

Farmacogenética, polimorfismos y algunas implicaciones clínicas

Cordero García E^a, Baudrit Carrillo O^b, Chaverri Fernández JM^c, Salazar Sánchez L^d.

^a Farmacéutica. Máster en Administración de Negocios. Docente del Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

^b Farmacéutica. Doctora en Farmacia Industrial. Directora Instituto de Investigaciones Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

^c Farmacéutico. Máster en Administración de Negocios. Docente del Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica.

^d Microbióloga. Doctora en Ciencias Médicas. Docente de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica e investigadora del Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA) de la Universidad de Costa Rica.

* Correspondencia Dra. Eugenia Cordero García. Correo electrónico eugenia.corderogarcia@ucr.ac.cr

RESUMEN

Cuando se habla de farmacogenética o polimorfismos es importante buscar el eslabón que vincule la ciencia básica con la práctica clínica. Existen muchos factores que pueden mediar en la respuesta medicamentosa tales como: la edad, función orgánica y metabólica del paciente, presencia de tratamientos concomitantes, posibles interacciones medicamentosas e inclusive el tipo de patología. El conocer las características genéticas individuales de la población, a partir de una serie de exámenes o procedimientos, facilitaría optimizar y ajustar dosis para una respuesta medicamentosa dada y/o tomar las previsiones necesarias con respecto al comportamiento fisiopatológico del paciente.

El estudio de la farmacogenética evidencia el rol de la herencia (polimorfismo genético) en la respuesta individual a la terapia establecida facilitando seleccionar el fármaco y la dosis individual para cada paciente en su situación precisa.

PALABRAS CLAVE: Farmacogenética, polimorfismos, terapia farmacológica.

ABSTRACT

When talking about pharmacogenetics and polymorphisms, it is important to look for a link between basic science and clinical practice. There are many factors that affect drug response such as age, patient organic and metabolic function, concomitant treatments, possible drug interactions and even the type of pathology. Being able to know the genetic characteristics of each person of the population from a set of procedures and tests, would make it easier to optimize and adjust the dose for a given medical response and take previsions about the pathophysiologic status of the patient.

The study of pharmacogenetics proves the roll of heritage (genetic polimorfism) in the individual response to therapy, making the drug and dosage selection for each patient easier in a specific situation.

KEYWORDS: Pharmacogenetics, polymorphisms, pharmacologic therapy

Introducción

A pesar de los grandes avances en la terapéutica algunos pacientes no responden adecuadamente a los tratamientos farmacológicos, al comprobarse una pérdida de efecto terapéutico o la producción de intolerancia en diversos grados (1).

Existen muchos factores que pueden mediar en la respuesta medicamentosa tales como: la edad, función orgánica y metabólica del paciente, presencia de tratamientos concomitantes, posibles interacciones medicamentosas e inclusive el tipo de patología. En la actualidad se cuenta con múltiples ejemplos donde las respuestas van a estar también condicionadas por variantes de tipo genético que pueden modificar el metabolismo, el transporte, e inclusive la interacción requerida entre un fármaco y su receptor (2,3). El estudio de la farmacogenética evidencia el rol de la herencia (polimorfismo genético) en la respuesta individual a la terapia establecida facilitando seleccionar el fármaco y la dosis individual para cada paciente en su situación precisa (2,3).

Se estima que entre 20 a 95% de la variabilidad en la disponibilidad y los efectos de los fármacos administrados se relaciona con aspectos genéticos y hereditarios, los cuales a diferencia de otros factores permanecen casi constantes a través de la vida (2). Las diferencias raciales entre poblaciones y la poca variabilidad interindividual consistente con la herencia genética son determinantes en la respuesta terapéutica.

Una vez que el medicamento se administra, este se absorbe, se distribuye en el organismo, llega al sitio de acción, y finalmente se metaboliza de manera parcial o total previo a su eliminación del organismo. Cada uno de los procesos mencionados puede ser afectado por la variabilidad genética, aunque las variaciones clínicamente significativas están principalmente relacionadas con el metabolismo de fármacos (2,3,4).

