesta de alimentos. El equipo de investigación de *Elli Lilly* ha descubierto un potente y selectivo agonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>2C</sub>, codificado como LY-448100 que ha despertado gran optimismo. Este agonista tiene una selectividad 15 veces mayor para este receptor que para cualquier otro receptor de serotonina. Cuando se utilizó en ratas obesas este compuesto provocó una profunda reducción en su ingesta de alimentos. Se pudo documentar que este compuesto causó pérdidas de peso a expensas de grasa, sin producir pérdidas de masa magra muscular. La administración por 2 semanas de 6 mg/kg en ratas vía oral produjo una pérdida de peso 5.4% veces mayor al comparar las pérdidas del grupo control tratado con placebo.

## 3. Agonistas de la colecistocinina A (CCK-A)

La colecistocinina es una hormona que actúa también como un neurotransmisor endógeno secretado por las células endocrinas del intestino en respuesta a la ingestión de alimentos, colaborando al mismo tiempo en la digestión de nutrimentos. Existen dos subtipos de receptores CCK. Los receptores CCK-A se expresan primariamente en la periferia y los receptores CCK-B se expresan en el sistema nervioso central. Los receptores CCK-A al ser activados promueven saciedad e inducen el término de la ingesta de alimentos influyendo en la porción del alimento ingerido, dando lugar a pérdida de peso eventual. El equipo de *Glaxo Smith Kline* ha identificado una molécula nueva y pequeña codificada como GW-7854 caracterizada como una mezcla racémica que contiene enantiómeros I y II. El enantiómero II es muy potente cuando se administra a ratas oralmente, a dosis

de 10  $\mu\text{mol/kg}$ , resultando en una disminución de la ingesta de alimentos en 40% comparado con el grupo control al que se le administró un vehículo. El enantiómero II de GW-7854 es considerado una nueva clase de ligandos benzodiazepínicos CCK-A con gran potencial en el tratamiento de la obesidad.

#### **4. Ligandos de PPAR como opción antiobesidad visceral**

PPARs son factores de transcripción activados pertenecientes a la familia de receptores nucleares que ofrecen una promisorio opción para tratar con fármacos el síndrome metabólico. PPAR es el objetivo molecular predominante para las acciones de la clase de fármacos sensibilizadores de insulina, tiazolidinedionas. La investigación actual se dirige a explorar los efectos de la activación de estos receptores en la transcripción genética del tejido adiposo, especialmente visceral. Existe una extensa evidencia indicando que las alteraciones que se inician a nivel molecular en el adipocito conforme la masa grasa comienza a expandirse, al liberar sus productos de secreción endócrina y adipocinas, actúan como el desencadenante primario que genera las alteraciones biológicas en el mismo tejido adiposo, el músculo, el hígado y la célula beta, al provocar en primera instancia una resistencia a las acciones fisiológicas de la insulina, y provocando una hipersecreción de la misma, estableciendo de esta manera el eje adipopancreático y propiciando la aparición del síndrome metabólico. Estos conceptos han dado lugar a explorar los efectos primarios de los PPAR $\gamma$  en la expresión genética del tejido adiposo ya que estos receptores nucleares son abundantemente expresados en el adipocito más que en otro tejido, y su activación directa da lugar a una fuerte inducción de genes del tejido adiposo (adipogenes) que codifican y controlan la expresión entre otros, de lipoproteinlipasa y del transportador de ácidos grasos-1, ejerciendo últimamente una mejoría en las acciones de la insulina a nivel muscular, hepático y pancreático, al disminuir los niveles de triglicéridos, de ácidos grasos libres y TNF- $\alpha$ . Como consecuencia de esta reducida disponibilidad de lípidos sistémicos, los niveles de lípidos en músculo son reducidos, se incrementa la sensibilidad a la

insulina, y se establece un mecanismo para revertir la lipotoxicidad y el síndrome metabólico a través de las acciones benéficas de los ligandos de PPARs.

Estos intentos recientes por dilucidar los adipogénes regulados por PPAR $\gamma$  y su influencia en revertir la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad, ha resultado en varios descubrimientos de objetivos farmacológicos muy promisorios identificados a través de técnicas de PCR diferencial para perfil de expresión de RNAm y microarreglos de DNA. Dos de los enfoques más promisorios se describen brevemente a continuación. La expresión muscular del gen que codifica la enzima piruvato deshidrogenasa cinasa 4 (PDK4) es suprimida *in vivo* en ratas tratadas con agonistas PPAR $\gamma$ . El efecto neto de inhibir la expresión de PDK4 resulta en un marcado incremento en la actividad de la piruvato deshidrogenasa, aumentando de esta manera la utilización de glucosa. En tejidos periféricos, la enzima 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ HSD1) cataliza la conversión de cortisona a cortisol activo. La inhibición de esta enzima ha demostrado ser un objetivo relevante para diseñar fármacos anti-obesidad. La supresión de 11 $\beta$ HSD1 por agonistas PPAR $\gamma$  en el tejido adiposo es actualmente un objetivo muy avanzado en la investigación de fármacos para prevenir el desarrollo de la diabetes tipo 2.

#### **5. Activación de la AMPK (cinasa activada de AMP) e inhibición de la acetil-CoA carboxilasa (ACC): liporegulación farmacológica**

En fechas recientes han surgido novedosos e impactantes conceptos que postulan a la leptina como la principal hormona liporeguladora al mantener una homeostasis lipídica intracelular normal de la misma forma que la insulina es requerida para una normal glucorregulación. En efecto, la leptina, al unirse a su receptor OB-R en la membrana celular, induce la fosforilación de una proteína denominada STAT-3 que al activarla, penetra al núcleo y regula la actividad transcripcional de los genes bajo el control de la leptina. Por lo tanto, la leptina disminuye la actividad de los factores de transcripción lipogénicos, principalmente PPAR $\gamma$ 2 y, en el hepatocito, la proteína transportadora del elemento regulador de

esteroles SREBP-1c. De esta manera, induce una disminución en la expresión de las enzimas lipogénicas acetil CoA carboxilasa (ACC) y la sintetasa de ácidos grasos (FAS), incrementando la expresión de enzimas clave en la oxidación de los ácidos grasos como la acil CoA oxidasa (ACO) y la carnitín-palmitoil transferasa (CPT-1), especialmente en el adipocito. Al mismo tiempo, la leptina incrementa la actividad de la AMP-cinasa (AMPK) cuya acción es bloquear la formación de ACC. Este es el paso clave de su efecto antiesteatósico. Al bloquear ACC, bloquea al mismo tiempo la formación de malonil CoA. Esta enzima es el primer paso cometido para la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos. Si la expresión de malonil CoA es inhibida, se desinhibe a su vez la expresión de la enzima CPT-1, provocando de esta manera una adecuada oxidación mitocondrial de ácidos grasos. La leptina incrementa también la expresión intracelular del coactivador-1 $\alpha$  de PPAR (PGC-1 $\gamma$ ), incrementando de esta manera la actividad enzimática mitocondrial para la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial. Cuando existe resistencia a la leptina, la AMPK no ejerce su inhibición sobre ACC, con lo que se sobreexpresa la enzima malonil CoA y se incrementa la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos, bloqueándose simultáneamente su oxidación al inhibir a la CPT-1.

Estas anomalías moleculares secundarias a una falla en la señalización de la leptina a nivel de su receptor en individuos obesos, que integran en sí la fisiopatología de la obesidad común poligénica en los seres humanos, y que se caracteriza por un exceso de ácidos grasos circulantes, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, son los componentes claves en la patogénesis del síndrome metabólico. La acumulación de lípidos en el interior de la célula beta pancreática, del músculo esquelético y el hepatocito son al parecer los detonantes en inducir resistencia a la insulina periférica y hepática, y en propiciar una secreción de insulina inadecuada.

## 6. Análogos de la adiponectina

La adiponectina es una nueva adipocitocina, expresada específicamente en el tejido adiposo, con una estructura molecular semejante a la colágena. Se ha podido documentar científicamente que posee biofunciones plurales siendo las más relevantes sus efectos antidiabéticos, antiinflamatorios y antiescleróticos. Los niveles de adiponectina disminuyen dramáticamente en presencia de un aumento del tejido adiposo visceral, independiente del índice de masa corporal de la persona. También se ha podido documentar con precisión que las concentraciones plasmáticas de adiponectina se encuentran reducidas en sujetos obesos, diabéticos tipo 2 y que padecen enfermedad isquémica coronaria. La adiponectina inhibe la expresión de TNF- $\alpha$  en macrófagos, en el tejido adiposo, y en el endotelio (bloqueando de esta manera la expresión de las moléculas de adhesión endotelial ICAM y VCAM), inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular y la conversión de macrófagos a células espumosas. Desde el punto de vista genómico, adenovirus manufacturados con ingeniería genética que expresan adiponectina y que son introducidos en modelos roedores, reducen significativamente las lesiones ateroscleróticas en estos ratones alimentados con una dieta rica en grasa saturada, en comparación con sus controles de litera. Desde el punto de vista clínico, la hipoadiponectinemia se asocia fuertemente a niveles incrementados de proteína C reactiva e interleucina-6. Se ha postulado que la adiponectina es el vínculo bioquímico más cercano entre la obesidad visceral, la resistencia a la insulina y la enfermedad arterial coronaria, actuando desde el tejido adiposo como una proteína plasmática antiaterogénica, antidiabética y antiinflamatoria. *Genset SA* en París, Francia, ha estado colaborando con el Instituto de Investigación Biomédica en Cambridge, Massachusetts, USA, para desarrollar derivados recombinantes de adiponectina o moléculas análogas pequeñas agonistas no peptídicas. El Consorcio anunció en julio del 2001 que habían podido aislar exitosamente el fragmento biológicamente activo de la adiponectina humana, que han denominado famoxina. Los últimos reportes al respecto indicaban que estudios en fase I para tratar obesidad iniciaron a finales del año 2002.

