

FARMACOGENÉTICA Y VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS

POR EL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 23 DE MARZO DE 2010

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y PRESIDENTE
EXCMO. SR. DR. D. MANUEL JOSÉ LÓPEZ PÉREZ



ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”
Zaragoza, 23 de marzo de 2010

FARMACOGENÉTICA Y VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS

POR EL ACADÉMICO ELECTO

DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 23 DE MARZO DE 2010

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y PRESIDENTE
EXCMO. SR. DR. D. MANUEL JOSÉ LÓPEZ PÉREZ



ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”
Zaragoza, 23 de marzo de 2010

FARMACOGENÉTICA Y VARIABILIDAD
INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA
A LOS MEDICAMENTOS

POR EL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR. D. IGNACIO ANDRÉS ARRIBAS

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 23 DE MARZO DE 2010

DISCURSO DE CONTESATACIÓN DEL

ACADÉMICO DE NÚMERO Y PRESIDENTE

EXCMO. SR. DR. D. MANUEL JOSÉ LÓPEZ PÉREZ



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"
Zaragoza, 23 de marzo de 2010

Edita:

Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.

Ctra. Castellón, Km. 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z-1194-10

Sumario

<i>Discurso de recepción Académica</i>	
Dr. D. Ignacio Andrés Arribas	7
FARMACOGENÉTICA Y VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS	13
JUSTIFICACIÓN.....	15
VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS.....	17
FARMACOGENÉTICA	23
1. Biomarcadores farmacogenéticos.....	29
1.1. Biomarcadores que inciden en la farmacocinética	31
1.1.1. Enzimas metabolizadoras de medicamentos.....	31
— Reacciones de Fase I.....	34
• Enzimas del citocromo P-450	34
• Otras enzimas metabolizadoras de medicamentos	51
— Reacciones de Fase II.....	53
1.1.2. Transportadores de fármacos.....	55
1.2. Biomarcadores que inciden en la farmacodinámica.....	57
1.3. Biomarcadores tumorales.....	63
NUEVAS PERSPECTIVAS	65
IMPACTO CLÍNICO.....	67
BIBLIOGRAFÍA.....	75
<i>Discurso de Contestación</i>	
Excmo. Sr. Dr. D. Manuel José López Pérez.....	85

Discurso de recepción Académica

Dr. D. Ignacio Andrés Arribas

A Rubén y Jaime.

A Rosa siempre.

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”

Ilmos. compañeros académicos,
Queridos familiares y amigos,
Señoras y Señores:

Es para mí un grandísimo honor y responsabilidad estar hoy en este estrado, leyendo el discurso de recepción académica como miembro de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Es difícil transmitir mis sentimientos de orgullo y satisfacción, tanto como farmacéutico de hospital al ser aceptado en esta recién creada Academia de Farmacia, como farmacéutico de la Real Academia de Medicina de Zaragoza al hacerlo en su histórica sede.

Ante todo, quiero mostrar mi más sincero agradecimiento al Excmo. Sr. D. Manuel López Pérez, y a los Ilmos. Sres. Santiago Andrés Magallón y Acisclo López Martos, miembros fundadores de esta Academia de Farmacia, en primer lugar por su empeño y esfuerzo para poner en marcha esta docta Institución, en segundo lugar por la gran distinción que me han otorgado al haber sido propuesto y aceptado para formar parte de la misma y por último por el honor que me han hecho al acompañarme en la entrada simbólica como académico y en especial al Excmo. Sr, Presidente de la Academia por realizar la contestación a mi humilde discurso.

En esta tarde para mi tan importante, el sentimiento que con más fuerza aflora es el de la gratitud. Gratitud por la confianza de-

positada en mi persona y por tanto por la consideración de la farmacia hospitalaria, ámbito profesional al que pertenezco, en el que he desarrollado toda mi experiencia como farmacéutico y que sigue siendo una de mis grandes pasiones.

Parafraseando a un querido amigo, somos lo que somos en gran parte gracias a las personas que nos rodean y a las que nos precedieron. Debo tanto a tantas personas que me han ayudado, que me han empujado a este presente que sólo puedo agradecer en este acto lo mucho que he recibido de los demás a cambio de casi nada, pero creo que debo renunciar a citar nombres porque la lista sería interminable y por experiencia se que siempre estaría incompleta, les pido perdón por ello. Están en mi corazón.

Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos

JUSTIFICACIÓN

La variación en el genoma humano es una de las causas más importantes de la respuesta variable a los medicamentos. Impulsada por los avances en biología molecular, la farmacogenética ha evolucionado en los últimos años, siendo en la actualidad una de las disciplinas más activas en la investigación biomédica aplicada.

En el discurso que tuve el honor de realizar para la recepción académica en la Real Academia de Medicina de Zaragoza, exponía que en el campo del conocimiento, la genómica y especialmente su otra ciencia derivada, la farmacogenética, modificarían posiblemente los conceptos conocidos de prescripción y utilización de medicamentos. La gestión del conocimiento de estos nuevos abordajes terapéuticos y la individualización de los tratamientos adaptados al paciente suponían un reto inmediato para el farmacéutico de hospital.

La farmacogenética es la disciplina científica orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a los medicamentos en individuos o poblaciones. Conociendo cómo un determinado polimorfismo genético afecta al metabolismo y a la acción de los medicamentos, es posible predecir para cada paciente qué medicamento es el que ofrece mayor beneficio terapéutico y qué probabilidad existe de desarrollar una reacción adversa en función de su dotación genética. Esto supone una revolución de la que el farmacéutico debe de formar parte activa.

En el Servicio de Farmacia del Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia, donde trabajo, se ha comenzado un humilde acercamiento para la aplicación clínica de los conocimientos farmacogenéticos

a la mejora en la utilización de medicamentos, promovida especialmente por el Dr. Roberto Lozano Ortiz, a quien quiero agradecer que me introdujera en este fascinante mundo de conocimientos.

Por todo ello he considerado abordar el tema de farmacogenética y variabilidad interindividual a la respuesta de los medicamentos, aún teniendo en cuenta que no soy ni un erudito en el tema, ni un investigador que conoce a fondo los mecanismos complejos que rigen las relaciones entre genes y medicamentos. La farmacogenética a pesar de las grandes expectativas que ha levantado como base fundamental de lo que se ha denominado “medicina personalizada”, debe ser considerada como una disciplina más que ayude a conocer y utilizar mejor los medicamentos junto con el resto de conocimientos y técnicas farmacéuticas.