Los términos farmacogenética y farmacogenómica suelen utilizarse como sinónimos, sin embargo, la farmacogenética está relacionada con variantes individuales monogénicas que alteran clínicamente la respuesta a los medicamentos, y la farmacogenómica se refiere a todo un espectro de genes que modifica la eficacia y la respuesta terapéutica (4).

La farmacogenómica combina los conocimientos de la farmacología y bioquímica con los datos generados por el Proyecto del Genoma Humano. Se identificaron casi 1,4 millones de polimorfismos en nucleótidos únicos de las secuencias iniciales del genoma humano, algunos de ellos asociados a cambios sustanciales al proceso metabólico de medicamentos y algunos polimorfismos también se utilizan

como predictores clínicos de respuesta terapéutica (1,2).

Implicaciones en el metabolismo de los medicamentos

La asociación del polimorfismo genético y los cambios que generan en el metabolismo de los medicamentos es una de las partes de la farmacogenética más estudiada. El metabolismo se encarga de convertir los medicamentos en metabolitos más hidrosolubles para que así el cuerpo los pueda excretar o se encargue de convertir una prodroga en un metabolito activo, el cual generará el efecto deseado. Estas transformaciones se desarrollan mediante reacciones Tipo I (oxidación, reducción e hidrólisis) o Tipo II (reacciones de conjugación: acetilación, sulfatación, metilación, etc.) (2).

De todos estos mecanismos, el más importante es la oxidación y para esto el organismo utiliza el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) (5).

Los sistemas enzimáticos de citocromos conocidos se nombran siguiendo un criterio común y se agrupan en familias y subfamilias en función de la similitud en la secuencia del ADN que los codifica. El sistema CYP humano presenta también familias o subfamilias de isoenzimas, las cuales son hemoproteínas de las que ya se han identificado más de 2000 isoformas diferentes. (5,6).

Las familias 1, 2 y 3 de CYP están constituidas por isoenzimas encargadas de la biotransformación de medicamentos, mientras que el resto de las familias intervienen principalmente en la biosíntesis y el metabolismo de compuestos endógenos (6). Los polimorfismos en los genes que codifican para estas enzimas pueden condicionar su habilidad para metabolizar los medicamentos a formas inactivas o menos activas del CYP. Como consecuencia, se impide la eliminación eficiente de los medicamentos y la activación de prodrogas, limitando así su efectividad (5,6).

Polimorfismos y medicamentos

La warfarina es el medicamento anticoagulante más prescrito en el mundo debido a su eficacia en la prevención y control de la morbimortalidad de eventos tromboembólicos. A pesar de esto, la warfarina puede producir sangrados con una incidencia de fatalidad de hasta un 9,6% en el primer año de tratamiento (7,8).

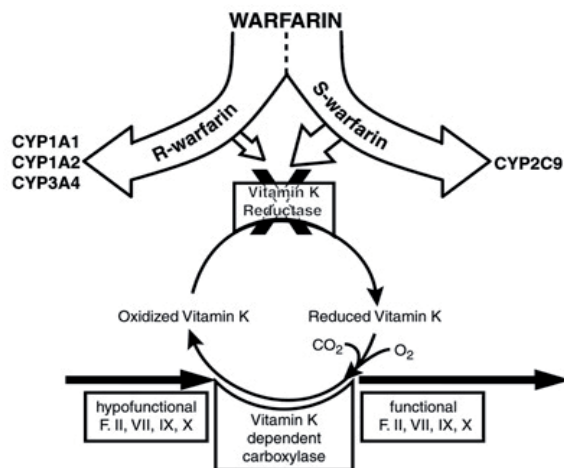
La warfarina es de difícil manejo ya que se requiere establecer la dosis necesaria para mantener el estado de anticoagulación ideal, contemplando las diferentes características de cada paciente de manera individualizada (8).