Los diferentes objetivos farmacológicos recientemente identificados, descritos previamente, son ejemplos contundentes de la dirección futura hacia la que nos conducirá el contar con la base de datos de la secuenciación del genoma humano y las técnicas moleculares que se perfeccionan día a día, consistentes en microarreglos de DNA, perfiles de expresión de mRNA en humanos y modelos animales, y la ingeniería genética para eliminar (knockout) o sobreexpresar el producto proteico de genes candidatos en dichos modelos animales. Dada la naturaleza multifactorial de los factores genéticos y ambientales que contribuyen a la génesis de la obesidad, se espera que en un futuro sea posible caracterizar subfenotipos de esta enfermedad y/o marcadores genéticos específicos en diferentes individuos, para poder seleccionar terapias farmacológicas más específicas para distintos subgrupos de pacientes en riesgo de desarrollar obesidad.

#### **4.3.5.11 Farmacogenómica y VIH** <sup>(50, 51)</sup>

El 5 de junio de 2001 el SIDA cumplió 20 años desde su aparición; y hasta la fecha ha demandado la vida de más 21 millones de personas, sobre todo dentro de África. Durante los pasados 20 años, ha habido un progreso notable en la terapia contra la enfermedad del VIH. Al principio, todo lo que se ofrecía era la profilaxis y tratamiento de las infecciones oportunistas que son el sello de la inmunodeficiencia. El primer fármaco contra el VIH, zidovudina (AZT), fue aprobado en 1987 en los EE.UU. Desde entonces, los avances han implicado no solamente el desarrollo de nuevos fármacos, sino también el uso de estos fármacos en combinaciones apropiadas. El uso de la llamada terapia antiretroviral (TA) desde 1995, ha conducido a una mejora notable en el pronóstico de la enfermedad del VIH: ha habido una disminución de muertes relacionadas con el SIDA, reducción en el uso de fármacos para las infecciones oportunistas y una disminución de pacientes hospitalizados con enfermedades relacionadas con el SIDA. El VIH ahora puede ser clasificado como una enfermedad crónica; hasta que se encuentre una cura, es probable que los pacientes requieran siempre de

terapia. Sin embargo, a pesar de estos avances indudables, hay muchas cuestiones que necesitan ser resueltas, incluyendo los problemas asociados a la eficacia y toxicidad a largo plazo.

La Farmacogenómica se ha nombrado extensamente como el medio para mejorar la prescripción de todos los fármacos. Sin embargo, es probable que sea particularmente usada para los fármacos que tienen cinética y dinámica variables y un índice terapéutico estrecho. Los fármacos anti-VIH caen dentro de esta categoría. Aunque hay muchas cuestiones que necesitan ser manejadas en los próximos 20 años en la lucha contra el VIH, la individualización de la terapia con el uso de la Farmacogenómica tiene el potencial de resolver algunos de los problemas con los fármacos actualmente disponibles anti-VIH tan bien como con los nuevos fármacos que sean desarrollados. Un área adicional que necesita ser considerada en relación a la terapia del VIH es la diversidad genética del virus en sí mismo.

Los antiretrovirales actualmente aprobados se clasifican en tres clases, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) e inhibidores de la proteasa (IP). Con los fármacos disponibles, la erradicación del VIH no puede ser posible. El objetivo del tratamiento es, por lo tanto, prolongar y mejorar la calidad de vida manteniendo la supresión de la réplica viral tan larga como sea posible. Hay controversia en cuanto a cuándo debe comenzar la etapa de la terapia contra la enfermedad y las diferencias pueden existir en las pautas del tratamiento. Los tres grupos de pacientes para quienes va dirigido el tratamiento son:

- \* Pacientes con infección primaria del VIH,
- \* Pacientes con infección asintomática del VIH y
- \* Pacientes con enfermedad sintomática del VIH o SIDA.



La meta de la terapia antiretroviral es suprimir totalmente la replicación viral. Si se deja el tratamiento, la replicación del VIH ocurre de manera rápida. Tomado junto con el hecho de que el VIH es altamente propenso a mutaciones, es probable que cada nueva partícula del virus contenga por lo menos una mutación. Durante el proceso de transcripción del DNA proviral del RNA viral, la transcriptasa reversa comete errores con relativa frecuencia. Los errores pueden ser de dos tipos principales: sustituciones, donde un nucleótido sustituye a otro e inserciones-delecciones de uno o más nucleótidos en la cadena proviral de DNA. Dado el alto nivel de replicación viral (típicamente alrededor de  $10^9$  partículas virales por día), esto crea el potencial para que una gran cantidad de especies genéticamente distintas sean creadas. Algunas mutaciones dan lugar a cambios pequeños en la estructura de proteínas tales como la transcriptasa reversa y/o la proteasa. Si estos cambios están en el sitio de acción de los fármacos antiretrovirales, es posible que uno o más fármacos no se unan correctamente a la proteína blanco. La réplica viral en curso ocurrirá en presencia del fármaco y una especie resistente se convertirá en la forma dominante del virus en el paciente. La implicación clínica de esto es que una vez que se desarrolle la resistencia, el tratamiento fallará y la enfermedad seguirá progresando.

La importancia de la resistencia viral en la reducción de porcentajes de éxito, es evidenciada por el hecho de que los pacientes que son sometidos al tratamiento tienen porcentajes más bajos de éxito en la terapia. Análisis genotípicos que detectaron mutaciones se han mostrado para predecir la respuesta a los antiretrovirales. Por ejemplo, entre los pacientes que experimentaron falla en la TA, la supresión viral ( $<500$  copias  $ml^{-1}$ ) en 12 semanas era más común entre los pacientes para quienes la resistencia antiretroviral fue genotipificada que entre los que el tratamiento fue determinado por el juicio clínico solamente. Además, el análisis de rentabilidad usando modelos derivados de datos de pacientes, ha demostrado que la prueba genotípica para la resistencia secundaria aumenta la esperanza de vida por 3 meses, con un costo de US\$17,900 por año.

Estas pautas se han desarrollado claramente para uso en los EE.UU. y Europa occidental. Es importante observar que en estos países, el subtipo VIH-1 B se encuentra en la extensa mayoría de infecciones. Por el contrario, en la parte norte de África, predomina el subtipo A, mientras que en África meridional, el subtipo C es el más frecuente. Los genomas enteros de los subtipos de VIH-1 A, B y C demuestran variaciones en orden de 10–30%. Estas variaciones son más pronunciadas en las proteínas de matriz, que pueden demostrar una variación de hasta 27%, y menos pronunciadas en enzimas esenciales tales como la transcriptasa reversa, que demuestra una variación de 7-9%. Un estudio reciente ha demostrado que la proteasa del subtipo A, la cual se diferencia de la secuencia del subtipo B en siete posiciones de aminoácido, tenía 1.5–5 veces más vitalidad que el subtipo B. Semejantemente, el subtipo C, que se diferencia en cuatro posiciones de aminoácido, tenía 4-11 veces más vitalidad que el subtipo B. Así, aunque la práctica actual de la prueba de resistencia ha demostrado ser clínicamente rentable en el mundo occidental, en África, en donde el VIH está siendo la carga más grande, es confusa. Sin embargo, la determinación de la variación en enzimas virales esenciales tales como la proteasa, puede permitir el desarrollo de nuevos agentes con una mayor capacidad de inhibir las proteasas de los diversos subtipos, y de tal modo mejorar los resultados a largo plazo.

Aunque la prueba de resistencia viral ahora se recomienda en pautas, hay varias cuestiones que necesitan ser estudiadas más allá. Primero, la genotipificación detectará solamente a poblaciones virales predominantes en la circulación, representando menos del 10–50% de la población viral. En segundo lugar, los resultados de la prueba genotípica necesitan cuidado e interpretación experta, que pueden no estar disponibles en todos los centros. Además, la prueba *in vitro* no considera el sinergismo entre los diversos fármacos usados en combinación. Las pruebas fenotípicas, aunque son fáciles de interpretar y equivalen a pruebas genotípicas son más costosas que las pruebas genotípicas. Finalmente, aunque la prueba de resistencia se indica a los pacientes que han

fallado en uno o más regímenes de tratamiento, son valiosas en la detección de resistencia primaria.

Entre pacientes infectados con el VIH hay una variabilidad considerable en respuesta a la terapia antiretroviral y un factor crítico es la marcada diferencia inter-paciente en las concentraciones plasmáticas que se presentan del mismo régimen del fármaco. Aunque esto se ve con las tres clases de fármacos (INTR, INNTR, IP), la mayor atención se ha centrado en los IP y INNTR por dos razones. En primer lugar, los INTR tienen que ser fosforilados por las cinasas celulares al anabolito activo trifosfatado, de modo que las concentraciones plasmáticas del nucleósido no reflejen la concentración del fármaco activo intracelular. En segundo lugar, IP e INNTR son sustratos para las isoformas del citocromo P-450 (CYP450) y moléculas transportadoras tales como la P-glicoproteína y proteínas de resistencia. Hay actualmente mucho interés en el papel de los polimorfismos genéticos en enzimas y transportadores en la determinación de la variabilidad farmacocinética y en buscar elaborar, cómo tal información puede impactar en el manejo del paciente con VIH (Tabla 4).