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

“The Principles and Practice of Medicine”

William Osler, 1892

VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS

Es un axioma que la administración de un mismo medicamento a distintos pacientes supone que no todos responden de la misma forma, pudiendo convivir en una misma población desde pacientes con el máximo beneficio sin toxicidad alguna hasta pacientes sin ningún beneficio y máxima toxicidad.

Aunque es bien conocida la existencia de estas importantes diferencias interindividuales en la respuesta a la mayoría de los medicamentos que se utilizan en terapéutica humana, y que justifica los distintos esquemas posológicos utilizados en diferentes poblaciones de pacientes, todavía no es posible conocer completamente sus causas. La identificación de estos factores debe explicar las razones por las que lo observado en un paciente no va a ser necesariamente confirmado en todos los que presenten la misma enfermedad. Por otra parte, la historia de la terapéutica moderna muestra que los medicamentos pueden ser extraordinarias herramientas para ayudar a restaurar la salud y prevenir la enfermedad, pero a la vez también

pueden ser causa de importante patología. Conceptos de uso común, como eficacia, relación beneficio/riesgo, coste/beneficio, etc., pueden ser aplicados en general a un medicamento en el tratamiento de una enfermedad determinada, pero informan poco sobre lo que va a ocurrir en cada paciente en particular.

La variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco se puede atribuir a la expresión de la variabilidad biológica interindividual, puede ser debida a causas farmacocinéticas (en la absorción, distribución, metabolización y excreción que puede determinar diferentes intensidades y duraciones de la respuesta) o bien a causas farmacodinámicas (en la interacción fármaco-receptor). Cada uno de estos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos puede ser diferente de un individuo a otro a causa de determinantes genéticos, ambientales o patológicos, y depende también de la gravedad o intensidad de la enfermedad o síntoma que se desea tratar. Algunos autores también amplían las causas de esta variabilidad a acciones conductuales como el cumplimiento o la adherencia al tratamiento e incluso ineficiencias del sistema como son los errores de medicamentos.

Si repasamos lo que ocurre cuando se administra un fármaco hasta que este ejerce su acción, veremos que los pasos necesarios son múltiples y complejos.

Partiendo de la situación más frecuente en la práctica clínica, la administración oral, lo primero que tendremos que considerar es la *liberación* del fármaco desde el vehículo en el que se administra, que puede ser tan simple y previsible como una solución acuosa hasta una cápsula de liberación retardada o un sistema oral de liberación osmótica. Naturalmente, la liberación del fármaco puede variar en función del proceso de fabricación del vehículo que lo contiene (por ejemplo la mayor o menor compresión de un comprimido), o su formulación (si va en forma de sal o ácido débil por ejemplo). Los excipientes que contenga también pueden determinar una mayor, menor, más rápida o más lenta liberación del fármaco.

La *absorción* del fármaco en el tracto gastrointestinal es tremendamente variable en función de muy diversos factores, La absorción

oral puede variar (en velocidad o en cuantía) por diferencias en las características biofarmacéuticas del medicamento, por alteraciones de la velocidad del vaciado gástrico y del tránsito intestinal, por interacción con otros medicamentos administrados simultáneamente y que la interfieran, o bien por alteraciones patológicas (por ej., colestasis, que dificulta la absorción de los medicamentos y vitaminas muy liposolubles). También cabe destacar el metabolismo en la luz intestinal que muchos medicamentos sufren dentro del conocido metabolismo presistémico. Es conocida la presencia de proteínas transportadoras e isoenzimas del sistema del citocromo P-450 en la mucosa intestinal. Es asimismo conocido que muchos medicamentos son sustratos de estas enzimas, incluyendo antagonistas de calcio e inmunosupresores entre otros, muestran una biodisponibilidad variable por vía oral debido a este metabolismo presistémico en el tracto intestinal. Si a ello unimos que algunos de estos medicamentos sufren además un proceso de difusión activa o facilitada hacia la luz intestinal mediado por proteínas transportadoras como la P-glicoproteína (Pgp), podemos imaginar fácilmente la dificultad en la predicción de estas diferencias interindividuales de tipo cinético. El problema se complica todavía más cuando consideramos que diversos factores dietéticos, como por ejemplo el zumo de pomelo, pueden inhibir enzimas metabolizadoras o proteínas transportadoras, dando lugar a una mayor o menor biodisponibilidad que en muchos casos puede ser de importancia clínica. La absorción tras administración por vía transdérmica, inhalatoria e intranasal también es objeto de amplia variabilidad inter e intraindividual. Las vías subcutánea e intramuscular también dan lugar a variabilidad, aunque generalmente no tanta como las anteriores.

En la fase de *distribución*, además de la unión a proteínas plasmáticas, con las diferencias en la proporción fijada a las mismas, sobre todo en caso de hipoalbuminemia, y que también puede ser consecuencia de alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o de interacciones por desplazamiento de la fijación a dichas proteínas, también es conocido que existen proteínas transportadoras (Pgp entre otras) que determinan una mayor o menor capacidad de difusión activa de fármacos desde sangre a diversos tejidos. Estas proteínas se hallan en la barrera hematoencefálica, riñón y placenta. Además, es conocida

la existencia de diversas isoenzimas del sistema del citocromo P-450 en tejidos distintos de hígado y pared intestinal, caso del cerebro, y que su actividad enzimática puede ser regulada por diversos neurotransmisores. Indudablemente, la presencia de estas isoenzimas en tejido cerebral podría ser responsable de la biotransformación a este nivel de fármacos activos en sistema nervioso central y de la regulación en la concentración de los psicofármacos a nivel local.

En la fase cinética de *metabolismo* el sistema de isoenzimas del citocromo P-450 juega un papel claramente preponderante en la mayoría de los medicamentos utilizados en clínica humana.