Aunado a esto, las variantes genéticas de tipo alélico de la isoenzima 2C9 del citocromo P-450 requieren que estos pacientes reciban dosis más bajas de mantenimiento y por lo tanto se necesita más tiempo para obtener los valores

del cociente internacional normalizadometa (INR, por sus siglas en inglés). Este tipo de pacientes presentan un alto riesgo de sangrar durante el tratamiento (7,8). Si se conocen las características genéticas de la población que recibirá el medicamento, o si de previo se sabe que poseen estas variantes genéticas, se podría optimizar la dosis de warfarina con el fin de disminuir el número de días requeridos para optimizar el INR, logrando la anticoagulación del paciente más rápidamente y reduciendo significativamente el riesgo de sangrado (8).

Existen casos poco frecuentes donde contrario a lo que sucede en pacientes que presentan polimorfismos genéticos, se genera resistencia al efecto del medicamento. El mecanismo mediante el cual se produce este evento es de tipo farmacodinámico, asociado a variantes genéticas presentes en la síntesis del complejo 1 epóxireductasa de la vitamina K (VKORC1, por sus siglas en inglés). Este complejo se encarga de reciclar la vitamina K reducida, la cual es esencial para la gama carboxilación post-traslacional, proceso limitante y requerido para la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Las modificaciones estructurales del VKORC1 en la secuencia de sus aminoácidos explican la razón por la cual estos pacientes no responden de la misma manera a la warfarina, medicamento que tiene como objetivo modificar la funcionalidad de este complejo enzimático (8).

Figura 1. Metabolismo de la warfarina.



Después de la absorción oral, la warfarina es transportada al hígado donde el CYP1A1, CYP1A2, y CYP3A4 metabolizan el R-enantiómero y la CYP2C9 metaboliza el más potente S-enantiómero. La warfarina inhibe la vitamina K reductasa, que es sintetizada por VKORC1. A través del impedimento de la regeneración de la forma reducida de la vitamina K, la warfarina -R y -S interfieren con la carboxilación de los factores de coagulación vitamina K dependientes, Protrombina (II), VII, IX, y X. Reimpreso con el permiso de los autores del Thrombosis Journal 2008; 6:7.

Farmacogenética y receptores blanco

El asma es considerada una enfermedad multifactorial, de la cual se publica gran cantidad de artículos referentes a las asociaciones genéticas específicas de la patología, con más de 100 genes están relacionados con el fenotipo del asma. Sin embargo, existe mucha discrepancia en los resultados obtenidos en estos estudios. De acuerdo con los expertos, esto se puede deber a los diseños de los estudios y a las diferencias relacionadas con edad, origen étnico, definición fenotípica del asma y medición de factores ambientales (15).

Se han encontrado 18 diferentes combinaciones de 11 haplotipos en el receptor β_2 adrenérgico, presentes en poblaciones multiétnicas de blancos, afroamericanos, asiáticos e hispano-latinos, que pueden estar interfiriendo en la respuesta a los fármacos β_2 agonistas, así como otros medicamentos asociados a estos receptores (15).

Los fármacos agonistas del receptor β_2 adrenérgico que tienen acción corta, son uno de los tratamientos de elección para el ataque agudo del asma y llegan a administrarse en forma rutinaria y en dosis múltiples para el tratamiento de las exacerbaciones severas (15).

El gen que codifica para el receptor β_2 adrenérgico se encuentra localizado en el cromosoma 5q32. El receptor beta adrenérgico (β_2 -AR) es un receptor acoplado a la superfamilia de proteínas G, que se expresa en muchos tipos de células del cuerpo y juega un rol importante en la regulación de la función cardíaca, pulmonar, vascular, endocrina y del sistema nervioso central (9, 10,11).

Existen al menos nueve mutaciones puntuales descritas asociadas al gen β_2 -AR, siendo Arg16Gly y Gln27Glu los dos polimorfismos de sustitución de aminoácidos de más alta prevalencia (9,11).