La progresión de la infección del VIH, así como la susceptibilidad de la infección, varía ampliamente entre individuos. Los estudios a largo plazo en individuos expuestos pero no infectados han mostrado que los factores genéticos juegan un papel importante en la determinación del curso de la infección del VIH. Por ejemplo, la homocigocidad para la delección CCR5- $\Delta$ 32, está asociada a una susceptibilidad disminuida de la infección, mientras que la heterocigocidad está asociada a la progresión retrasada de la enfermedad. Los datos recientes también han demostrado que los polimorfismos del gene del receptor de quimiocinas pueden afectar la respuesta a la TA. Sin embargo, estos efectos fueron absolutamente modestos, y se requieren estudios más amplios para confirmar estos resultados iniciales y determinar si están relacionados con los fármacos de forma individual o con ciertas combinaciones. Las relaciones entre los polimorfismos de HLA, citocinas y genes de quimiocinas, y la progresión de la

enfermedad, también se han identificado pero no se ha estudiado la respuesta a la TA.

La relación entre los genes que determinan el progreso de la enfermedad y la respuesta a los fármacos requiere de estudios adicionales, y es probable que cada vez sea más importante en el futuro. Por ejemplo, el hallazgo acerca de que el VIH requiere de co-receptores tales como receptores de quimiocinas para la entrada en las células, ha conducido al desarrollo de fármacos que antagonicen estos receptores o prevengan su expresión. Su uso y eficacia probablemente se incrementarán por el conocimiento del genotipo del receptor de quimiocinas. Es posible también, que la terapia de fármacos necesite ser individualizada en base al estado de progreso del individuo, para que aquellos individuos clasificados como de progreso lento, reciban terapia menos potente para evitar algunas de las manifestaciones tóxicas de los antiretrovirales. Para reducir la aparición de cepas resistentes y prevenir o reducir al mínimo los efectos nocivos de los antiretrovirales, se están realizando estudios para examinar la utilidad de tratamientos estructurados interrumpidos. Los resultados preliminares han sugerido que los tratamientos estructurados interrumpidos, pueden conducir al control inmunológico de la viremia en ausencia de terapia antiretroviral. Aún se desconoce si estos efectos muestran una variabilidad interindividual y si se pueden relacionar con determinantes genéticos, pero abre la posibilidad de que se puedan individualizar según el genotipo.

**Tabla 4.** Polimorfismos en genes de CYP450 involucrados en la disposición a fármacos antiretrovirales

| Enzima  | Principales alelos variantes | Mutación                    | Consecuencias  | Frecuencias Caucásicos | alélicas Orientales |
|---------|------------------------------|-----------------------------|--|------------------------|---------------------|
| CYP2C9  | CYP2C9*2                     | R144C                       | Afinidad reducida para las reducciones de CYP450. Especificidad del sustrato alterada. | 8-13                   | 0                   |
|         | CYP2C9*3                     | 1359L                       |  | 7-9                    | 2-13                |
| CYP2C19 | CYP2C19*2                    | Sitio aberrante de empalme. | Enzima inactiva.   | 13                     | 23-32               |
|         | CYP2C19*3                    | Codón prematuro             | Enzima inactiva.   | 0                      | 6-10                |
| CYP2D6  | CYP2D6*4                     | Empalme defectuoso          | Enzima inactiva  | 12-21                  | 1                   |
|         | CYP2D6*5                     | Delección                   | No hay enzima.   | 4-6                    | 6                   |
|         | CYP2D6*10                    | génica                      | Enzima no estable.   | 1-2                    | 50                  |
|         | CYP2D6*17                    | P345, S486T                 | Afinidad reducida del sustrato.  | 0                      | ?                   |
|         | CYP2D6*2XN                   | S486T<br>Duplicación génica | Afinidad incrementada del sustrato.  | 1-5                    | 0-2                 |
| CYP3A4  | CYP3A4*1B                    | ?                           |  | 3-4                    | 0                   |
|         | CYP3A4*2                     | S222P                       | Afinidad reducida del sustrato   | 3                      | 0                   |
|         | CYP3A4*3                     | M445T                       | No conocida  | 0                      | <1                  |

La mejora en TA con el uso de la Farmacogenómica va a ser un proceso complejo y difícil. El genoma del virus y del hospedero tendrá que ser considerado para una aplicación exitosa de la terapia genotípica dirigida. Cuando uno considera al virus, aunque se han identificado muchas mutaciones, la alta capacidad para mutar del virus significa que emergerán muchas más mutaciones o combinaciones de mutaciones, y se necesitará de mucho trabajo para determinar el efecto fenotípico de éstas. Incluso se sabe acerca de cómo la constitución genética del hospedero afecta la respuesta a los antiretrovirales, aunque los estudios relevantes apenas están comenzando. Es importante también, observar que cuando se identifique un determinante genético de eficacia en una población étnica, puede no ser relevante en otra población debido a las variaciones étnicas marcadas en la frecuencia de polimorfismos. En orden de descifrar la complejidad del VIH, la Farmacogenómica necesitará de un prolongado acercamiento. Esto

necesitará de bancos de DNA de estudios en curso, de la utilización de muestras archivadas y de la determinación subsecuente de la relación entre los genotipos de genes candidatos y de la respuesta a la terapia. Donde una relación particular es identificada en estudios retrospectivos, necesitarán realizarse estudios anticipados y cuidadosamente diseñados que incorporen no solamente medidas de la respuesta a los fármacos, sino también la rentabilidad. Sin embargo, tales estudios anticipados son poco probables cuando se están estudiando los eventos adversos poco comunes. Junto con el hecho de que muchas de estas reacciones adversas son imprevisibles y poco probables que sean poligénicas en la predisposición, va a ser esencial el reclutamiento de una gran cantidad de pacientes a través de diversas colaboraciones. Es también importante recordar que incluso, cuando una asociación entre el genotipo del hospedero y la respuesta al fármaco puede no instituir cambios en la práctica clínica a corto plazo, puede tener otras ventajas. Por ejemplo, si se demuestra una relación entre el polimorfismo *MDR1* y la respuesta favorable a los inhibidores de la proteasa, esto proporcionará grandes ímpetus para desarrollar inhibidores de la proteasa que se puedan utilizar para modular la entrada del fármaco a los sitios privilegiados. El último objetivo debe ser desarrollar "un chip de respuesta al VIH" que prediga la combinación ideal de fármacos, que se utilizará para maximizar la respuesta a la cepa viral presente, y prevenir los efectos nocivos a largo plazo de un grupo de fármacos que tienen un índice terapéutico relativamente estrecho. Claramente, ésta es una meta que va a tomar un largo periodo de tiempo, pero que sin embargo es digno de esforzarse.

#### **4.3.6 La Farmacogenética y la Farmacogenómica hacia una medicina personalizada<sup>(52)</sup>**

Tras el anuncio en el año 2000 de la conclusión del primer borrador del genoma humano, la *medicina personalizada* presenta sus credenciales y comienza a intuirse en qué medida nos repercutirán los avances científicos y farmacológicos derivados del conocimiento y comprensión de la estructura genética de un individuo concreto.

Sin duda, nos enfrentamos a nuevas técnicas de medicina *a medida*, que nos encaminan hacia diagnósticos más precisos, estimaciones más fiables sobre el riesgo de padecer determinadas patologías y a tratamientos de enfermedades ajustados a perfiles genéticos individualizados o, más bien, segmentados. Nos acercamos a la prescripción médica en función del genotipo o características genéticas y no sólo en función del fenotipo o caracteres observados, y a un nuevo contexto en el que puede quedar relegada la medicina tradicional basada principalmente en el análisis de síntomas y en la experiencia de los facultativos.

Debido a todo esto, la gigantesca industria farmacéutica se enfrenta a su mayor revolución, ahora que parece claro que el costoso y complejo método vigente para el desarrollo de medicamentos, basado en fármacos eficaces y seguros para una amplia mayoría de la población, se verá posiblemente suplantado por los últimos avances en ciencias como la Farmacogenética y la Farmacogenómica. Estas ciencias permitirán dirigir el fármaco a la persona adecuada o, mejor, al segmento de población indicado, lo que evitará en buena medida los efectos secundarios, optimizará la respuesta al medicamento y, probablemente, influirá directamente en los costos producidos por la falta de eficacia de un tratamiento.

Sin embargo, este horizonte también se vislumbra como un nuevo escenario difuso y proteico, en el que los modelos actuales de investigación, producción y distribución de medicamentos pueden verse alterados, en el que el futuro de los sistemas de salud pública, fuertemente dependientes del precio, efectividad y efectos secundarios de los tratamientos, está en vilo, en el que la sociedad se enfrenta a potenciales cambios de calidad y esperanza de vida a la vez que a la aparición de posibles nuevos conflictos éticos y morales, y en el que muchos sectores verán afectados en mayor o menor medida sus modelos de negocio.

La medicina personalizada, constituye un término genérico para describir todos aquellos avances en diagnósticos y tratamientos de enfermedades derivados del conocimiento y comprensión de la estructura genética de un individuo concreto. En

la literatura específica, en ocasiones a este concepto se le denomina *medicina genomizada*, en el sentido de que se basa en descubrimientos relativos a la secuenciación del genoma humano para su desarrollo.

En general, no se está hablando de tratamientos preventivos y/o curativos individuales a medida de cada paciente, sino de tratamientos más segmentados que se aplican a grupos de personas con características genéticas comunes. Una excepción a este principio la constituyen los tratamientos con células madre, que se ha decidido introducir como parte de las tecnologías que conforman la medicina personalizada, dado el posible impacto que tendrán en un futuro muy cercano.