En la fase de *eliminación* de los medicamentos, también existe variabilidad intra e interindividual. En recién nacidos, pacientes de edad avanzada, y en los que padecen insuficiencia renal, la excreción renal de los fármacos (o de sus metabolitos) habitualmente eliminados por esta vía puede ser limitada, lo que eventualmente origina acumulación si se administran dosis repetidas. De nuevo la existencia de proteínas transportadoras puede contribuir significativamente a la excreción facilitada de fármacos de ciertos tejidos. La conocida presencia de isoenzimas del sistema del citocromo P-450 en tejidos como riñón y pulmón son factores adicionales a considerar también en la variabilidad interindividual en la eliminación de fármacos del organismo.

Naturalmente también es conocida la variabilidad interindividual en la dotación y estructura de receptores, canales iónicos y otras moléculas implicadas en la acción farmacodinámica de los medicamentos de uso humano.

Por último la presencia de enfermedades concomitantes, como insuficiencia renal, hepatopatía avanzada, insuficiencia cardíaca, diversas endocrinopatías, trastornos hidroelectrolíticos y muchas otras, también puede determinar modificaciones de la velocidad y la cuantía de la absorción, la distribución, la metabolización o la excreción de los fármacos. Se han descrito asimismo motivos algo más sutiles de variabilidad intra e interindividual en la farmacocinética: diferencias entre sexos, aquellos determinados por la alimentación, la posición del paciente, la temperatura ambiente, la temperatura corporal, etc.

La aproximación científica más adecuada hasta hace pocos años al problema de la variabilidad de la respuesta de los medicamentos lo daba la farmacocinética. Atendiendo a la definición clásica de farmacocinética como el “estudio y caracterización de la evolución temporal de los fármacos y sus metabolitos en el organismo, a través del análisis cinético de las curvas concentración/tiempo o cantidad/tiempo obtenidas a partir de fluidos orgánicos asequibles al muestreo” y de los procesos que integran la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos podemos estudiar y objetivar la variabilidad en la respuesta de los medicamentos. De hecho y como consecuencia de la alta variabilidad encontrada en algunos procesos, la farmacocinética también estudia el comportamiento del fármaco sobre el organismo enfermo y sobre grupos particulares de población tanto en determinados estados fisiológicos como pueden ser neonatos, lactantes, adultos, gestantes o ancianos frágiles, también en estados patológicos como pacientes en hemodiálisis o críticos. Sin embargo la aproximación farmacocinética para definir la variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos necesita obligatoriamente de una explicación genética para entender dicho concepto.

Es claro que la acción de cada fármaco en cada individuo y en cada momento depende de un cúmulo de factores mutuamente interrelacionados y susceptible de ser modificados también por otros factores endo y exógenos implicados en la fisiología y patología de cada individuo en dicho momento. Por ello, podemos afirmar que la respuesta farmacológica en un paciente, es una respuesta de carácter poligénico con una modulación ambiental particular en cada individuo.

FARMACOGENÉTICA

En la respuesta farmacológica hemos visto que intervienen, entre otros factores, enzimas responsables del metabolismo de los fármacos (y/o de sustancias endógenas implicadas en la acción de estos), proteínas transportadoras de fármacos (y/o de sustancias endógenas como por ejemplo neurotransmisores, hormonas, etc.) y receptores o dianas terapéuticas en general. Todos estos factores presentan variantes genéticas que condicionan la eficacia terapéutica y la toxicidad de cualquier tratamiento medicamentoso.

Fue en el año 1959 cuando Fredrich Vogel usó por primera vez el término Farmacogenética, para designar el estudio del papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los medicamentos, ante los numerosos ejemplos de lo que solía denominarse idiosincracia a medicamentos tales como: anestésicos, opiáceos, quimioterápicos anticancerígenos, etc. Farmacogenómica, por su parte, tiene su inicio más recientemente y su relación con la Farmacogenética no está exenta de controvertidas interpretaciones entre los investigadores de la materia. La farmacogenómica ha sido definida por el Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la FDA como «la investigación de las variaciones del ADN y del ARN relacionadas con respuesta a medicamentos»; una subcategoría de ella es la farmacogenética, definida como «la influencia de las variaciones del ADN en la respuesta a medicamentos». Como la mayoría de autores está de acuerdo en considerar los términos farmacogenómica y farmacogenética como sinónimos, en esta conferencia se usarán en forma indistinta.

Ejemplos de factores genéticos que afectan a la variabilidad interindividual farmacocinética y farmacodinámica se conocen desde hace tiempo. Entre los primeros se encuentra la sensibilidad a la succinilcolina (1) en pacientes con pseudocolinesterasas séricas atípicas que prolonga la parálisis respiratoria, la toxicidad observada en pacientes con fenotipo acetilador lento en tratamiento con isoniazida (2), o la falta de respuesta clínica en acetiladores rápidos. Entre los segundos se puede citar, el desarrollo de anemia hemolítica consecuencia del déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa asociado al tratamiento con determinados medicamentos como las sulfamidas, antimaláricos o AINES (3).

El fundamento genético de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos en la especie humana, hay que buscarlo en su polimorfismo genético, definido como una variación en la secuencia del ADN que se encuentra en más del 1% de los individuos de una población. Dicha variación puede ser de varios tipos:

a) Por la simple sustitución de una base, donde un solo nucleótido (A, C, G ó T) es reemplazado por otro (single nucleotide polymorphisms: SNPs).

b) Por inserción o delección de una base en el ADN o de un conjunto de bases, en número de cientos a miles. (deletion insertion polymorphisms: DIPs).

c) Inserción o delección, repetidas veces, de una o más bases, constituyendo los denominados microsatélites. (short tandem repeats: STRs).

En lo que respecta a los SNP, son ya alrededor de cuatro millones los registrados en las bases de datos, a las que se puede acudir en consulta para su actualización, suponen alrededor de 90% de la variación genética y se encuentran dispersos por todo el genoma humano. La consecuencia genotípica para un determinado individuo, dependerá de la localización en el gen de los citados SNP, que podremos resumirlos así:

a) Que se sitúe en la región codificadora del gen, con la consiguiente alteración de la secuencia de los aminoácidos de la proteína

codificada, lo que puede afectar a su estructura y, por tanto, a su papel fisiológico en el organismo humano; dando como resultado disminución, pérdida o incremento de su función (por ejemplo, se modifica la afinidad de un receptor o la actividad de una enzima por el fármaco).

b) Que se sitúe el SNP en la región reguladora del gen, lo que puede conllevar que se vea afectada la capacidad de enlace de los factores de transcripción al gen y, en definitiva, que se vean afectados los niveles normales de expresión del citado gen y la consiguiente cantidad de proteína expresada.

c) Que se localicen en las regiones no-codificadoras del genoma, en cuyo caso está por conocer el impacto que pueden tener sobre el fenotipo de un individuo, aunque su estudio es del mayor interés como marcadores en la identificación forense y en determinados procesos patológicos de origen genético.

d) Se pierde el gen o, por el contrario, se producen varias copias de él, lo que se traduce en ausencia o excesivas cantidades de enzima y, en consecuencia, el portador será un metabolizador lento o ultrarápido de los fármacos sustratos de la enzima (4).