En diferentes estudios se constata que luego de la exposición a β_2 agonistas in vitro, se da una alteración en el grado o nivel de internalización de los receptores (13). Los pacientes homocigotos para Gly/Gly16 tienen mayor susceptibilidad a este proceso, mientras que las alteraciones en Glu27 son relativamente resistentes. El polimorfismo Gly/Gly 16 está asociado a una mayor internalización de receptores debido a agonistas endógenos tales como catecolaminas, mientras que los individuos Arg/Arg 16 tienen mayor internalización de receptores con el aumento a la exposición de agonistas exógenos (15,16).

La regulación negativa de los receptores, debido al uso crónico de los β_2 agonistas, como el albuterol, lleva a diferencias en la función pulmonar y al desarrollo de tolerancia hacia el medicamento, debido al menor efecto de los agonistas β_2 sobre el musculo liso. Esto se debe más a un

efecto sistémico que a uno local en el músculo liso bronquial, y se ha asociado con los polimorfismos antes mencionados (13, 15).

Adicionalmente, el polimorfismo Arg/Arg16 se ha asociado también con un aumento de la frecuencia de las exacerbaciones cuando se utiliza el albuterol en forma regular (1.9 vs. 0.81 exacerbaciones/año), así como la exacerbación de síntomas y un aumento en el uso de otros β -agonistas, al compararse con pacientes Gly/Gly 16 (12,14).

Se conoce que el alelo Gly16 del receptor predispone a los pacientes a sufrir un mayor número de episodios de asma nocturna e inclusive una mayor severidad de la patología. Este efecto se relaciona con la susceptibilidad del receptor a su agonista endógeno o al exógeno (9,11). Los pacientes asmáticos que son homocigotos para Gly/Gly 16 presentan con más frecuencia dependencia de los esteroides (11).

Con respecto al polimorfismo en el codón 27, Glu/Glu27 se asocia con una disminución de la respuesta bronquial (11).

Se observa una relación entre los polimorfismos en los receptores β y otras patologías o medicamentos. En el caso de pacientes homocigotos (Arg16Gly) se registra una resistencia al efecto de los medicamentos betabloqueadores. En pacientes infartados que presentan polimorfismo en Arg/Arg 16 y tratados con estos medicamentos, la probabilidad de morir es mayor que la de pacientes sin este polimorfismo (9,16).

El tejido cardíaco contiene receptores β_1 y β_2 adrenérgicos en una relación aproximada de 8:2, sin embargo en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) la relación β_2/β_1 aumenta, provocando que el corazón sea más dependiente de los receptores β_2 (16,17).

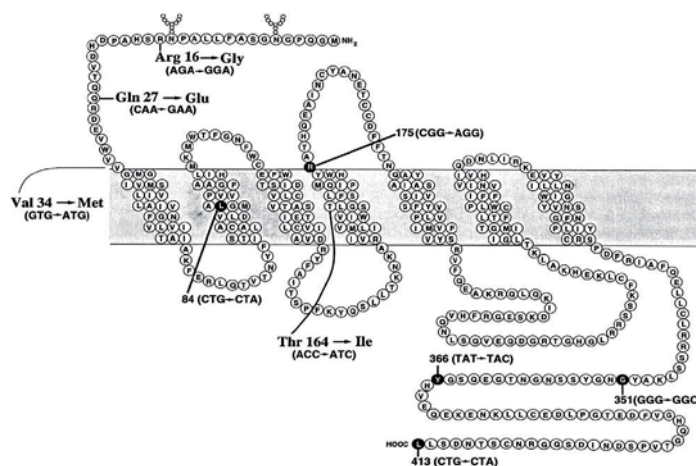
La estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos cardíacos conlleva un efecto inotrópico y cronotrópico positivo y una acción lusitrópica positiva (16,18). En los pacientes con ICC y con polimorfismos Arg/Arg16 se encuentran niveles mayores de norepinefrina y de péptido atrial natriurético (PAN) en plasma, lo cual provoca cambios en el llenado diastólico y en la velocidad de contracción, comparado con los pacientes Gly/Gly 16 (16,18) (figura 2).