El concepto de personalización de la medicina no es algo nuevo, sino que ha existido hasta la fecha dentro de la medicina tradicional en la forma de, por ejemplo, fórmulas magistrales a medida realizadas por el farmacéutico, trasplantes, tratamientos individualizados, etc. La principal diferencia que aporta este nuevo concepto es que la personalización del tratamiento ahora se basará en el genoma del paciente en lugar de basarse en síntomas, prueba y error de tratamientos u otros métodos.

Consecuentemente, el reto está en usar el genotipo en vez del fenotipo a la hora de tratar a un paciente; de pasar de un análisis de síntomas, en el que la opinión y la experiencia del médico eran fundamentales, a un análisis basado en la información genética de las personas.

Hasta la fecha, la mayoría de los fármacos se han desarrollado bajo el paradigma de "un medicamento para todos", es decir, de forma que éstos fueran eficaces y seguros para una amplia mayoría de la población. Esto ha conllevado y conlleva varios problemas causados principalmente por la elevada variabilidad de respuesta a los tratamientos en función del genoma de cada individuo:



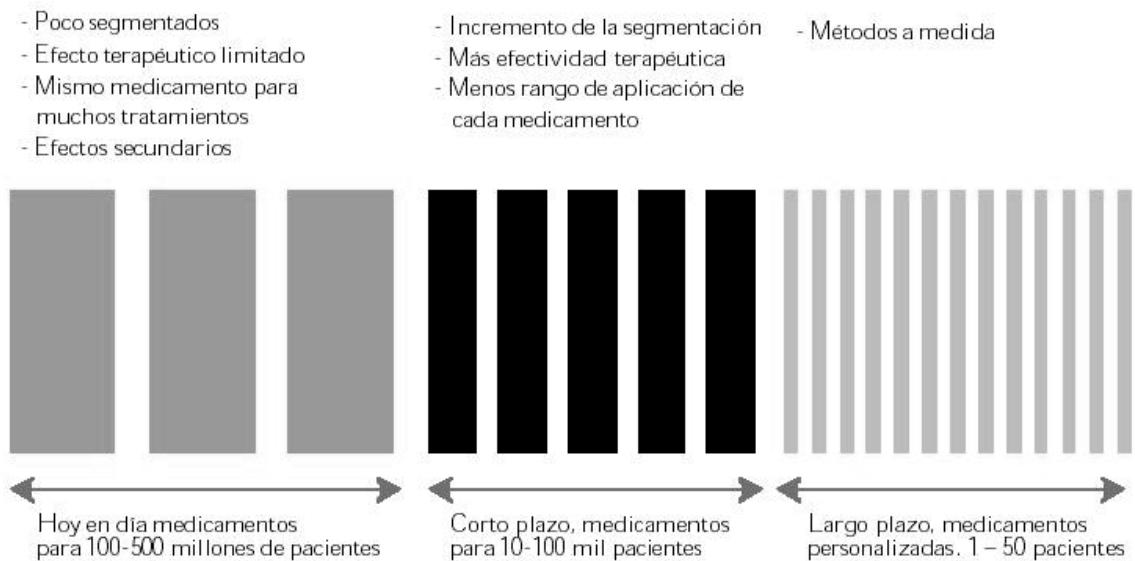
- ✓ Reducida eficacia de algunos medicamentos, que se ha plasmado en porcentajes de eficacia que no superan el 70% para enfermedades tan comunes como la epilepsia, la hipertensión o la diabetes.
- ✓ Elevada incidencia de efectos secundarios, con una estimación de hasta 2 millones de hospitalizaciones anuales en EE.UU. debidas a este concepto.
- ✓ Dificultad de lanzar nuevos fármacos al mercado como consecuencia de la elevada variabilidad de respuesta que se produce entre la población en general.

En este contexto, los últimos avances están llevando a la aparición de nuevas ciencias que influirán decisivamente en el proceso de desarrollo y aplicación de nuevos fármacos. Por un lado la Farmacogenética se encargará de detectar la variabilidad genética de un individuo que le confiere la falla o la eficacia en un tratamiento, por medio de técnicas de genotipificación para que posteriormente la Farmacogenómica, estudie la forma en que esta variabilidad genética afecta la respuesta del organismo a un fármaco y de esta forma desarrollar terapias alternativas y nuevos fármacos basados en toda esta información; y en un tiempo no muy lejano se vislumbra la aparición de la Farmacoproteómica, que irá un paso más allá y estudiará cómo los fármacos influyen en la transformación del genoma en proteínas.

De forma más sencilla, entender el funcionamiento genético será la clave para crear fármacos personalizados con mayor eficacia y seguridad y solventar muchos de los problemas de la medicina tradicional.

A la hora de enfrentarse a un fármaco en el estado actual de la era pre-farmacogenómica, los individuos se dividen en dos grupos: los que no responden a él y los que sí, que son la mayoría. La Farmacogenómica con ayuda de la Farmacogenética, permitirá realizar una mayor segmentación de los pacientes en

función de su perfil genético. Así, en el grupo de los pacientes que responden a un fármaco, habrá individuos con una alta probabilidad de respuesta a un medicamento y otros con baja probabilidad. Igualmente, dentro de los pacientes sin respuesta, habrá algunos con mayor posibilidad de respuesta y otros con una probabilidad de respuesta más reducida. La Farmacoproteómica aún llegará más allá y permitirá hacer segmentaciones en función del proceso de fabricación de proteínas por parte del genoma. Esta segmentación llevará, tal como se muestra en la siguiente figura, a la aparición de numerosos medicamentos orientados a grupos cada vez menores de la población, para los que se mejorará la eficacia y se disminuirán los efectos secundarios en comparación con medicamentos de aplicación más amplia.



**Figura 11.** Segmentación progresiva de la aplicación de medicamentos personalizados a la población

En muchos casos, esta segmentación llevará a la categorización de nuevas enfermedades, dado que la actual, basada en síntomas, podrá expandirse una vez que se tenga un mayor conocimiento del proceso de desarrollo de esas enfermedades en función de variaciones en el genoma de los pacientes. Consecuentemente, a modo de ejemplo, se podría pasar a tener de tres tipos de

enfermedades diferentes donde ahora sólo se está diagnosticando cáncer de pulmón.

Todos estos conceptos también abren nuevas áreas de trabajo y aplicaciones en el campo de los tratamientos preventivos, los cuales podrán diseñarse en función del código genético de la persona y su propensión a sufrir determinadas enfermedades.

Para conseguir las ventajas de la segmentación de tratamientos será clave el desarrollo de *biomarcadores*, es decir, cualquier sistema basado en el conocimiento genético que permita obtener información previa sobre el tratamiento más adecuado para un paciente y enfermedad determinados.

#### **4.4 Aspectos Bioéticos**

##### **4.4.1 Aspectos bioéticos de la Farmacogenética** <sup>(53, 54, 55)</sup>

El Consejo de Nuffield sobre Bioética ha publicado una consulta sobre aspectos éticos basados en el desarrollo de la Farmacogenética. El potencial de usar la información farmacogenética para mejorar la eficacia y la seguridad de fármacos que prescriben está claro. Algunos incluso, han hecho la demanda optimista de que la medicina personalizada "medicina correcta, para el paciente adecuado, en la dosis correcta" será solamente una cuestión de tiempo. Como siempre, la investigación en Farmacogenética y sus aplicaciones plantean cuestiones éticas, legales, sociales y reguladoras que son importantes de considerar.

Los asuntos en Farmacogenética que necesitan ser tratados incluyen las implicaciones para el costo y la disponibilidad de medicinas, el uso y almacenaje de la información genética obtenido para el análisis farmacogenético, y la posible estratificación de grupos de pacientes en base a su información genética. El Consejo de Nuffield ha establecido a un grupo de trabajo para considerar estos asuntos. Como parte de sus deliberaciones, el grupo de trabajo está llevando a cabo una consulta con el público. Se invita a los individuos interesados y las

organizaciones que contribuyan con sus opiniones sobre las implicaciones de la Farmacogenética para la industria farmacéutica, el cuidado de la salud y los pacientes.

El documento de consulta plantea un número de preguntas, basadas en tres temas principales: el desarrollo y regulación de las medicinas, de la disposición de pruebas y medicinas, y del uso y almacenaje de la información genética.

#### **4.4.1.1 Desarrollo y regulación de nuevas medicinas** <sup>(53, 54)</sup>

¿Cuál puede ser el efecto de los resultados de la Farmacogenética en el desarrollo de nuevas medicinas? Según un estudio del Grupo Consultor de Boston, el costo de desarrollar una nueva medicina se podía reducir dramáticamente usando la Farmacogenética, al cerca de 60% de los US\$880 millones requeridos generalmente para desarrollar una nueva medicina. La información Farmacogenética podría tener un impacto en el costo y la conducta de los ensayos clínicos. El uso de la información genética podría asegurar de que solamente se enlistaran aquellos pacientes que son muy probables de verse beneficiados con la medicina de un ensayo. Este acercamiento ayudaría a proteger a participantes excluyendo a los que serían receptores inadecuados, es decir cualquiera que sean menos probables de responder o porque están en riesgo de sufrir reacciones adversas. Podría también hacer la investigación más eficiente. Pudieran ser necesarios pocos participantes, que podría dar lugar a costos reducidos y a una terminación más rápida de los procesos requeridos para llevar una medicina al mercado. La pregunta por lo tanto es: si la prueba farmacogenética de los participantes en ensayos clínicos debe convertirse en un requisito regulador para el desarrollo de todas las medicinas en el futuro.