Concretándonos al organismo humano, la acción farmacológica de un medicamento estará condicionada por el polimorfismo genético, que influirá tanto en el proceso de farmacocinética como en el de farmacodinámica.

Por eso, 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 viene a significar la administración a cada individuo del medicamento adecuado a la patología que padece, a las dosis también adecuadas para salvaguardar la eficacia y seguridad del mismo, y en el horario prefijado. El principal problema con el que hay que enfrentarse para que la que se ha denominado medicina personalizada llegue a tener plena vigencia, es el de poder disponer de la metodología analítica que nos permita identificar la existencia de un determinado polimorfismo genético en la persona

a la que se pretende medicar, y que pueda, en algún sentido, condicionar la medicación administrada.

Afortunadamente, se está avanzando mucho en el desarrollo de las técnicas analíticas que nos permiten adentrarnos en la búsqueda del polimorfismo genético, a través de los siguientes caminos: a) identificación de los SNP; b) identificación de la existencia de pérdidas o multiplicación de los genes implicados y c) la determinación de los perfiles de expresión de los genes mediante la utilización de los «chips» de ADN apropiados.

La búsqueda del impacto de las variaciones del genoma humano en la respuesta a los medicamentos se ha extendido en los últimos años gracias a la culminación del Proyecto Genoma Humano y, más recientemente, del Proyecto HapMap Internacional (5), el cual define patrones de asociación entre diferentes variantes génicas y permite seleccionar un mínimo de SNPs que capturen la máxima diversidad del genoma humano; el uso de tales SNPs evita tener que genotipar todos los alelos (6). Por supuesto, no se puede ignorar el acompañamiento de las poderosas herramientas de la bioinformática, la biotecnología y las técnicas experimentales disponibles; con cuya ayuda se ha hecho cada vez más accesible la información contenida en el genoma humano (4,7).

Tradicionalmente los estudios farmacogenéticos han empezado con el descubrimiento de un efecto indeseable relevante o de una amplia variabilidad en los efectos de un fármaco, y continúan con la búsqueda de la base genética de esa respuesta. En el ejemplo más sencillo, a individuos que no responden o lo hacen en forma exagerada a un fármaco, se les miden concentraciones sanguíneas del mismo y se encuentra que varían ampliamente en comparación con quienes responden de la manera habitual a dosis similares; enseguida se investiga la ruta metabólica del fármaco y se halla que la enzima responsable de su metabolismo funciona de manera defectuosa o se encuentra en cantidades inusuales (fenotipo); finalmente el análisis del gen que codifica la enzima revela variaciones que pueden explicar la cantidad o el funcionamiento anormal del enzima (genotipo) (7).

Para poner las cosas en una perspectiva histórica, en el Figura 1 se muestran los datos las publicaciones en el campo de la farmacoge-

nética desde 1967-2007 (ambos inclusive). El paso de unas cuantas publicaciones científicas anuales a superar ampliamente el millar en el curso de unos pocos años, demuestra el interés de la comunidad científica por esta disciplina en expansión, aunque hay que aceptar que sigue siendo un tema relativamente marginal, si se compara con otros como la hipertensión, la diabetes y la insuficiencia cardiaca, que están en el orden de 5 a 10 mil artículos publicados por año (8).

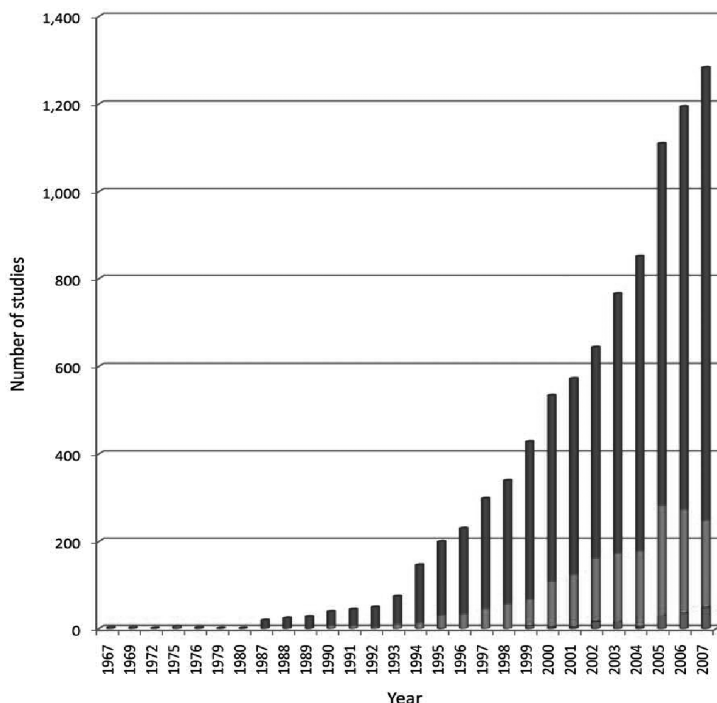


Figura 1. El crecimiento de las publicaciones en el campo de la farmacogenética desde 1967-2007 (ambos inclusive). Modificado de Holmes M V et al (2009) (8).

