

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. JOSÉ ASSEF YARA"
CIEGO DE ÁVILA

**Polimorfismo genético y respuesta a los medicamentos.
Genetic polymorphism and response to drugs.**

Evilleidys Vázquez Almoguera (1), Neima Bruce Diago (2), Rosanna Baéz Morales (3), María Julia Machado Cano (4).

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las variantes genéticas que afectan las respuestas a medicamentos con el objetivo de acercarse a una temática poco referenciada en el país, a partir del análisis de artículos originales y de revisión de revistas médicas de altos índices de citación, así como, tratados de la materia y listas de referencia escogidos a partir de criterios de selección establecidos por los autores. Se analizan conceptos relacionados con el origen y las principales características de los polimorfismos genéticos, los polimorfismos de interés en Farmacogenética y ejemplos de las principales variantes polimórficas implicadas en el metabolismo de los medicamentos, de las proteínas transportadoras, de dianas terapéuticas y los polimorfismos de un solo nucleótido.

Palabras clave: FARMACOGENETICA, POLIMORFISMO GENETICO.

1. Lic. en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Bioquímica General. Profesor Auxiliar.
2. Especialista de 2do Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Educación Superior. Profesor Asistente.
3. Lic. en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Farmacología Experimental. Profesor Asistente.
4. Doctora en Ciencias Biológicas. Profesora Titular.

INTRODUCCIÓN

La variabilidad en la respuesta de los pacientes a los medicamentos constituye la regla, y no la excepción, para la gran mayoría de los mismos. Llegar a comprender las bases moleculares de la acción farmacológica, o tóxica, de los medicamentos, así como los determinantes genéticos que pueden influir en sus respuestas farmacológicas, optimizará el uso de los mismos, en lo que ya se conoce como **medicina personalizada**, que no es más que la medicina del medicamento adecuado, a la dosis correcta, en el paciente idóneo.

La posibilidad de asociar los polimorfismos genéticos con la capacidad de respuesta de un paciente a un determinado medicamento constituyó un avance muy importante para la Farmacogenética. Los polimorfismos de los genes que intervienen en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos (genes ADME) pueden ser determinantes importantes de esta respuesta. La definición de polimorfismo genético fue establecida inicialmente por Ford en 1940 (1). Más tarde fue modificada por Cavalli-Sforza y Bodmer en 1971 (2) después Vogel y Motulsky en 1986 (3) y Meyer en 1991 (4) contribuyeron a distinguir entre los fenotipos raros y los comunes.

La aparición simultánea en una población, de dos o más fenotipos alternativos determinados genéticamente, y en la cual, la frecuencia del fenotipo más raro no pueda ser mantenida por mutación recurrente constituye la definición más aceptada en la actualidad. De modo arbitrario, se considera que

el locus es polimórfico si el alelo más raro aparece con una frecuencia mínima de 0,01 (3, 5). Toda variación determinada por factores genéticos y que sólo es revelada por la respuesta a los medicamentos se convierte en un polimorfismo de interés farmacogenético. Se han identificado más de 60 polimorfismos genéticos que afectan el metabolismo de los fármacos, los cuales han sido los más estudiados por su impacto en esta disciplina y otros, en genes que codifican para receptores de medicamentos, transportadores y vías de señalización celular. Las variaciones que se presentan en cualquiera de ellos pueden conducir ya sea a la pérdida del efecto terapéutico o a una respuesta clínica exacerbada (1-2).

Ejemplos clásicos de variaciones farmacogenéticas constituyen la colinesterasa atípica del suero, la sensibilidad a la primaquina y la incapacidad de apreciar el sabor de la feniltiourea. Entre los más estudiados y de mayor importancia clínica están el de la debrisoquina-esparteína y el de la Nacetilación, que actúan sobre un gran número de fármacos, lo que concierne a un amplio grupo de pacientes (6-7). Más allá de los polimorfismos, que determinan la actividad de enzimas metabolizadoras y permiten el ajuste de la dosis de un medicamento, con el empleo de tecnologías desarrolladas por el Proyecto del Genoma Humano (PGH), se hizo posible conocer polimorfismos asociados a la respuesta terapéutica a un medicamento, por la creación de mapas de alta densidad de Polimorfismos de un solo nucleótido (PSN), que constituyen la forma más sencilla de variabilidad genética entre individuos (8).