El uso de la Farmacogenética podría también conducir a una gama de aumento de medicinas especializadas, con grupos más pequeños, más estrechamente definidos de pacientes para quienes la medicina es apropiada. Esto

probablemente tenga un impacto en el énfasis actual de las medicinas en el mercado. Se ha sugerido a menudo que la industria farmacéutica es poco probable de que desarrolle medicinas para grupos muy pequeños de pacientes, debido al balance de costos económicos y de beneficios implicados. Actualmente, algunas medicinas que tratan enfermedades raras se llaman "medicinas huérfanas" porque son poco probables de generar el suficiente rédito económico a la industria farmacéutica. La investigación y el desarrollo de tales medicinas puede ser promovido proporcionando incentivos legales y financieros a través de una regulación específica. Los ejemplos incluyen la Ley de Fármacos Huérfanos de 1982 en EE.UU., y en Europa, la Regulación sobre Productos Medicinales Huérfanos, establecida en el año 2000. La Farmacogenética puede extender el volumen de medicinas huérfanas, por estratificación de poblaciones de pacientes en subgrupos. El progreso en Farmacogenética ¿causará la necesidad de medidas reguladoras adicionales para estimular el desarrollo clínico de medicinas deseables pero económicamente improductivas?

#### **4.4.1.2 Disposición de pruebas y medicinas** <sup>(53, 54)</sup>

En vista de nuevas y existentes medicinas, ¿puede la aplicación de la Farmacogenética exacerbar las desigualdades en la provisión del cuidado de la salud? Los abastecedores y proveedores del cuidado de la salud hacen frente a desafíos considerables. La rentabilidad es cada vez más importante al considerar tratamientos y terapias para hacer frente a presupuestos limitados. Hay preguntas sobre cómo la predicción de la eficacia y seguridad, así como el costo, se deben integrar en la toma de decisión referente a la disposición de tratamientos particulares a los pacientes en sistemas públicos y privados del cuidado de la salud.

Para la terapia individual, ¿deben estar disponibles las pruebas directamente para los pacientes sobre el contador o en Internet, o deben solamente estar disponibles a través de los médicos, como parte de una decisión sobre el uso de

una medicina prescrita? En el Reino Unido, el gobierno ha pedido recientemente a la Comisión de Genética Humana (HGC) dar consejo sobre la fuente de pruebas genéticas directas al público. El documento de consulta planteó la aplicación de la prueba farmacogenética. Se espera que el HGC pueda hacer las recomendaciones que tengan implicaciones con la Farmacogenética.

Es también confuso cómo los proveedores públicos y privados del cuidado de la salud reaccionarán a las expectativas de los pacientes. El conflicto podría presentarse cuando las pruebas genéticas se utilicen como la base de decisión médica si los pacientes califican para un tratamiento particular. En muchos casos, el resultado de una prueba genética no revelará un estado simple de "respondedor" o "no respondedor" a una medicina particular. Las pruebas revelarán la probabilidad de respuesta. ¿Debe un paciente que tiene solamente una probabilidad del 20% de responder al tratamiento particular recibirlo a través del sistema público del cuidado de la salud? ¿Qué hay acerca de una probabilidad del 50%?

Hay una posibilidad de que la información farmacogenética variará según el origen racial o étnico. Por ejemplo, la variación en el gene para la enzima CYP2D6 se conoce que difiere entre diversos grupos raciales. Esta enzima metaboliza una gran cantidad de fármacos. De la población caucásica, 7% tienen una variante genética que resulta en una marcada actividad reducida de la enzima y este grupo es por lo tanto, metabolizador pobre de muchas medicinas. Entre poblaciones árabes y etíopes sin embargo, hay una alta frecuencia de una variante genética que da lugar a una marcada actividad creciente de la enzima CYP2D6.

El uso de conceptos tales como raza y pertenencia étnica en el contexto de la Farmacogenética es discutible. Hay una variación genética considerable dentro y entre grupos raciales, y no es claro si las tentativas de categorizar a la gente de esta manera se pueden justificar en argumentos científicos. Sin embargo, ¿cuáles

pueden ser las implicaciones de encontrar una variante genética que influya sobre la respuesta a una medicina en un grupo racial o étnico particular?

Una posibilidad es que las medicinas que son eficaces en ciertas poblaciones de pacientes sean desarrolladas de preferencia, también para aquellos que muestren eficacia en otras poblaciones. Esto podría estar dentro de los argumentos científicos, porque es más fácil desarrollar medicinas eficaces para algunos grupos raciales o étnicos que otros. Alternativamente, puede estar dentro de los argumentos económicos, porque los caucásicos blancos en países desarrollados son un grupo de pacientes más ricos que los individuos con la misma condición que viven en países en vías de desarrollo.

Podría haber implicaciones para la conducta y el diseño de la investigación y para la disposición de pruebas y de medicinas. ¿La Farmacogenética aumentará la probabilidad de agrupar a pacientes según los grupos raciales o étnicos para los propósitos médicos? Si es así ¿cuáles pueden ser las implicaciones éticas y sociales de tal resultado?

#### **4.4.1.3 Uso y almacenaje de la información genética** <sup>(53, 54)</sup>

Las nuevas pruebas farmacogenéticas requerirán del uso a gran escala y del almacenaje de la información genética, recalando los asuntos sobre consentimiento de la prueba, cuestiones de privacidad y acceso a los datos genéticos. Muchas de estas cuestiones son temas de discusión más amplios sobre la prueba genética y el uso de la información genética personal. Sin embargo, es importante considerar si estas discusiones se pueden aplicar en un caso particular de prueba farmacogenética, durante los ensayos clínicos y en el cuidado primario.

Las compañías farmacéuticas y otros investigadores recogen y almacenan a menudo muestras genéticas de participantes en la investigación clínica. Las

compañías pueden almacenar tal información para replegar o disputar los resultados que otros investigadores pudieran presentar en fechas más recientes. Estas muestras también se pudieran utilizar para pruebas adicionales. ¿Es el almacenaje de la información genética con el fin de análisis farmacogenéticos, categóricamente distinto del almacenaje de otras clases de información genética, por ejemplo, información sobre la susceptibilidad a la enfermedad? ¿Qué clases de consentimiento se deben requerir para la colección de muestras?

Hay también preguntas sobre la retroalimentación que se da a los participantes durante los ensayos clínicos. ¿Deben los investigadores proporcionar la retroalimentación individual sobre la información genética obtenida de participantes durante la investigación en Farmacogenética? Esto sería posible sólo si las muestras se almacenan de tal manera que se ligen a los participantes particulares. Por lo tanto se necesitará de mucho cuidado al aplicarse la información genética almacenada como parte de la investigación.

Los países varían en sus regulaciones sobre la protección de datos personales. En algunos países las regulaciones no prohíben a los pacientes el acceso a toda la información médica, incluyendo la información genética, y requieren que los participantes en la investigación reciban la retroalimentación individual.

Así, las muestras no pueden ser anónimas en el curso de la investigación. Algunas compañías farmacéuticas tienen una política de no dar la retroalimentación individual sobre la información genética obtenida en el curso de la investigación porque, en las primeras fases, no puede ser posible proporcionar la información relevante o útil a un individuo. Tales compañías, por lo tanto, tienden a evitar investigaciones en países en donde se requiere la retroalimentación individual y no se permiten las muestras anónimas. Comités de ética los cuales revisan la investigación, tienen que considerar a menudo, si la retroalimentación individual es apropiada, y si es así, cómo este proceso debe ser manejado.



Hasta ahora, la mayoría de la discusión se ha centrado en el contexto de la prueba genética para los desórdenes, mientras que la Farmacogenética se refiere a la prueba para la variación en la respuesta al tratamiento de los desórdenes. Ampliar el uso de la información genética podría tener un impacto en individuos y en miembros de una familia. Puede ser posible hacer algunas predicciones sobre la respuesta de los miembros de la familia a las medicinas particulares en base a la información sobre el individuo probado. Podría haber implicaciones psicológicas para los individuos si la pruebas farmacogenéticas van a ser clasificadas como "difíciles de tratar". Además, la información farmacogenética puede mostrar posteriormente, tener implicaciones para otros aspectos de la salud de un individuo, tales como susceptibilidad a la enfermedad.

Otra preocupación es que el individuo puede encontrar más difícil el obtener un seguro médico como consecuencia de una prueba farmacogenética. Desde el punto de vista de la industria de seguros, los individuos tuvieran que pagar precios más altos debido a su respuesta potencialmente pobre al tratamiento, sin importar si desarrollan o no la enfermedad para la cual el tratamiento sería utilizado. ¿Deben los proveedores del seguro médico tener acceso a la información farmacogenética?

Hay también implicaciones para los proveedores del cuidado de la salud, particularmente si los pacientes están conscientes sobre tener una prueba farmacogenética. Como hemos dicho, las pruebas farmacogenéticas son poco probables que revelen un estado definido de "respondedor " o "no respondedor " a una medicina particular. En última instancia, ¿quién debe decidir que un paciente debe o no tomar una medicina específica? Y si el paciente desea tomar el tratamiento contra el consejo del doctor, ¿quién debería juzgar?

Preguntas como éstas se plantean en el documento de consulta del Consejo de Nuffield. Las respuestas a la consulta informarán las deliberaciones de un grupo de trabajo establecido por el Consejo de Nuffield para considerar las ediciones

éticas, legales, sociales y reguladoras planteadas por la Farmacogenética. Abarca una amplia gama de especialistas, incluyendo aquellos con experiencia en filosofía, genética, teoría política, sociología, cuidado primario de la salud, farmacología y de la industria farmacéutica. Así como la consulta con el público, el grupo de trabajo celebrará una serie de reuniones exploratorias con los expertos en disciplinas relevantes, incluyendo economistas de la salud, genetistas, abogados y representantes de grupos de pacientes, agencias reguladoras y aseguradoras.