La farmacogenética parte de la premisa de que la estructura genética del individuo tiene un papel determinante en la respuesta a medicamentos y, por tanto, era posible explicar una respuesta farmacológica a partir de un genotipo. En los primeros años de su desarrollo, los estudios farmacogenéticos se enfocaron en los genes involucrados en procesos farmacocinéticos, especialmente el metabolismo y transporte de medicamentos a través de membranas bio-

lógicas. Como la respuesta farmacológica corresponde a un fenotipo complejo en el que también están implicados genes que participan en la secuencia de circunstancias que van desde el momento en que el fármaco interacciona con su receptor hasta la aparición de los efectos terapéuticos o tóxicos, rápidamente la búsqueda de marcadores farmacogenómicos se extendió a todos los procesos biológicos que se dan a partir del momento en que un fármaco y un organismo entran en contacto (5).

Los farmacogenes asociados con la seguridad o eficacia terapéutica (Pharmacogenetics Research Network: <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN/>) pueden clasificarse en cuatro categorías:

Farmacocinéticos. Relacionados con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos.

Farmacodinámicos. Implicados en el mecanismo de acción y efectos de los fármacos. Se incluyen los genes que codifican receptores de fármacos y proteínas funcionales involucradas en las acciones post-receptor. Los polimorfismos de estos dos grupos de genes suelen ser neutrales, no confieren ventajas ni desventajas y sus consecuencias fenotípicas se visualizan sólo cuando el individuo se expone al fármaco.

Modificadores de enfermedad. Son genes del paciente comprometidos a la vez con una enfermedad y con una respuesta farmacológica. Por ejemplo, algunos polimorfismos de canales iónicos predisponen al paciente a arritmias cardíacas (las llamadas «canalopatías»), las cuales pueden ser precipitadas por medicamentos que prolongan el intervalo QT; en este caso la misma variante alélica predispone al paciente a enfermedad y a toxicidad farmacológica.

Genes de procesos neoplásicos que funcionan como marcadores de respuesta a medicamentos, como el oncogen *Her-2* del cáncer de mama.

Podría esperarse la existencia de una quinta categoría de polimorfismos genéticos con funciones biológicas que se asemejen a las de fármacos y protejan o sirvan para tratar enfermedades; es decir, verdaderos genes-fármacos denominados por algunos como «genes

farmacomiméticos». Un buen indicio de la existencia de variantes genéticas farmacomiméticas está en la reciente descripción de un polimorfismo del gen GRK5 (quinasa 5 acoplada a receptor de proteína-G), que se comporta de manera similar a lo que ocurre cuando se bloquea el receptor adrenérgico D-1 en pacientes con insuficiencia cardíaca.

1. Biomarcadores farmacogenéticos

No se sabe cuántos genes resultan implicados a partir del momento en que un fármaco y un organismo humano se ponen en contacto, pero sí se sabe que el perfil genético del individuo permanece estable a lo largo de la vida, a diferencia de otras variables demográficas, clínicas y medioambientales influyentes en respuestas farmacológicas. El proyecto PharmGKB (The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base, <http://www.pharmgkb.org/>) reconoce hasta ahora 284 genes asociados con procesos farmacocinéticos y 771 genes asociados a mecanismos farmacodinámicos; además el proyecto describe 41 «fármacogenes muy importantes» (VIP, por su sigla en inglés) que corresponden a los genes de particular relevancia actual en farmacogenómica.

GEN VIP	NOMBRE DEL GEN
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
<i>ACE</i>	angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1
<i>ADH1A</i>	alcohol dehydrogenase 1A (class I), alpha polypeptide
<i>ADH1B</i>	alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide
<i>ADH1C</i>	alcohol dehydrogenase 1C (class I), gamma polypeptide
<i>ADRB1</i>	adrenergic, beta-1-, receptor
<i>ADRB2</i>	adrenergic, beta-2-, receptor, surface
<i>AHR</i>	aryl hydrocarbon receptor
<i>ALDH1A1</i>	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1
<i>ALOX5</i>	arachidonate 5-lipoxygenase
<i>BRCA1</i>	breast cancer 1, early onset
<i>COMT</i>	catechol-O-methyltransferase
<i>CYP2A6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6
<i>CYP2B6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6
<i>CYP2J2</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2
<i>CYP3A4</i>	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4
<i>CYP3A5</i>	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5
<i>DPYD</i>	dihydropyrimidine dehydrogenase
<i>DRD2</i>	dopamine receptor D2
<i>F5</i>	coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)
<i>GSTP1</i>	glutathione S-transferase pi 1
<i>HMGCR</i>	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase
<i>KCNH2</i>	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2
<i>KCNJ11</i>	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11
<i>MTHFR</i>	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)
<i>NQO1</i>	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1
<i>P2RY1</i>	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 1
<i>P2RY12</i>	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12
<i>PTGIS</i>	prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase
<i>SCN5A</i>	sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit
<i>SLC19A1</i>	solute carrier family 19 (folate transporter), member 1
<i>SLCO1B1</i>	solute carrier organic anion transporter family, member 1B1
<i>SULT1A1</i>	sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1
<i>TPMT</i>	thiopurine S-methyltransferase
<i>TYMS</i>	thymidylate synthetase
<i>UGT1A1</i>	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1
<i>VDR</i>	vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor
<i>VKORC1</i>	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1

Figura 2. “Fármacogenes muy importantes” (VIP, por su sigla en inglés) que corresponden a los genes de particular relevancia actual en farmacogenómica. (The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base. Consultado 19 febrero 2010).

Hacer una revisión exhaustiva de todos los biomarcadores farmacogenómicos conocidos excede los límites de esta conferencia. A continuación se revisan algunos ejemplos de los marcadores farmacogenómicos mejor caracterizados, divididos entre aquellos que inciden sobre las propiedades farmacocinéticas del medicamento (en especial los relacionados con el metabolismo), los que afectan sus propiedades farmacodinámicas y marcadores tumorales.

1.1. Biomarcadores que inciden en la farmacocinética

1.1.1. Enzimas metabolizadoras de medicamentos

Se acepta que las enzimas capaces de degradar productos químicos a los cuales se exponen los organismos vivos aparecieron como un fenómeno de co-evolución entre plantas y herbívoros. Las células animales se fueron armando así de todo un arsenal de enzimas capaces de inactivar sustancias químicas exógenas, conocidas como xenobióticos. Esta estrategia resultó biológicamente tan fructífera que se extendió a todos los seres vivos y ahora es parte de los principios que gobiernan las interacciones entre sistemas biológicos y sustancias químicas, pasando a ser un componente de la dinámica de la vida y de la muerte (9,10).