La presente revisión, pretende un acercamiento a esta temática al examinar y resumir conceptos relacionados con el origen y las principales características de los polimorfismos genéticos, los polimorfismos de interés en Farmacogenética y ejemplos de las principales variantes polimórficas implicadas en el metabolismo de los medicamentos, de las proteínas transportadoras, de dianas terapéuticas y los PSN.

MÉTODO

Para seleccionar la información relevante y de adecuada calidad científica se tuvo en cuenta las bases de datos Medline y PubMed, tratados de la materia y listas de referencia de donde tomamos información de artículos originales y de revisión de revistas de elevado índice de citación que aparecieron en estas bases de datos hasta el 2005, teniendo en cuenta que en estos años se inicia el PGH, que le da base a la Farmacogenética, además de sitios de Internet de importancia en la industria farmacéutica o en las ciencias básicas biomédicas, algunos de los cuales relacionamos a continuación:

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

-Sitio que pertenece al SNP Consortium, entidad mixta de carácter público y privado que colabora con el descubrimiento y caracterización de aproximadamente 1.8 millones de SNPs.

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

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

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

El sitio por excelencia de las agencias para el desarrollo de la Ciencia de los Estados Unidos de América sobre el Proyecto Genoma Humano.

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

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

Para el caso de investigaciones experimentales sobre la eficacia de medicamentos en relación con sujetos con diferentes fenotipos polimórficos, se puso especial énfasis en la forma de asignación de los sujetos a los grupos. Cuando se analizaron diseños analíticos para probar la influencia de un genotipo determinado en la aparición de reacciones adversas se tuvo en cuenta: métodos de selección de los pacientes y de asignación a los grupos, influencia de posibles factores de confusión y validez de los ensayos utilizados para evidenciar los genotipos.

Origen y Características de las Variaciones Farmacogenéticas.

El origen de los polimorfismos en la respuesta a los fármacos y los mecanismos que los mantienen no está totalmente determinado, debido a que no se han desarrollado en respuesta a los medicamentos, pues su existencia precede a la administración de los mismos.

La biotransformación de los fármacos requiere de varias reacciones específicas y las secuencias enzimáticas que intervienen en ellas pueden actuar lo mismo en el metabolismo de los alimentos que en el de los medicamentos. Este es el caso de la solanina, que se extrae de la papa y es un inhibidor de la colinesterasa del suero. Se ha sugerido la hipótesis de que, en otros tiempos, existiese un fenotipo atípico de esta enzima, que confiriera una ventaja selectiva (5). Ya que no existen pruebas definitivas, sería razonable pensar que un polimorfismo genético en respuesta a los medicamentos se haya establecido, primeramente, en respuesta a un determinado alimento (4).

Al igual que la variabilidad genética de la susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas ha ayudado al hombre a sobrevivir a grandes epidemias, producidas por bacterias, pudiera ser que la exposición catastrófica a algunas toxinas naturales fuera el motor principal para el desarrollo de polimorfismos de enzimas metabolizantes de fármacos (9).

La respuesta a los medicamentos puede presentar dos tipos de variaciones: una variación continua o gaussiana o una discontinua o monogénica. La primera se explica por la herencia multifactorial o poligénica, donde intervienen varios genes situados en loci diferentes, con efectos aditivos pequeños o por una combinación de factores genéticos y ambientales. La variación discontinua (generalmente polimórfica) tiene diferencias bruscas y definidas entre los disímiles grados de la respuesta, presentando generalmente una distribución bimodal, característica de la herencia monogénica o mendeliana (5,10). En los estudios farmacogenéticos generalmente se hace referencia a una situación en la cual el producto de un gen único ejerce su control sobre la respuesta a un determinado medicamento, lo que trae como consecuencia, un fallo en la respuesta, o una respuesta excesiva. No debe pasarse por alto, que las variaciones producto del azar están siempre presente, las cuales son un reflejo de las mutaciones que aparecen fortuitamente, más las variaciones de cualquier factor ambiental, lo que también puede contribuir a la expresión del rasgo. Lo fortuito de la variación siempre afectaría el cuadro de cualquier rasgo monogénico (1).

Polimorfismo Genético y Respuesta a los Medicamentos.

Polimorfismo de Enzimas que Participan en el Metabolismo de los Fármacos.