El documento de consulta se puede descargar del sitio web del Consejo: <http://www.nuffieldbioethics.org/pharmacogenetics>.

#### **4.4.2 Aspectos bioéticos de la Farmacogenómica** <sup>(52, 58, 59)</sup>

Los miembros de la comunidad científica en general muestran bastante optimismo con respecto al desarrollo e implantación del nuevo paradigma que representa la Farmacogenómica, aunque ese optimismo se reduce ligeramente cuando consideran la velocidad del proceso. La amplia mayoría de ellos opina que se tratará de una evolución y no una revolución, ya que los avances se irán produciendo de forma escalonada y prolongada en el tiempo. Todos coinciden también en que, cuando en 15 años miremos hacia atrás, parecerá una revolución por el gran cambio que se habrá producido en los tratamientos y entendimiento de las enfermedades.

Los impactos se sitúan, salvo que se indique lo contrario, en un periodo de 10 años en el caso del escenario base. Dado que será un proceso evolutivo, dichos impactos irán instaurándose de forma paulatina desde nuestros días hasta que se cumpla este periodo. En caso de aceleraciones o retrasos con respecto al escenario base, estos impactos también modificarán su aparición en el tiempo.

#### **4.4.2.1 Aspectos sociales** <sup>(52, 58, 59)</sup>

La opinión más generalizada es que se producirá un aumento de la esperanza de vida de la población, aunque no se espera que éste vaya a ser muy elevado. La principal razón de este argumento, es que las personas sin enfermedades también tienen un umbral máximo de vida y los avances experimentados en este sentido han venido motivados principalmente por reducciones de tasas de mortalidad en edades inferiores a los 60 años. Muestra de ello es que, mientras la esperanza de vida al nacer ha aumentado casi 10 años, la esperanza de vida de personas de 80 años ha aumentado menos de 2 años.

Como consecuencia del punto anterior, se acelerará el proceso de envejecimiento de la población que vienen experimentando principalmente los países desarrollados, lo que podrá agravar problemas actuales como la financiación de los sistemas de pensiones públicos. Sin embargo, en relación con el tema de calidad de vida, en este nuevo entorno la población podrá mantener una vida laboral hasta edades superiores a las actuales, lo que podría compensar el efecto del envejecimiento.

En cuanto a calidad de vida, existe bastante unanimidad en que ésta mejorará en mayor o menor medida para toda la población, aunque los mayores avances serán experimentados por segmentos concretos de población, no sólo en el aspecto de la salud, sino también en la capacidad de desarrollar diferentes actividades. Entre dichos segmentos, destacan las personas de edad avanzada, la población afectada por enfermedades en las que primero se desarrollen avances y, en general, las personas con elevados recursos económicos. Un segmento que se considera que también verá mejorar su calidad de vida será el compuesto por las personas que sufren de enfermedades crónicas y degenerativas. El resto de la población, que será mayoría con respecto a los grupos anteriores, experimentará avances más moderados en su calidad de vida.

Un aspecto que sí parece claro es que se producirá un cambio "positivo" de hábitos de vida en la población, sobre todo en aquellas personas que conozcan su mayor predisposición al desarrollo de determinadas enfermedades. Este cambio será una continuación de la actitud hacia una vida más saludable que ya está calando en parte de la población. Estos cambios están muy ligados al mayor uso de tratamientos preventivos que sucederán en un periodo de entre 5 y 10 años. Por otra parte, no parece que se vaya a generalizar la adopción de hábitos de vida "negativos", como, por ejemplo, no dejar de fumar o empezar a hacerlo dado que existe una cura para el cáncer de pulmón, aunque no existe al respecto una visión tan unánime como en el caso anterior.

Del desarrollo de un tipo de hábitos u otro dependerá en buena parte la evolución del gasto sanitario y la posible cristalización de la promesa de ahorro que los avances en el desarrollo de fármacos traen consigo. Para ello, los aspectos educativos serán muy importantes, así como posibles incentivos o restricciones que se puedan imponer (por ejemplo, a través de primas de seguro).

Finalmente, y a largo plazo, es probable que el comportamiento actual de los pacientes evolucione hacia comportamientos más típicos de mercados de consumo, lo que podría tener fuertes implicaciones en las estrategias de mercado de los diferentes componentes de la cadena de valor del sistema sanitario.

#### **4.4.2.2 Aspectos legales, éticos y morales** <sup>(52, 58, 59)</sup>

Es muy posible que los aspectos relacionados con la ética cobren cierta fuerza, sobre todo los relacionados con la discriminación y la privacidad de la información, aunque las legislaciones se encargarán de tratarlos correctamente y disminuir su posible impacto. Aun así, se piensa que de forma inevitable, se producirán casos sutiles de discriminación, tanto laboral como de acceso a seguros de salud, por razones genéticas.

Relacionado también con la regulación, más concretamente con el desarrollo geográfico de la medicina personalizada en su vertiente de aplicación médica y de generación de oportunidades de negocio, se prevé la posible aparición de países que se conviertan en "paraísos legales" desde el punto de vista de la medicina personalizada. La opinión mayoritaria es que esto sí se producirá; prueba de ello es que ya está pasando, por ejemplo, en el campo de la investigación con células madre. Sin embargo, algunos piensan que esto no va a suceder, ya que, al no ser un tema muy controvertido, las legislaciones no serán muy estrictas y tenderán a favorecer su implantación en un amplio número de países.

En cualquier caso, lo que sí va a suceder de forma muy probable es que los avances científicos van a ir bastante por delante de la legislación. Posiblemente, esto va a crear algunos problemas y controversias en el proceso mientras la legislación va abordándolos y va a afectar a todos los aspectos comentados anteriormente en este punto. Por tanto, se vuelve a subrayar la importancia de que los agentes interesados en el desarrollo de la Farmacogenómica, públicos y principalmente privados, tomen un papel activo en la regulación del sector para que la legislación resultante permita la implantación fluida de la aplicación de la Farmacogenómica en el desarrollo e investigación de nuevos fármacos, al tiempo que evite la aparición de problemas que puedan poner en riesgo estos puntos.

La Farmacogenómica está aquí, y va a permanecer. La Farmacogenómica proporcionará una contribución útil al desarrollo de nuevos fármacos; en las enfermedades para las cuales no tenemos ninguna medicina, y en otras enfermedades, se tendrán fármacos más nuevos, más seguros y más eficaces; esto, esperanzadamente, justifica las grandes inversiones financieras actualmente existentes, y también justificará los enormes esfuerzos realizados por muchos actores en la sociedad.

Los escenarios, indicadores e impactos económicos y sociales que se han comentado se proporcionan con la esperanza que puedan servir de ayuda en este

proceso de reflexión y adecuación estratégica que cada industria, empresa, gobiernos y la población en general tendrán que acometer para hacer frente a esta nueva realidad que se acerca inexorablemente.

## V. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La información generada por el Proyecto Genoma Humano, junto con el nacimiento de una nueva disciplina, la genómica, ha empezado a generar importantes avances en la medicina y en la sociedad. El conocimiento de nuestros genes y de la variabilidad individual que presentan, ha permitido identificar su contribución a la patogénesis de diversos tipos de enfermedades. A partir de esto, se ha hecho posible el desarrollo de métodos de diagnóstico molecular, prenatal y presintomático, la implementación de medidas preventivas y el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.

Si bien la Farmacogenética no es una ciencia propiamente “nueva”, dado que desde hace algunas décadas se ha usado el término, es con la secuenciación del genoma humano que ha venido a tomar un papel más detallado y fundamental para hacer uso de tal información y aplicarla en beneficio de la medicina moderna; aunque la Farmacogenética sólo se encarga de estudiar las distintas variaciones que hay a lo largo del genoma que le confieren eficacia o susceptibilidad a un individuo en determinado tratamiento, estos datos que proporciona son fundamentales para que entre en función la, ahora sí, recién nacida ciencia denominada Farmacogenómica; es en esta nueva ciencia en quien se tienen cifradas muchas esperanzas para darle un nuevo enfoque al desarrollo de nuevas terapias y fármacos basándose, claro está, en la información genética de un individuo que padezca cierta enfermedad.

Cabe señalar, que aunque se manejan dos definiciones distintas de Farmacogenética y Farmacogenómica, hay quienes aún confunden bastante estos términos y los utilizan de la misma manera siendo que no son lo mismo y persiguen diferentes objetivos, pero lo que sí hay que recalcar es que una va ligada de la otra y no se pueden separar estas dos disciplinas pues cómo alguien se atrevió a mencionar “*la Farmacogenómica es hija de la Farmacogenética*”, dicho de otro modo ambas precinden de la otra para desarrollarse en su totalidad

y también requieren de otras disciplinas como la biología molecular, la genética, la bioquímica, la informática, por mencionar sólo algunas.

Aunque parece que el desarrollo de estas dos ciencias es de paso lento, puesto que el análisis del material genético no es una tarea sencilla debido a la enorme cantidad de bases púricas y pirimídicas, ya se han dado varios logros que son dignos de exaltarse; como ejemplo se tiene la enorme cantidad de SNPs que se han determinado a lo largo del genoma, los cuales son parte fundamental del estudio farmacogenético y primordiales para predecir la respuesta a un fármaco; se tiene también ya, un amplio conocimiento de las enzimas involucradas en la biotransformación de un fármaco y cuáles de estas enzimas fallan o son inexistentes en un segmento de la población, lo cual busca ser aprovechado por la Farmacogenómica para buscar nuevos blancos de fármacos o alguna ruta alterna que se pueda atacar en caso de que estas enzimas fallen; en el caso de las reacciones adversas, que hasta la fecha son un enorme problema en todos los países del mundo debido a la mortalidad que causan, ya se prevé que con la ayuda de la Farmacogenética se identifique a los individuos que pueden desencadenar una reacción adversa o en su defecto con ayuda de la Farmacogenómica se desarrollen nuevos fármacos que minimicen estos eventos y puedan proporcionar un margen terapéutico más amplio.