Al formar parte de la primera línea de defensa para evitar el ingreso de sustancias exógenas potencialmente nocivas al interior del organismo, las enzimas metabolizadoras de medicamentos, que forman parte de las enzimas xenobióticas, exhiben algunas características destacables. La primera es su amplia especificidad de sustrato, porque cada una de ellas es capaz de metabolizar muchos fármacos. De la misma manera un mismo fármaco puede ser metabolizado por varias enzimas, aunque siempre habrá una ruta metabólica principal para cada fármaco. En segundo lugar, la mayor parte de estas enzimas son fácilmente inducibles o inhibibles por los propios fármacos o productos xenobióticos, que pueden competir entre sí por la misma enzima (11). Por último, existe un alto grado de polimorfismo genético en muchas de ellas, que da origen a los distintos fenotipos hallados en la población: la mayoría de los individuos tiene actividad enzimática normal y se clasifica en el fenotipo «metabolizador

eficiente» (EM); algunas personas pueden heredar variantes alélicas que codifican enzimas con actividad catalítica deficiente o nula (fenotipo «metabolizador pobre o lento», PM); en casos puntuales también se encuentran individuos con mutaciones o varias copias funcionales de un gen, capaces de expresar isoenzimas muy activas o cantidades excesivas de enzima (fenotipo «metabolizador ultrarrápido», UM) y por último los considerados como «metabolizadores intermedios» (IM) (4).

Estas características de las enzimas xenobióticas resultan importantes para la supervivencia de la especie. Por un lado, la capacidad de las enzimas para ser inhibidas o inducidas y las relaciones múltiples entre enzimas y sustratos facilitan la detoxificación y le permite al organismo adaptarse a los cambios de su entorno químico; como algunos fármacos, por ejemplo, si se eleva su concentración también se eleva la actividad de la enzima que lo degrada. Por otro lado, los polimorfismos de los genes que codifican estas enzimas son garantía de supervivencia de la especie en la medida en que, como ya se dijo, si la comunidad se expone a un tóxico de gran impacto, sobrevivirán los individuos portadores de las variantes genéticas que confieren resistencia a la agresión (12,13).

Tras la administración de un medicamento, el organismo humano procede a su eliminación bien por excreción sin modificación alguna del mismo, o bien tras un proceso previo de biotransformación, con la formación de metabolitos, que podrán ser activos o inactivos. Se denomina metabolismo o biotransformación a la conversión bioquímica (enzimática) de un fármaco en otra forma química que recibe el nombre de metabolito. Este proceso se puede producir en diferentes localizaciones como: hígado, intestino, pulmones, riñón, cerebro, plasma o piel. Existen distintas reacciones involucradas en el metabolismo de los fármacos, las cuales tienen lugar en dos fases: reacciones de fase I y reacciones de fase II. Las reacciones fase I consisten en procesos de oxidación (reacción metabólica más importante), reducción e hidrólisis. Son las que habitualmente se producen primero y alteran o crean nuevos grupos funcionales. Estos cambios inducen un aumento de la polaridad de la molécula y pueden producir cambios en la actividad farmacológica (eficacia/toxicidad) del fármaco como por ejemplo: inactivación, conversión de un producto

inactivo a otro activo, conversión de un producto activo en otro activo (metabolito activo) o conversión de un producto activo en otro tóxico entre otras.

Para llevar a cabo el proceso de biotransformación, existen en el organismo humano más de treinta familias de enzimas metabolizadoras, en las que el polimorfismo genético constituye prácticamente la regla general, con la consecuencia de que dichas variantes genéticas podrán originar cambios funcionales en la proteína codificada. De acuerdo con ello, encontraremos individuos con fenotipo de metabolizadores lentos, normales, rápidos y ultra-rápidos. Los primeros serán aquellos en los que la enzima codificada carece de actividad; los normales serán portadores de al menos una copia del gen activo, mientras que los rápidos o ultra-rápidos tendrán duplicado o multiplicado el gen activo.

Las consecuencias para los individuos portadores de estos polimorfismos genéticos podrán ir, desde la ausencia de actividad farmacológica del fármaco administrado, hasta la toxicidad severa del mismo. Se debe tener presente que los profármacos son metabolizados al compuesto activo en el cuerpo del paciente, de modo que las personas deficitarias en la vía activante del fármaco tienen mínimo o ningún beneficio al administrarlo. Con profármacos como la codeína, las consecuencias de esta carencia no son graves y pueden ser fácilmente manejadas, pero con otros profármacos, como el clopidogrel o el tamoxifeno, las consecuencias pueden ser importantes en pacientes con enfermedad coronaria o cáncer de mama, respectivamente (14).

Las reacciones de oxidación más importante son las mediadas por la familia de enzimas denominadas con el término citocromo P-450 (CYP450) de las cuales se han caracterizadas cientos diferentes y que constituyen una superfamilia genética.

— REACCIONES DE FASE I

• Enzimas del citocromo P-450

A mediados del siglo pasado se descubrieron en hepatocitos acúmulos de pigmentos que absorben la luz a 450 nm, por lo que se les denominó citocromos P-450 (CYP-450). Luego se esclareció que tales pigmentos correspondían a un enorme grupo de enzimas con similitudes estructurales entre sí, razón por la cual fueron clasificadas como una superfamilia. Las enzimas de una misma familia (designadas por un número arábigo: CYP1, CYP2, CYP3) tienen una homología en la secuencia de aminoácidos no menor de 40%; cada familia se divide en subfamilias (designadas por una letra: CYP1A, CYP2D, CYP3A) con una homología mayor de 77% en su secuencia de aminoácidos. Cada enzima específica se designa por un segundo número arábigo: CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4. Por convención, cuando se hace referencia al gen que codifica la enzima se emplea la misma nominación, pero en letra itálica o *cursiva*: *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP3A4*. Cada una de las variantes o alelos del mismo gen se representa con un tercer número arábigo, separado del correspondiente gen por un asterisco; por ejemplo, los alelos *CYP2D6*3* y *CYP2D6*4*.