Se han detectado polimorfismos genéticos en más de 30 enzimas que participan en el metabolismo de los fármacos, algunos de los cuales demuestran diferencias étnicas sustanciales en la frecuencia de aparición y en las consecuencias fenotípicas de su respuesta terapéutica como son, la ampliación del efecto terapéutico, aparición de reacciones adversas, dosis efectiva incrementada y aumento de las interacciones medicamentosas, entre otras consecuencias (11).

Dos ejemplos importantes de polimorfismo de enzimas metabolizadoras de fármacos lo constituyen las enzimas del citocromo P-450 y la tiopurina S-metiltransferasa.

Polimorfismo de enzimas del citocromo P-450.

La mayor parte de los fármacos que son metabolizados en el organismo lo hacen a través de reacciones de oxidación. Entre las enzimas responsables de estas modificaciones se incluyen las flavinamonooxigenasas, las alcohol-deshidrogenasas, las aldehído- deshidrogenasas, las xantina-oxidadasas y otras oxidorreductasas. No obstante, el grupo más importante es el formado por las oxidasas de función mixta de los microsomas hepáticos, que tienen como elemento terminal un citocromo P450. Las enzimas del citocromo P-450, son hemoproteínas, que se localizan en casi todos los tejidos, y en muchas fracciones de membranas subcelulares de los mamíferos, que incluyen el retículo endoplásmico, la membrana mitocondrial interna y posiblemente la membrana citoplasmática (12). Los

citocromos P-450 se denominan con la raíz CYP (Citocromo P-450) seguida de un número arábigo, una letra y otro número arábigo, según el gen de la familia, subfamilia y forma de P-450, respectivamente. Por ejemplo, CYP-2E1.

Los principales citocromos P-450 relacionados con el metabolismo de fármacos son las familias CYP1, CYP2, y CYP3, que metabolizan cerca de 30 ó 40 medicamentos de uso común. La actividad de estas enzimas varía entre los individuos y entre grupos étnicos (13).

La variabilidad genética al nivel de expresión o función de las enzimas del citocromo P-450 tienen un gran efecto en la eficacia de los fármacos. En los individuos considerados como metabolizadores lentos (ML) de una enzima, los genes que codifican para ellas, también pueden presentar mutaciones inactivantes, que traen como resultado la pérdida completa de la actividad de la enzima, lo que hace que se comprometa severamente la capacidad de metabolizar al medicamento. Además, estos polimorfismos no sólo afectan la distribución del fármaco, sino también son importantes en la conversión del profármaco a su forma activa. Por ejemplo, la codeína es metabolizada a morfina por CYP2D6 y el efecto analgésico deseado no se consigue en los ML (14).

Más de 30 fármacos distintos actúan en cierto grado como sustratos en el polimorfismo de debrisoquina, ocasionado por mutaciones en el CYP2D6. En general, más de la mitad del metabolismo total del fármaco debe pasar por esta isoenzima aberrante para que surja un efecto adverso.

Los principales fármacos metabolizados por la vía de oxidación tipo debrisoquina son: Alprenolol, Amifiamina, Amitriptilina, Bufuralol, Desipramina, Dextrometorfán, Codeína, Guanoxán, Imipramina, Indoramín, Metiamida, Metoprolol, Metoxianfetamida, Metoxifenamida, Nortriptilina, N-Propilamalina, Perxejilina, Fenacetina, Fenformína, Propafenona, Propanolol, Esparteína y Timolol, entre otros. De acuerdo con González y col., en 1994, el número de individuos caucásicos con capacidad para metabolizar debrisoquina es de un 5 al 10% y de mefenitoína es del 1-5% en este mismo grupo racial. En asiáticos el porcentaje de individuos que no pueden metabolizar mefenitoína es del 18% y se han identificado como eficientes para metabolizar debrisoquina (9).