Enzimas y polimorfismos

La metilentetrahidrofoloreductasa (MTHFR) es una enzima clave para la regulación del metabolismo del folato y de la homocisteína. La MTHFR es responsable de la reducción del 5,10-metiltetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, requerido para la síntesis de purinas y timidina. Además, el 5-metiltetrahidrofolato provee los grupos metilo necesarios para la transmetilación de homocisteína a dos enzimas necesarias para el mantenimiento de

la metilación del ADN: metionina y adenosil metionina (19,20,21,22,23,25). La deficiencia heredada de MTHFR es el desorden metabólico de folato más común y se ha asociado a problemas cardíacos, vasculares y neurológicos (23). Dos polimorfismos funcionales principales se asocian con esta enzima: el C677T y el A1298C (19, 21). El C677T es una sustitución de valina-alanina en el aminoácido 222. En pacientes que presentan el polimorfismo homocigoto 677TT, especialmente cuando hay niveles bajos de folato, se comprueba una reducción de la actividad de la enzima y un aumento de los niveles de la homocisteína en plasma (19,20,21). La variante A1298C también se asocia a una reducción de la actividad de MTHFR, pero en menor grado que la anterior (19,25). Se observaron variaciones en la prevalencia de estas mutaciones en la población (25).

Figura 2. Gen del receptor β_2 adrenérgico.



Reimpreso con el permiso de los autores de Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: S156-S162

La deficiencia en la actividad de la enzima MTHFR y la hiperhomocisteinemia en asociación a la misma, está relacionada con un aumento de los factores de riesgo para desórdenes tromboticos (arterioesclerosis y trombosis arterial) (21) y enfermedad cardiovascular (20,22).

En relación con cáncer, dieciséis estudios realizados en 10 países evidenciaron una relación entre el polimorfismo de MTHFR C677T y el cáncer colorectal. Se observa una disminución de riesgo asociado a 677TT sin importar los niveles de folato en el individuo. Los estudios acerca de A1298C son escasos y variables respecto a su relación con el cáncer de colon (19).

Se constata la relación entre los polimorfismos de la enzima MTHFR y medicamentos que dependen del metabolismo del folato tales como metotrexato (MTX), 5-fluorouracilo y las fluoropirimidinas. Dicha relación permite conocer el rol importante de estos polimorfismos en la eficacia y/o la toxicidad de los medicamentos (25). Los genotipos TT y TC se

asocian a un aumento de toxicidad del MTX y a una disminución del efecto antitumoral (23,24,25).

Farmacogenética, polimorfismos, implicaciones clínicas y su investigación en Costa Rica

Cuando se habla de farmacogenética o polimorfismos es importante buscar el eslabón que vincule la ciencia básica con la práctica clínica. El conocer las características genéticas individuales de la población, a partir de una serie de exámenes o procedimientos, facilitaría optimizar y ajustar dosis para una respuesta medicamentosa dada y/o tomar las previsiones necesarias con respecto al comportamiento fisiopatológico del paciente.

Un grupo de investigadores del Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA), del Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR), ambos de la Universidad de Costa Rica y de la Asociación Costarricense para el Tamizaje y la Prevención de Discapacidades en el Niño (ASTA), evalúan la presencia de polimorfismos en los genes que codifican por enzimas de metabolismo CYP2C9 relacionados con la respuesta individual a la warfarina, en muestras de ADN de un grupo de la población adulta, así como la presencia de polimorfos presentes en los receptores Beta 2 adrenérgicos y en la enzima metilentetrahidrofolatoredutasa.

El determinar la frecuencia de polimorfismos en los genes que codifican por enzimas de metabolismo de la warfarina como CYP2C9*1, CYP2C9*2 y CYP2C9*3 y la prevalencia de polimorfismos en el caso del recetor beta 2 y la metilentetrahidrofolatoredutasa (MTHFR) facilitará la implementación de ajustes de dosis y de la farmacoterapia necesarios en la población costarricense que consume medicamentos como los mencionados en este artículo.