En humanos se han descrito al menos 18 familias y 44 subfamilias CYP-450 metabolizadoras de xenobióticos, de las cuales sólo las familias CYP1, CYP2 y CYP3 parecen tener importancia en el metabolismo de fármacos. Recientemente se revisó la ruta de eliminación de los 200 medicamentos más vendidos por prescripción en los EEUU y se encontró que cerca de 80% de los fármacos son metabolizados por las familias 1, 2 y 3 del CYP-450 y que la mayor contribución la hacen las isoenzimas CYP3A4/5 (37%), CYP2C9 (17%), CYP2D6 (15%), CYP2C19 (10%), CYP1A2 (9%), CYP2C8 (6%) y CYP2B6 (4%). Las enzimas CYP1A2, CYP2C8 y CYP3A4, que carecen de polimorfismos funcionales, son responsables del metabolismo de la mitad de estos fármacos, mientras la otra mitad se metaboliza por la ruta de las isoenzimas CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, cuyos genes son ricos en polimorfismos que causan cambios en la expresión, selectividad o actividad de la enzima, que se reflejan en variabilidad en la respuesta a fármacos (15).

Siguiendo la clasificación por familias según se ha descrito anteriormente repasaremos la importancia clínica de las principales isoenzimas individualmente.

CYP1A2. Si bien esta enzima metaboliza un número menor de fármacos que otras subfamilias del CYP-450 como por ejemplo las isoenzimas de la subfamilia 2C, es en el campo de los fármacos psicoactivos, que generalmente presentan un margen terapéutico pequeño, es donde esta enzima adquiere una especial relevancia, ya sea porque muchos de estos fármacos se metabolizan por CYP1A2 o bien porque sean potentes inhibidores de la enzima. Estos sustratos incluyen entre otros, amitriptilina, cafeína, imipramina, fluvoxamina, clonazapina u olanzapina (16). CYP1A2 es además una enzima altamente inducible, algunos de sus inductores son el tabaco, el ejercicio físico, la ingestión de carnes a la brasa, de ciertos vegetales como el brocoli o numerosos contaminantes ambientales (17).

CYP1A2 es junto con el otro miembro de la subfamilia 1A, CYP1A1, la principal enzima activadora de procarcinógenos. Así, CYP1A2 participa en la activación metabólica de aminas heterocíclicas y aromáticas presentes en la dieta (18). Igualmente se ha demostrado que el CYP1A2 participa en la activación metabólica de estrona a sustancias que se cree pueden estar asociadas con cáncer provocado por estrógenos (19). En fumadores, la actividad hidroxilasa de hidrocarburos aromáticos que los activa a intermediarios tóxicos y las concentraciones de CYP1A1 y CYP1A2 están relacionadas con riesgo de carcinogénesis (20). Por el contrario, hay varios estudios que relacionan la inducción del 1A2 por factores dietéticos con una disminución de la incidencia del cáncer de mama (21,22). De la misma manera, un estudio mostró que la actividad CYP1A2, y por tanto su capacidad activadora de procarcinógenos, era menor en pacientes de cáncer de colon comparados con controles sanos (23). Es claro pues que la importancia clínica de la actividad procarcinógena de CYP1A2 debe ser relativizada y puesta en un contexto particular.

Existen grandes diferencias interindividuales en la actividad enzimática CYP1A2 tanto *in vivo* como *in vitro* (24). Estas diferencias adquieren importancia clínica en relación a la respuesta del individuo frente a fármacos metabolizados por el CYP1A2 como teofilina,

imipramina o cafeína (25). Es improbable que esta variabilidad interindividual mencionada tenga, al menos en su mayor parte, una base genética, ya que aunque existen variantes alélicas del gen, el carácter polimórfico de CYP1A2 no está todavía claro. Hasta la fecha, más de 15 alelos y una serie de subvariantes del gen *CYP1A2* han sido identificados y algunos de ellos han sido asociados con la eliminación del fármaco y la alteración de respuesta y la susceptibilidad a enfermedades. No existen alelos inactivos y la variante más característica identificada hasta ahora (*CYP1A2*1F*) parece provocar un aumento en la inducibilidad de la enzima (26).

Como se ha dicho antes, la actividad CYP1A2 es especialmente importante en el caso de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. De hecho, el grado de actividad de esta enzima, junto con el tabaco y el sexo, se ha asociado a la aparición de efectos tóxicos por la ingestión de cafeína. Esta ingesta de cafeína se ha sugerido que debe ser controlada en terapias con otros sustratos de la enzima para evitar interacciones farmacológicas que pueden tener efectos secundarios graves, por ejemplo en el tratamiento con clozapina. Otras terapias con antipsicóticos como la olanzapina, ven afectada su eficacia debido a la reducción asociada al tabaco de sus niveles plasmáticos a través de la inducción del CYP1A2. Recientemente se ha apuntado que la monitorización de los niveles plasmáticos de este fármaco junto a la realización de un test de cafeína para determinar la actividad enzimática 1A2 pueden ser herramientas muy útiles a la hora de evitar efectos adversos o fallos terapéuticos en pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina. Asimismo, es conveniente que los profesionales de la salud tengan en cuenta la posibilidad de una interacción con consecuencias clínicas graves al instaurar un tratamiento antipsicótico con tioridazina y con antidepresivos como fluvoxamina, que sean inhibidores de CYP1A2 (26).

El hecho de que esta enzima esté presente en cerebro acentúa todavía más su importancia por el probable metabolismo *in situ* de psicofármacos y como consecuencia la regulación, endógena o no, que pueda experimentar CYP1A2 en este entorno (27).

El descubrimiento de variantes alélicas nuevas de este gen que pueden afectar a su inducibilidad, unido a su papel cada vez más re-

levante en el metabolismo de psicofármacos como los nuevos antipsicóticos, hacen que CYP1A2 esté siendo objeto de una mayor atención y que el conocimiento previo de su actividad pueda utilizarse como una herramienta útil a la hora de elegir regímenes de dosificación adecuados.

CYP2A6. Si bien esta enzima, además de tener la capacidad de activar numerosos carcinógenos, contribuye al metabolismo de fármacos tales como metoxiflurano, halotano, ácido valproico y disulfiram, su relevancia clínica radica en que tiene a la nicotina como sustrato. En humanos, el 70- 80% de la nicotina es inactivada a cotinina, siendo el CYP2A6 el responsable de la mayor parte de esta conversión y de subsiguientes biotransformaciones de cotinina.