Otra característica farmacogenética que ha sido bien investigada es la variante genética del CYP2C19, que metaboliza ibuprofeno, Naproxeno, Piroxicam, Tetrahydrocannabinol, Fenitoína, Tolbutamida, y Swarfarina. Dos mutaciones que bloquean el gen que codifica la enzima prácticamente inactivan a la misma. Esta deficiencia está presente del 10 al 20% de la población japonesa. Los caucásicos, por otra parte, tienen una frecuencia mucho más baja de la deficiencia, de alrededor de 3 al 5% (9). La sustitución del aminoácido arginina de los codones 144 y 359 en la región codificante del CYP2C19 trae como consecuencia una disminución en cinco veces de la actividad metabólica de la enzima (frecuencia estimada del 5% de homocigotos). De la misma forma, los pacientes que son homocigotos para el alelo nulo de la isoforma CYP2C19, son altamente sensibles a Omeprazol, Diazepam, Propranolol, Mefenitoína, Amitriptilina y Hexobarbital (comprende entre el 2 y el 5% de los caucásicos), resultando ser una mutación de un solo nucleótido, en el exón 5 de la región codificadora 7. La proteína resultante pierde la región de unión al grupo hemo y es enzimáticamente inerte. Los Individuos MR de este polimorfismo que reciben tratamiento con Omeprazol presentan disminución de la eficacia de este fármaco en úlceras pépticas (9).

Otro polimorfismo de este grupo de enzimas de interés en Farmacogenética es la P-4501A2 (CYP1A2), también conocida como N-acetiltransferasa-2 (NAT-2) asociada con la producción especies reactivas de oxígeno. Esta enzima, que participa en el metabolismo de la cafeína se localiza en el cromosoma 8q11. Se pueden identificar polimorfismos que expresan proteínas estructuralmente alteradas y correlacionadas con el fenotipo ML que sido ampliamente estudiado por ser la cafeína además de un fármaco de uso clínico frecuente, es una sustancia con un alto consumo en la dieta (15).

El polimorfismo de la NAT se conoce desde hace años, cuando durante el monitoreo terapéutico de pacientes sometidos a tratamiento antituberculoso con isoniacida, se encontró una distribución bimodal de los dos fenotipos en los cuales los pacientes podían ser clasificados, de acuerdo a la velocidad para metabolizar la isoniacida: metabolizadores lentos (ML), y metabolizadores rápidos (MR), (18, 32-34). También se observaron reacciones adversas como es el caso de neuropatías periféricas que ocurren

más frecuentemente en ML que en los MR. Los ML presentaron reacciones adversas con las dosis necesarias para mantener concentraciones adecuadas del fármaco en los MR (16).

Es interesante constatar cómo con el aumento de la latitud, la frecuencia del alelo ML, decrece. Una gran proporción de individuos con el fenotipo ML se encuentran en poblaciones cercanas al Ecuador, mientras que la mayor proporción de individuos con un fenotipo MR se encuentran desplazados hacia el norte. Así el fenotipo ML se encuentra en el 5% de los esquimales, en el 50% de los blancos norteamericanos y canadienses, en el 30% de los árabes (17). Este fenotipo, predomina en los escandinavos, judíos y caucásicos del norte de África, mientras que, los MR predominan entre los esquimales y japoneses, y aparecen en Latinoamérica en aproximadamente un 33% de la población (18).

Dos facetas de gran interés hacen importante la determinación de estos fenotipos. La primera, relevante desde el punto de vista clínico, constituye la necesidad de establecer la relación del fenotipo con la presencia de reacciones adversas y los efectos terapéuticos de medicamentos como Isoniacida, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Hidralacina, Dapsona, Nitrazepam, Procainamida y Dipirona, Acebutolol, Aido P-aminobenzóico, Aminoglutetimida, Acido p-aminosalicílico, Cafeína, Clonacepám, Sulfadiacina, Sulfapiridina y Sulfametacina (17) entre otros medicamentos (19-20); la segunda, desde el punto de vista biológico, es relativa a la explicación de la asociación estadística encontrada entre el fenotipo ML y el síndrome de Sjogren en pacientes con artritis reumatoidea, el síndrome de Gilbert, y carcinomas vesicales, de laringe y bronquial; y entre el fenotipo MR y la diabetes mellitus tipo I, carcinomas mamario y colorectal (21).

Polimorfismo de la enzima tiopurina S- metiltransferasa (TPMT).

La TPMT es una de las 3 enzimas involucradas en el metabolismo de la azatioprina y su metabolito activo la 6-mercaptopurina (6-MP). La TPMT cataliza la S-metilización produciendo la 6metilmercaptopurina, que es un componente inactivo. La xantina oxidasa cataliza la oxidación para producir el ácido 6-tiourico que es inactivo y la hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa (HGPRT) que cataliza la conversión de la 6-MP a los metabolitos activos de la 6- tioguanina. Por tanto, la azatioprina constituye una prodroga.