Referencias

1. Wolfgang, S., Zunyan, D. Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. *Human Molecular Genetics*. 2005; 14(2): 207-214.
2. Evans, W., McLeod, H. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med*. 2003; 348 (6): 538-49.
3. Guttmacher, A., Collins, F. Inheritance and Drug Response. *N Engl J Med*. 2003; 348 (6): 529-37.
4. Di Piro, J., Talbert, R., Yee, G., et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th Edition. USA: McGraw Hill; 2008.
5. Sookoian, S., Pirola, C. Farmacogenética/farmacogenómica en la práctica clínica. *Medicina*. 2004;64:563-67
6. Que es el citocromo p450 y cómo funciona. Página Oficial de la Universidad de Valencia. http://www.uv.es/jcastell/citocromo_P450.pdf. Accesado el 1 enero 2010.
7. Caraco, Y., Blotnick, S., Muszkat, M. CYP2C9 Genotype-guided Warfarin Prescribing Enhances the Efficacy and Safety of Anticoagulation: A Prospective Randomized Controlled Study. *Nature*. 2008; 83 (3): 460-70.
8. Rieder, M., Reiner, A., Gage, B. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2285-93.
9. Contopoulos-Ioannidis, DG, Manoli, E. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(5):963-72.
10. Kobilka, E., Dixon, R., Frielle, T., et al. cDNA for the human beta 2-adrenergic receptor: a protein with multiple membrane-spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared with that of the receptor for platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci*. 1987; 84(1): 46-50.
11. Anderson, G., Cookson, W. Recent advances in the genetics of allergy and asthma. *Mol Med Today*. 1999; 5:264-273.
12. Basu, K., Palmer, C., Tavendale, R., Lipworth, N., Mukhopadhyay, S. Adrenergic β_2 -receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. *Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6): 1188- 1194e3
13. Van Veen, A., Weller, F., Wierenga, E., Jansen, H., Jonkers, R. The influence of the AA 16 β_2 -adrenoceptor polymorphism on systemic and airway responses in asthma. *Pul Pharmacol Ther*. 2008; 21: 73-78
14. Kazani, S., Wechsler, M., Israel, E. The role of Pharmacogenomics in improving the management of asthma. *Allergy Clin Immunol*. 2010: 295- 302
15. Nelson, K. Pharmacogenomics of Acute Asthma: the β_2 - adrenergic receptor gene as a model for future therapy. *Clin Ped Emerg Med*. 2009; 10:95-102.
16. Wolk, R., Snyder, E., Somers, V., Turner, S., Olson,

- L., Johnson, B. Arginine 16 Glycine β_2 - adrenoceptor Polymorphism and cardiovascular structure and function in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20:290-297
17. Brodde OE. Beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart: properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev.* 1991; 43:203-42.
18. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res.* 2003; 93: 896-906.
19. Kono S, Chen K. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolatereductase and colorectal cancer and adenoma. *Cancer Sci.* 2005; 96: 535- 542 .
20. Dedoussis G, Panagiotakos D, Pitsavos C et al. The ATTICA Study Group. An association between the methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) C677T mutation and inflammation markers related to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2004; 100: 409- 414.
21. Mtiraoui N, Ezzidi I, Chaieb M. et al. MTHFR C677T y A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pr.* 2007; 75: 99-106.
22. Frosst P, Blom H.J., Goyette P et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolatereductase. *Nature Genet.* 1995; 10: 111-113.
23. Kremer J.M. Methotrexate pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1121- 1123.
24. Schwahn B, Rozen R. Polymorphism in the methylenetetrahydrofolatereductase gene: clinical consequences. *Am J Pharmacogenomic.* 2000; 1: 189-201.
25. De Mattia E, Toffoli G. C677T and A1298C MTHFR polymorphisms, a challenge for antifolate and fluoropyrimidine- based therapy personalization. *Eu J Cancer.* 2009; 45: 1333-1351.

Agradecimientos

A todas las personas que de una u otra forma colaboraron en el desarrollo de la revisión.

Apoyo financiero

No se cuenta con financiamiento de algún tipo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores del presente documento declaran no tener conflicto de interés que puedan afectar la credibilidad del artículo.