Donde sin duda se ha avanzado a pasos agigantados, es en el selecto grupo de enfermedades tales como la artritis reumatoide, el asma, el cáncer, la hiperactividad, la depresión, la esquizofrenia, el glaucoma, la leucemia, la obesidad, el VIH, que actualmente representan un enorme gasto público y un incrementado número en las estadísticas de morbilidad y mortalidad; lo que se ha hecho respecto a estas enfermedades en el campo de la Farmacogenética y la Farmacogenómica es un reflejo de todo el potencial que tienen estas disciplinas y también un ejemplo de lo que se puede lograr a futuro gracias a la unión de esfuerzos de todas las disciplinas relacionadas con la salud humana. Sin embargo, las aplicaciones de estos hallazgos deben extenderse mucho más allá



de estas enfermedades tratadas actualmente y aplicarse también a todas aquellas patologías para las cuales no existe tratamiento alguno actualmente o en mejorar los tratamientos ya existentes, de modo que en un futuro no muy lejano, exista algún o algunos tratamientos para todas las enfermedades no importando su etiología y que de esta forma no se reserve el conocimiento a sólo unas cuantas enfermedades sólo porque representan un alto índice de morbilidad y mortalidad.

Ahora bien, el futuro es demasiado prometedor a tal grado de querer hacerse una “medicina personalizada”, es decir, un fármaco exclusivo para un paciente o un reducido grupo de pacientes y a estas alturas el desarrollo de la medicina personalizada es una realidad imparable. Una realidad que se irá introduciendo gradual y sigilosamente, pero que en un periodo de 10 ó 15 años habrá causado que sea percibida como una gran revolución en el campo de los tratamientos médicos y, por consiguiente, de la salud y calidad de vida de una población. Como consecuencia de esta nueva realidad, se avecinan numerosos cambios: mayor número de enfermedades con tratamientos eficaces, mejora en la esperanza de vida, sobre todo en la calidad de vida de las personas; aparición de nuevos modelos de negocio en el sector farmacéutico; e incremento moderado del número de medicamentos aprobados y mayor rentabilidad de éstos. Ante este entorno que se presenta, cada industria tendrá que evaluar los posibles impactos y estrategia a seguir en función del escenario de desarrollo de la medicina personalizada. Dada la incertidumbre que existe respecto a su velocidad de desarrollo. No cabe duda, que serán los factores tecnológicos los que tendrán mayor influencia en la velocidad del proceso.

Dentro de todo esto, también caben los aspectos bioéticos que traerá consigo toda esta revolución y empiezan desde el simple hecho de que los términos: Farmacogenética y Farmacogenómica inquietan a muchas personas, por lo que pudiera suponer una invasión a la intimidad de los pacientes o la implicación de sus familias, pero hay que señalar que ninguna de estas dos ciencias son o tienen algo que ver con la terapia génica, con organismos genéticamente modificados,

ingeniería genética o clonación; hay también quien señala que el desarrollo de pruebas genéticas para conocer la susceptibilidad de un paciente a desarrollar ciertas enfermedades será motivo de discriminación, estigmatización y de rechazo de las compañías aseguradoras a todos aquellos individuos que sean predisponentes a desarrollar cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc; sin embargo hay que recordar que desde noviembre de 1997 la UNESCO emitió una “Declaración Universal sobre el genoma humano y los derechos humanos”, que entre otros aspectos, esta declaración, aprobada por los 186 países miembros de la organización señala que: “en ninguna investigación relativa al genoma humano ni a sus aplicaciones, podrán prevalecer sobre el respeto de los derechos humanos, de las libertades fundamentales y de la dignidad humana de los individuos o, si procede, de los grupos humanos” y que “no deben permitirse las prácticas que sean contrarias a la dignidad humana, como la clonación con fines de reproducción de seres humanos”.

También se espera que las compañías farmacéuticas no pongan por delante los intereses económicos antes que las cuestiones éticas, pues como se espera la individualización de las terapias, tal vez las industrias ya no quieran invertir en investigación y desarrollo por temor a que el producto sólo sea efectivo para un selecto grupo de pacientes y no sea redituable en sus ingresos económicos; también se espera que toda la investigación, desarrollo y puesta en el mercado de nuevos productos sea de beneficio para todas aquellas personas que puedan responder a la terapia y que no sea exclusivo sólo de quienes pueda pagar más por el tratamiento. Si bien son aspectos dignos de tratar, con el tiempo se irán desentrañando todas las interrogantes a modo de que no existan lagunas que pongan en riesgo el desarrollo de la Farmacogenética y la Farmacogenómica.

A pesar de todas las implicaciones que traen consigo la Farmacogenética y la Farmacogenómica se espera mucho de ellas en todos los aspectos, y como señalan varios expertos en el tema: no estamos más que en el comienzo de un

camino que todavía tiene guardadas muchas sorpresas antes de que sus frutos sean generalizados.

## VI. RECOMENDACIONES

A pesar de que queda mucho trabajo por realizarse antes de que el uso de la Farmacogenética o la Farmacogenómica constituya un método rutinario en el cuidado diario de la salud, la implementación de nuevos programas educativos y la formación de los recursos humanos necesarios para aplicarlas, constituye una prioridad para todos los países, incluyendo a las naciones en vías de desarrollo, en los que de no implementarse se incrementaría la distancia con los países desarrollados.

Es por ello que el QFB, debe desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la Farmacogenética y la Farmacogenómica, pues ninguna de estas dos disciplinas le son ajenas al desempeño que debe realizar el QFB en la práctica profesional; para empezar se debe estar bien informado sobre todo lo que se está haciendo en el desarrollo de estas ciencias para poder divulgar y contestar todos aquellos planteamientos que surjan con la evolución de ambas; debe conocer y manejar todos los avances que se realicen referente al genoma humano y sobre todo debe tratar de empezar a formar equipos de trabajo para contribuir con todos los conocimientos posibles hacia la implementación de estas ciencias en el sector dedicado al cuidado de la salud en nuestro país.

No obstante de que México es un país en vías de desarrollo y no se cuenta con la infraestructura ni los medios adecuados para realizar las investigaciones pertinentes en estas áreas, si tiene que contar con el personal humano capaz de realizar cualquier tipo de estudio referente a estas ciencias para que en un futuro, se lleven a cabo estudios para realizar la genotipificación de toda la población y poder contar con bancos de DNA que de alguna forma contribuyan al desarrollo de nuevas terapias y fármacos que sean exclusivos de la población mexicana.

De esta forma, la tarea actual y necesaria de los profesionales del área de la salud, en los que claro está se encuentra el QFB, debe ser el uso racional de las

herramientas de la Farmacogenética y la Farmacogenómica para prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades, al mismo tiempo de asegurarse de que los beneficios de la investigación y desarrollo en estas áreas se extiendan a todos los miembros de nuestra sociedad.

---

---

## VII. CONCLUSIONES

- ✿ La Farmacogenética es una disciplina científica que nació hace aproximadamente 4 décadas y que desde su inicio, ha puesto todos los esfuerzos por explicar la variabilidad en la respuesta a los fármacos y buscar la base genética de tales variaciones.
- ✿ La Farmacogenómica es una ciencia puesta en marcha recientemente que investiga las variaciones genéticas y su relación con las diferencias individuales a lo largo de todo el genoma y que busca aprovechar tales variaciones para desarrollar nuevas terapias y fármacos.
- ✿ La Farmacogenética está enfocada en los pacientes; la Farmacogenómica enfoca todos sus esfuerzos en los fármacos y todo lo relacionado a éstos.
- ✿ El papel del QFB en el desarrollo, difusión e implementación de estas dos ciencias es muy importante dado que cuenta con todos los recursos necesarios para implicarse dentro de estas disciplinas.
- ✿ Ambas disciplinas científicas buscan de alguna manera, poder darle un nuevo enfoque al tratamiento con fármacos, de tal manera que en un futuro cercano las terapias se apliquen de forma individual dependiendo del perfil genético del paciente.
- ✿ Las enfermedades que están siendo beneficiadas actualmente con la aplicación de Farmacogenética y Farmacogenómica son: la artritis reumatoide, el asma, el cáncer, la hiperactividad, la depresión, la esquizofrenia, el glaucoma, la leucemia, la obesidad y el VIH; aunque a largo plazo se espera que sean la mayoría de enfermedades que aquejan a la población mundial.