El gen de la TPMT muestra un elevado grado de polimorfismo, que se ha asociado a la actividad de la enzima. Los pacientes con una actividad reducida precisan mayor dosis de azatioprina para conseguir su efecto, y a la vez presentan, con mayor frecuencia, reacciones adversas. Por otro lado, en los pacientes con actividad elevada de la TPMT se inactivan de forma rápida los metabolitos de la azatioprina y se requieren mayores dosis para que ésta produzca su efecto (22).

La mayoría de las afecciones farmacogenéticas quedan sin detección en personas afectadas hasta que se administra un fármaco que es sustrato de la isoenzima aberrante. La deficiencia en TPMT difiere en dos aspectos con respecto a la mayoría de otras afecciones farmacogenéticas. En primer lugar, se descubrió el polimorfismo genético de TPMT en personas normales no medicadas, uno de cada 300 era homocigoto para el alelo mutante y tenía baja actividad, del 10 al 11% eran heterocigotos y tenían actividad intermedia y del 89 al 90% eran homocigotos para el alelo normal y tenían actividad alta, y en segundo lugar, la toxicidad se desarrolla no a partir del fármaco original ni de su metabolito inicial, sino a partir de un metabolito distante, el nucleótido de 6-tioguanina. El bloqueo de una vía principal para la inactivación metabólica de la 6-MP o la azatioprina a través de TPMT desvía más 6-MP y la azatioprina a través de otra vía para formar concentraciones tóxicas de nucleótido de 6-tioguanina (22). Hay otros factores que pueden influir en la actividad de TPMT. La sulfasalazina y su metabolito, el ácido 5-aminosalicílico, inhiben la actividad de TPMT, mientras que la 6-MP o los diuréticos pueden inducir dicha actividad. La actividad de TPMT alta debida a inducción hace que los requerimientos de la dosis de 6-MP se eleven porque los pacientes con actividad alta de TPMT reciben una dosis inferior a la necesaria cuando se les administran dosis estándar. Además, la actividad de TPMT se ve afectada por la edad del paciente, el sexo y el funcionamiento renal. Muchos factores interactuantes que influyen en la manera como se metaboliza la 6-MP requieren de observación cuidadosa de todos los pacientes que

reciben dicho fármaco para determinar posible toxicidad, y una regulación cuidadosa de la dosis mediante conteos de leucocitos y plaquetas (22).

Un principio terapéutico final que se deriva de la farmacogenética, ilustrado por individuos con una rara deficiencia hereditaria de la TPMT quienes inusualmente pueden ser sensibles al efecto mielosupresor de la 6-MP y propensos a desarrollar una depresión rápida de la médula ósea después de iniciado el tratamiento. Este problema puede exacerbarse por la co-administración de drogas que inhiban la TPMT, como la olsalazina, mesalazina o sulfasalazina (23).

El significado del polimorfismo TPMT trasciende su relación con cualquier fármaco o tipo de fármacos. La tiopurina S-metiltransferasa probablemente exista en los humanos no para metabolizar un solo fármaco sino más bien para catalizar la S-metilación de sustratos endógenos que no se conocen en la actualidad. Se requieren investigaciones más amplias para identificar estos sustratos y encontrar el motivo del polimorfismo genético, las diferencias étnicas de su frecuencia en los genes y su verdadero papel en la salud y en la enfermedad (22- 23).

Polimorfismo de Proteínas Transportadoras de Fármacos.

Las proteínas transportadoras juegan un importante papel tanto en los procesos farmacocinéticos como en los farmacodinámicos de los medicamentos. Los miembros de la familia de los transportadores de membrana, adenosintrifosfato (ATP) son los transportadores, más extensamente estudiados, que están involucrados en el metabolismo de los fármacos. Entre estas, tenemos la P-glucoproteína codificada por el gen ABCB1 (también llamado MDR1). Dos PSN de este gen han sido asociados con efectos o distribución alterada a los medicamentos. Un PSN sinónimo en el exon 26 (PSN 3434C T) se ha correlacionado con un aumento en la biodisponibilidad de la Digoxina en pacientes homocigóticos TT (24).

La asociación entre la respuesta al tratamiento y los polimorfismos genéticos en CYP3A5, CYP3A5, CYP3A6 y CYP2C19 de los genes receptores CCR5 y del ABCB1 ha sido estudiada en pacientes que reciben tratamiento combinado de antirretrovirales con inhibidores de las proteasas o inhibidores de la transcriptasa mononucleósida inversa. El polimorfismo de ABCB1 3435C T se ha asociado con las diferencias significativas encontradas en la farmacocinética del Nelfinavir y del Efavirenz (24).

Polimorfismo Genético de Dianas Terapéuticas.

Las variantes genéticas en dianas terapéuticas (por ejemplo, en receptores) pueden tener también, un profundo efecto en la eficacia de los medicamentos. Se conocen cerca de 25 polimorfismos de este tipo, como es el caso de las variantes en la secuencia del gen para el 2- β adrenoreceptor que influyen en la respuesta de los 2- β agonistas; de la araquidonato 5- lipooxigenasa (ALOX5) que afecta la respuesta de los inhibidores de ALOX5 y de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que comprometen la acción protectora de los inhibidores de la ECA (25).

Las diferencias genéticas pueden también tener un efecto indirecto sobre la respuesta a medicamentos sin que esté relacionado con su metabolismo o con proteínas transportadoras. Este es el caso del gen promotor que provoca la metilación de la metilguanina metiltransferasa (MGMT) que altera la respuesta de los gliomas al tratamiento con carmustina. El mecanismo por el cual ocurre este efecto se relaciona con la disminución en la eficiencia de la reparación del ADN en pacientes con MGMT metilada. Esto es importante para diferenciar este mecanismo del polimorfismo genético de los fármacos que metabolizan los medicamentos que afectan la respuesta por la concentración del medicamento como ocurre en el caso del polimorfismo de la metiltransferasa asociada a la toxicidad hematopoyética de la 6-mercaptopurina (14,27).

Otro ejemplo, que ilustra la relación entre el polimorfismo genético en una diana terapéutica y la respuesta clínica es el del 2- β adrenoreceptor (codificado por el gen ADRB2). Este polimorfismo puede alterar el proceso de transducción de señales por estos receptores. Tres PSN en los codones 16 y 27 del gen ADRB2 están asociados a la respuesta alterada a los fármacos: el genotipo homocigótico gul/glu en el codón 27 está asociado con una mayor vasodilatación después de la administración de

isoproterenol, pero el mismo genotipo para el codón 16 no provoca cambios significativos en la vasodilatación. El genotipo homocigótico arg/arg en el codón 16 está asociado a la respuesta alterada al albuterol oral y a una mayor desensibilización al isoproterenol (4).

Otros Polimorfismos Asociados a Variaciones en la Respuesta Farmacológica.

El polimorfismo de genes que codifican proteínas que no son dianas terapéuticas ni están involucradas en la distribución de los medicamentos puede alterar la respuesta a un tratamiento en determinadas situaciones. Por ejemplo, las diferencias heredadas en los factores de la coagulación pueden predisponer a las mujeres que toman anticonceptivos orales a desarrollar una trombosis venosa profunda o a una trombosis venosa-cerebral, mientras que los polimorfismos en el gen que codifica para la proteína de transferencia de los ésteres del colesterol está ligado a la progresión del aterosclerosis con terapia de pravastina (18).

Otro ejemplo de este tipo de polimorfismo es el referido al gen APOE que codifica para la apolipoproteína

E que tiene un papel importante en la predicción de la respuesta a la terapia para la enfermedad de Alzheimer y en medicamentos antilipemiantes. Existen numerosas variantes alélicas del gen APOE (APOE 3, APOE 4, APOE 5, etc), las cuales contienen uno o más PSN que alteran la secuencia de los aminoácidos de la proteína que codifican (apolipoproteína 4 con un cambio en la posición 112 de Cis por Arg). En un estudio de esta enfermedad con tacrina, el 83% de los pacientes sin ningún alelo APOE4 mostraron una mejoría en la respuesta total y en la respuesta cognitiva después de 30 semanas en comparación con el 40% de los pacientes que tenían al menos un alelo APOE 4. No obstante, el mejor resultado individual en este estudio se encontró en un paciente con un solo alelo APOE 4. Esto ilustra el hecho de que un gen único no siempre predice la respuesta a un determinado tratamiento (28). Otros estudios mostraron que la interacción entre el tratamiento con tacrina y el genotipo APOE fue mayor para mujeres, lo que sugiere que muchos genes están involucrados en la determinación de la eficacia al tratamiento (29).

En la tabla 1 se presentan algunos polimorfismos asociados a variaciones en la respuesta farmacológica, sus consecuencias y el fármaco que provoca esta respuesta.