---

---

## VIII. REFERENCIAS

- 1) Goddman L., Gilman A. (1978), BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. 5ª ed. Nva, Editorial Interamericana. México, D.F. pp. 1
- 2) Florez J. (2000), FARMACOLOGÍA HUMANA. 3ª ed. Masson. Barcelona, España. pp. 1, 534-535, 549-551, 604-605
- 3) Tamarin R. H. (1996), PRINCIPIOS DE GENÉTICA. Reverté. Barcelona, España. pp. 4
- 4) Klug W., Cummings M. (1999), CONCEPTOS DE GENÉTICA. 5ª ed. Prentice Hall Iberia. Madrid, España. pp. 1-7
- 5) Echenique V., Rubinstein C., Mroginski L. (2004), BIOTECNOLOGÍA Y MEJORAMIENTO VEGETAL. Ediciones Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Buenos Aires, Argentina. pp. 213-217
- 6) Lares Asseff I. et al. (2001), La Farmacogenética y su importancia en la clínica. Gaceta Médica de México, 3, (228), pp. 228-238
- 7) Bailey, D.S. et al. (1999), Pharmacogenomics – it's not just pharmacogenetics. Current Opinion in Biotechnology. 9, (595), pp. 595-601
- 8) Lacadena J.R. (2005), Genómica y Farmacogenómica. Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa. <http://www.cnice.mecd.es>
- 9) Barahona A., Piñero D. (1994), GENÉTICA: LA CONTINUIDAD DE LA VIDA. Fondo de Cultura Económica. México D.F. Caps. I y II; <http://omega.ilce.edu>
- 10) Pfreundschuh M., Schölmerich J. (2002), FISIOPATOLOGÍA Y BIOQUÍMICA. Elsevier Science. Madrid, España. pp. 90-91, 105-106, 119-120
- 11) Gómez Lozano M. D. et al. (2002), Asma Bronquial. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha, III, (5), pp. 1-8
- 12) Alonso A. et al. (2004), El cáncer: un problema en busca de solución. Educare 21, 11, pp. 1-14
- 13) De la Peña Olvera F. (2000), El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Revista de la Facultad de Medicina UNAM, 46, (6), pp. 243-244
- 14) Ibáñez Alcañiz C. (2002), Esquizofrenia. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia. Valencia, España, pp. 2-3
- 15) Brechtel-Bindel M. et al. (2001), Glaucoma Primario de Angulo Abierto. Revista del Hospital General "Dr. Manuel Gea González. 3, (4), pp. 61-68

- 16) Bastarrachea R. et al. (2004), Farmacogenómica de la diabetes: Corrigiendo las alteraciones glucolipometabólicas secundarias a un exceso de tejido adiposo. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12, (21), pp. 80-89
- 17) Gil A. (2002), Obesidad y genes. *Vox Paediatrica*, 10, (2), pp. 40-45
- 18) Kalow W., Meyer U., Tyndale R. (2001), PHARMACOGENOMICS. Marcel Dekker Inc. New York, USA.
- 19) Lee V. et al. (2001), Pharmacogenomics of drug transporters: the next drug delivery challenge. *Advanced Drug Delivery Review*, 50, pp. 33-40
- 20) Mancinelli L. (2000), Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine. *American Association of Pharmaceutical Scientist*. 2, (1), pp. 1-12
- 21) Weber W. (2001), The legacy of pharmacogenetics and potential applications. *Mutation Research*, 479, pp. 1-18
- 22) Nebert D. et al. (2001), Pharmacogenomics, ethnicity, and susceptible genes. *The Pharmacogenomics Journal*, 1, pp. 19-22
- 23) Donato María T. (2003), ¿Qué es el citocromo P-450 y cómo funciona. Real Academia Nacional de Farmacia, España. <http://www.ranf.es>
- 24) Miras Portugal T. et al. (2003), Polimorfismo de los citocromos P-450. Importancia fisiopatológica y farmacológica. Real Academia Nacional de Farmacia, España. <http://www.ranf.es>
- 25) Naranjo P. (1968), MANUAL DE FARMACOSOLOGÍA, REACCIONES INDESEADAS POR DROGAS. La Prensa Médica Mexicana. México, D.F. pp. 20-32
- 26) Chen X. et al. (2003), Single nucleotide polymorphism genotyping: biochemistry, protocol, cost and throughput. *The Pharmacogenomics Journal*, 3, pp. 77-96
- 27) Liggett S. (2001), Pharmacogenetic applications of the Human Genome Project. *Nature Medicine*, 7, (3), pp. 281-283
- 28) Evans W. et al. (1999), Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, 286, pp. 487-491
- 29) Hu G. et al. (2002), Efficient discovery of single nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *The Pharmacogenomics Journal*, 2, pp. 236-242.
- 30) Lindpaintner K. (2002), The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nature Reviews*, 1, pp. 463-468
- 31) Roses A. (2000), Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet*, 355, pp. 1358-1361



- 
- 
- 32) Norton R. (2001), Clinical pharmacogenomics: applications in pharmaceutical R&D. *Drug Discovery Today*, 6, (4), pp. 180-186
- 33) Acuña G. et al. (2002), Pharmacogenetic analysis of adverse drug effect reveals genetic variant for susceptibility to liver toxicity. *The Pharmacogenomics Journal*, 2, pp. 327-334
- 34) Meyer U. (2000), Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *The Lancet*, 356, pp. 1667-1671
- 35) Severino G. (2004), Adverse drug reactions: role of pharmacogenomics. *Pharmacological Research*, 49, pp. 363-373
- 36) Taniguchi A. et al. (2004), Pharmacogenetic approaches to rheumatoid arthritis. *The Pharmacogenomics Journal*, 4, pp. 350-353
- 37) Palmer L. et al. (2002), Pharmacogenetics of asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165, pp. 861-866
- 38) Di Paolo A. et al. (2004), Pharmacogenetics of neoplastic diseases: new trends. *Pharmacological Research*, 49, pp. 331-342
- 39) Relling M. et al. (2001), Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nature Reviews*, 1, pp. 99-106
- 40) Stearns V. et al. (2004), Pharmacogenetics in the treatment of breast cancer. *The Pharmacogenomics Journal*, 4, pp. 143-153
- 41) Desai A. et al. (2003), Pharmacogenomics: road to anticancer therapeutics nirvana? *Oncogene*, 22, pp. 6621-6628
- 42) Santos F. et al. (2004), Nuevas herramientas farmacogenéticas contra el cáncer. *Prescripción de Fármacos*, 10, (7), pp. 50-52
- 43) Rohde L. et al. (2003), Attention-deficit/hyperactivity disorder: current aspects on pharmacogenetics. *The Pharmacogenomics Journal*, 3, pp. 11-13
- 44) Licinio J. et al. (2001), The pharmacogenomics of depression. *The Pharmacogenomics Journal*, 1, pp. 175-177
- 45) Mamdani F. et al. (2004), Pharmacogenetics and bipolar disorder. *The Pharmacogenomics Journal*, 4, pp. 161-170
- 46) Malhotra A. (2001), Pharmacogenomics and schizophrenia. *The Pharmacogenomics Journal*, 1, pp. 109-114
- 47) McLaren NC. et al. (2003), Clinical Implications of pharmacogenetics for glaucoma therapeutics. *The Pharmacogenomics Journal*, 3, pp. 197-201

- 
- 
- 48) Wall A. et al. (2003), Pharmacogenomic effects on therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *The Pharmacogenomics Journal*, 3, pp. 128-135
- 49) Irizarry K. et al. (2001), Single Nucleotide Polymorphism identification in candidate gene systems of obesity. *The Pharmacogenomics Journal*, 1, pp. 193-203
- 50) Pirmohamed M. et al. (2001), The pharmacogenomics of HIV therapy. *The Pharmacogenomics Journal*, 1, pp. 243-253
- 51) Maggio E. et al. (2002), Structural pharmacogenomics, drug resistance and the design of anti-infective super drugs. *Drug Discovery Today*, 7, (24), pp. 1214-1220
- 52) Fundación de Innovación Bankinter. (2004), Medicina Personalizada. España, <http://www.ftforum.org>
- 53) Lipton P. (2003), Pharmacogenetics: the ethical issues. *The Pharmacogenomics Journal*, 3, pp. 14-16
- 54) Thomas S. (2001), Pharmacogenetics: the ethical context. *The Pharmacogenomics Journal*, 1, pp. 239-242
- 55) Weiger C. et al. (2004), Protecting communities in pharmacogenetic and pharmacogenomic research. *The Pharmacogenomics Journal*, 4, pp. 9-16
- 56) Chamberlain J. et al. (2001), Opportunities and strategies for introducing pharmacogenetics into early drug development. *Drug Discovery Today*, 6, (11), pp. 569-574
- 57) Evans W. et al. (2004), Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*, 429, pp. 464-468
- 58) Bartfai T. (2004), Pharmacogenomics in drug development: societal and technical aspects. *The Pharmacogenomics Journal*, 4, pp. 226-232
- 59) Issa A. (2002), Ethical perspectives on pharmacogenomic profiling in the drug development process. *Nature Reviews*, 1, pp. 300-308
- 60) Nussbaum R., McInnes R., Williard H. (2004), *Genética en Medicina*. 5ª ed. Masson. Barcelona, España. pp. 260-264
- 61) Pirazzoli A. et al. (2004), Pharmacogenetics and pharmacogenomics: are they still the promising? *Pharmacological Research*, 49, pp. 357-361
- 62) Reinfeld B. y Gonzalez, A., (2003), El Trastorno Bipolar bajo un nuevo enfoque. Trabajo presentado en la reunión anual del Capítulo Neo-espartano de la Sociedad Venezolana de Psiquiatría, Porlamar.
- 63) Roses A. (2002), Pharmacogenetics place in modern medical science and practice. *Life Sciences*, 70, pp. 1471-1480

- 64) Shah J. (2003), Economic and regulatory considerations in pharmacogenomics for drug licensing and healthcare. *Nature Biotechnology*, 21, (7), pp. 747-753
- 65) Shi M. et al. (2001), Pharmacogenetic application in drug development and clinical trials. *Drug Metabolism and Disposition*, 29, (4), pp. 591-595
- 66) Vaszar L. et al. (2002), Pharmacogenomics and the challenge to privacy. *The Pharmacogenomics Journal*, 2, pp. 144-147
- 67) Steimer W. et al. (2002), Pharmacogenetics screening and therapeutics drugs. *Clinica Chimica Acta*, 315, pp. 137-155
- 68) Vesell E. (1975), Pharmacogenetic determinants of drug toxicity. *Proceedings of the European Society of Toxicology*, 16, pp. 71-80