Polimorfismo de un solo Nucleótido (PSN).

Los PSN, son diferencias de una sola base que aparecen en la secuencia del ADN entre individuos de una población. Por su alta frecuencia en el genoma humano uno por cada 1000 pares de bases y por no estar relacionados a fenotipos de enfermedades, como ocurre en el caso de las mutaciones, los PSN, son, muy útiles para determinar la susceptibilidad a padecer una enfermedad o para determinar la sensibilidad a agentes terapéuticos (8, 30).

Los PSN son la forma más sencilla y a la vez más frecuente, de variabilidad genética entre individuos de una misma especie. En muchos casos la alteración de la secuencia que da lugar a un PSN es silente (no da lugar a cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada por esta región del gen). Los PSN poseen una serie de propiedades que los convierten en excelentes marcadores topográficos para el análisis sistemático del genoma: simplicidad (cambios químicos elementales y fáciles de identificar mediante sistemas automatizados), estabilidad (se mantienen de generación en generación), distribución homogénea (se encuentran en todo el genoma) y alta frecuencia (aproximadamente uno cada 1000 residuos; unos 3 millones de PSN en el genoma humano) (31-32).

CONCLUSIONES

1. El origen de los polimorfismos en la respuesta a los fármacos y los mecanismos que los mantienen no está totalmente determinado, se ha sugerido, que los polimorfismos genéticos en respuesta a los medicamentos se hayan establecido, primeramente, en respuesta a un determinado alimento y

que, al igual que la variabilidad genética de la susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas ayudó a la población a sobrevivir a grandes epidemias producidas por bacterias, pudiera ser que la exposición catastrófica a algunas toxinas naturales fuera el motor principal para el desarrollo de polimorfismo de enzimas metabolizadoras de fármacos.

2. La respuesta a los medicamentos puede presentar dos tipos de variaciones una variación continua o gaussiana o una variación discontinua o monogénica.
3. Toda variación determinada por factores genéticos, que provoca una respuesta alterada a los medicamentos se considera un polimorfismo de interés farmacogenético. Se han identificado hasta el momento más de 60 polimorfismos genéticos que afectan el metabolismo de los medicamentos, y otros, en genes que codifican para receptores de medicamentos, transportadores y vías de señalización celular.
4. Con el desarrollo del PGH, se hizo posible el análisis de los PSN de forma rápida y automatizada, por lo que, es posible conformar el perfil genético de un paciente para individualizar el tratamiento en el caso de algunos medicamentos.
5. El estudio de los polimorfismos de interés farmacogenético demuestra que se debe ser muy cuidadoso a la hora de extrapolar en diferentes grupos raciales la respuesta esperada a un determinado fármaco, lo que es necesario conocer para el desarrollo futuro de los medicamentos.

ABSTRACT

A bibliographical revision was carried out on the genetic variants that affect the response to drugs with the aim of approaching a thematic a little referenced in cuba, stemming from the analysis of original articles and revision of medical magazines with a high rate of summons, as well as, treaties about this matter and chosen lists of reference from the criteria of selection established by the authors. Concepts related to the origin and the main characteristics of the genetic polymorphisms, the polymorphisms of interest in pharmacogenetics, examples of the main implied polymorphic variants in the metabolism of medicines, transporting proteins, therapeutic targets and the polymorphisms of a single nucleotide are analyzed.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ford EB. Polymorphism and taxonomy. En: Huxley J, editor. The new systematics. Oxford: Clarendon Press; 1940. p. 549-573.
2. Cavalli Sforza LL, Bodmer WF. The genetics of human populations. San Francisco: WH Freeman; 1971.
3. Vogel F, Motulsky A. Human Genetics. Problems and approaches. New York: Springer Verlag; 1986.
4. Meyer Urs A. Genotype or phenotype. The definition of a pharmacogenetic polymorphism. Pharmacogenetics. 1991; 1:66-7.
5. Emery AEH. Medical Genetics. 2a ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986.
6. Kalow W. Pharmacogenetics: Heredity and the response to drugs. Philadelphia: Saunders; 1962.
7. Motulsky AG. Drug reaction, enzymes and biochemical genetics. J Am Med Assoc. 1957; 165:83537.
8. Hewett M, Oliver DE, Rubin DL, Easton KL, Stuart JM, Altman RB, et al. Pharm GKB: the Pharmacogenetics knowledge base. Nucleic Acids Research. 2002; 30(1): 163-165.
9. González FJ, Nebert DW. Evolution of the P450 gene superfamily: animal: plant "warfare", molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. Trenes Genet. 1990; 6:182-6.
10. Kalow W. Pharmacogenetics in biological perspective. Drug Metab Disp. 1997; 49(4):369-380.
11. Roland C, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. Br Med J. 2000; 320:987-90.

12. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* 2003; 348: 529-37.
13. Brosen K. Drug interactions and the cytochrome P-450 system. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 29:20-5.
14. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* 2005; 352:2211-21.
15. Evans WE, Relling MV, Petros WP, Meyer W H, Mirro J JR, Crom WR. Dextrometorphan and caffeine as probes for simultaneous determination of debrisoquin oxidation and N-acetylation phenotypes in children. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 45:568-73.
16. Mitchell RS, Bell JC. Clinical implications of isoniazid PAS and streptomycin blood levels in pulmonary tuberculosis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1957; 69:98-105.
17. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine -- a primer. *N Engl J Med* 2002; 347:1512-1520.
18. Hall IP. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and airway disease. *Respir Res.* 2002; 3(10):1-6.
19. Lares AI, Trujillo JF. La Farmacogenética y su importancia en la clínica. *Gac Med Mex.* 2001; 137 (3):227-236.
20. Drayer DD, Reidenberg MM. Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 22:251-58.
21. Wrigton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol.* 1992; 22:1-21.
22. Vesell ES. Therapeutic lessons from pharmacogenetics. *Ann Intern Med.* 1997; 126(8):653-5.
23. Snow JL, Gibson LE. A pharmacogenetic basis for the safe and effective use of Azathioprine and other thiopurine drugs in dermatologic patients. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32(1):114-6.
24. Borst P, Evers R, Koo M, Wijnhold J. A family of drug transports: the multidrug resistance-associated proteins. *J Nat Cancer Inst.* 2000; 92:1295-1302
25. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER. Response to antiretroviral treatment in HIV-1- infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet.* 2002; 359:30-36.
26. Esteller M, García-Foncillas J, Andión E. Inactivation of the DNA- repair gen MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med.* 2000; 343:1350-1354.
27. Idle JR, Mahgoub A, Lancaster R, Smith RL. Hypotensive response to desobriquine and hydroxilation phenotype. *Life Sci.* 1978; 22:979-84.
28. Poirier J, Delisle MC, Quirion R. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Nat Acad Sci.* 1995; 92:12260-12264.
29. Farlow MR, Lahiri DK, Poirier J, Davignon J, Snaider L Hui SL. Treatment outcome of Tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subject with Alzheimer disease. *Neurology.* 1998; 50:669-677.
30. Marth GT, Korf I, Yandell MD, Yeh RT, Gu Z, Zakeri H, Stitzel NO, Hillier L, Kwok PY, Gish WR. A general approach to Single-nucleotide polymorphism discovery. *Nature Genetics.* 1999; 23:452-56.
31. Spalvieri MP, Rottenberg RG. Medicina genómica. Aplicaciones del polimorfismo de un nucleótido y micromatrices de ADN. *Medicina (Buenos Aires).* 2004; 64:533-42.
32. Chen J. Microsphere-based assay for single-nucleotide polymorphism analysis using single base chain extension. *Genome Res.* 2000; 10:549-57.

ANEXOS

Tabla No. 1. Polimorfismos asociados a variaciones en la respuesta farmacológica.

Proteína	Fármaco	Polimorfismo y consecuencia
Dihidropirimidina dehidrogenasa	5 – fluorouracilo	Toxicidad grave
Receptor β_2 adrenérgico (AD BR2)	Salbutamol	Eficacia del Salbutamol en asma bronquial
Proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP)	Pravastatina	Eficacia de Pravastatina en aterosclerosis coronaria
Receptor serotonina (5HT2A)	Clozapina	Consecuencias a largo plazo en la terapia de Clozapina en esquizofrenia
Transportador serotonina (TT)	Fluvoxamina	Eficacia de Fluvoxamina en la depresión
Receptor dopamina D3R)	Neurolepticos clásicos	Desarrollo de diskinesia tardía en pacientes esquizofrénicos
Receptor nicotínico -7 (CHRNA7)	Acetilcolina	Afinidad de la Acetilcolina y otros agonistas