CYP2A6 es una enzima polimórfica y como tal presenta una marcada variabilidad interindividual, siendo los individuos metabolizadores lentos mucho más frecuentes en poblaciones asiáticas que en europeas. Dicha variabilidad puede también explicarse por el uso concomitante de ciertos fármacos como antiepilépticos o debido a factores ambientales. Se ha sugerido que el polimorfismo de CYP2A6 es un factor determinante en el tabaquismo, incluso se ha propuesto el uso de inhibidores de la enzima para tratar la dependencia del tabaco (28). Sin embargo los resultados de un estudio en el que se observó una representación más baja de individuos portadores de alelos defectuosos del gen entre personas dependientes del tabaco que entre personas no dependientes, han sido puestos en duda por otros estudios posteriores que no han podido reproducir sus conclusiones (29).

CYP2B6. Codificada por uno de los genes *CYP* más polimórficos, con más de 100 variaciones descritas. Se calcula que la enzima CYP2B6 da cuenta entre 3% y 6% del pool microsomal hepático pero, debido a los polimorfismos genéticos, hay variabilidad interindividual de hasta 100 veces en los niveles hepáticos de la enzima; por ejemplo, la variante alélica más común (CYP2B6*6) reduce hasta en 75% la expresión de la enzima. Ejemplos farmacogenéticos: neurotoxicidad por efavirenz y cardiotoxicidad por metadona (síndrome de QT largo) en homocigotos mutados 2B6*6, pertenecientes al fenotipo «metabolizador lento» (30).

CYP2C8. La importancia clínica de este citocromo, al contrario que su homólogo CYP2C9, es limitada y radica principalmente en el metabolismo de compuestos endógenos y ciertas estatinas. CYP2C8 media la transformación de ácido araquidónico en numerosos metabolitos llamados ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) implicados en numerosos procesos de biotransformación que se llevan a cabo por esta enzima, principalmente en órganos como el cerebro. Se ha identificado un polimorfismo en este gen (*CYP2C8*3*) que afecta significativamente a la producción de EETs, pudiendo afectar a procesos en los que estos ácidos estén implicados, tales como el flujo sanguíneo en los vasos cerebrales.

Esta mutación también reduce el aclaramiento de fármacos como el paclitaxel. Aunque la significación clínica del aumento de los niveles plasmáticos de este fármaco está todavía por dilucidar, su elevada toxicidad convierte a este hallazgo en un hecho interesante desde el punto de vista clínico.

CYP2C8 está asimismo implicado en el metabolismo de cerivastatina. Este hipolipemiente fue retirado del mercado en Agosto de 2001 después de registrarse varias muertes por miopatías asociadas a altos niveles plasmáticos del fármaco. Muchas de estas muertes correspondían a pacientes con terapia concomitante con un fibrato, gemfibrozilo. El mecanismo de esta interacción es probable que se explique por una inhibición por parte del gemfibrozilo del metabolismo de cerivastatina mediado por CYP2C8 (31). Este fibrato inhibe también el metabolismo a través del CYP2C8 de otros compuestos, tales como el antidiabético rosiglitazona, lo cual podría aumentar la eficacia de este fármaco aunque también el riesgo de efectos adversos dosis-dependientes (32).

La subfamilia CYP2C representa aproximadamente el 20% del total de citocromo P-450 en microsomas de hígado humano. Esta subfamilia está compuesta por cuatro miembros: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 y CYP2C19, siendo CYP2C9 la isoforma 2C más abundante en el hígado (33).

CYP2C9. La enzima se expresa abundantemente en el hígado, es genéticamente polimórfica y metaboliza algunos medicamentos con

estrecho margen terapéutico. Los alelos *2 y *3 son los más estudiados y se relacionan con disminución de hasta 90% de la actividad de la enzima, dependiendo del fármaco sustrato. Ejemplos farmacogenéticos: en metabolizadores lentos hay mayor incidencia de hipoglucemia por hipoglucemiantes orales, de gastropatía por AINEs y de sangrado por warfarina y acenocumarol

Todas las variantes conocidas parecen susceptibles de ser inhibidas en la misma proporción (34). Existen efectos adversos clínicamente relevantes derivados del uso de fármacos sustratos de CYP2C9 que tienen una explicación genética, este es el caso del anticoagulante warfarina, fármaco sustrato de la enzima que puede provocar hemorragias en individuos con una enzima CYP2C9 defectuosa (35). O también del antiepiléptico fenitoína: se ha descrito un caso de toxicidad seria, con síntomas de confusión mental y pérdida de memoria, asociada a este fármaco en un paciente con una variante alélica no funcional de *CYP2C9* (36). Esta asociación no se repite, sin embargo, en otros sustratos tipo de la enzima como el diclofenac. CYP2C9 metaboliza varias sustancias relacionadas con el cáncer de colon, habiendo sido ligado su genotipo al riesgo de desarrollar dicho cáncer, sin embargo en otros cánceres como el de pulmón esta relación no ha podido ser establecida (84). Estos polimorfismos, si se confirman los indicios que apuntan a la presencia de esta enzima en cerebro, pueden ser importantes, sumados a una posible regulación endógena, en el metabolismo local de sustratos neuroactivos de esta enzima tales como fenitoína, amitriptilina, fluoxetina y varios AINEs con actividad analgésica (37).

Dejando a un lado la inhibición competitiva entre los sustratos del CYP2C9, varios fármacos han mostrado capacidad de inhibir esta enzima, pudiendo provocar interacciones de cierta importancia clínica. A este respecto, existen estudios que demuestran la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administra conjuntamente con amiodarona (38), efecto adverso que continúa aún semanas después de la retirada del fármaco. Asimismo, el anti-depresivo fluvoxamina es capaz de reducir significativamente el aclaramiento de tolbutamida, un antidiabético oral sustrato de CYP2C9, con el consiguiente riesgo potencial de hipoglucemia.

Otros estudios llevados a cabo con cimetidina, inhibidor microsomal del CYP2C9 *in vivo*, han mostrado que ésta ejerce un efecto variable en la eliminación de sustratos de esta isoenzima de manera dosis-dependiente; a altas dosis puede disminuir el aclaramiento de tolbutamida hasta un 40%, mientras que a dosis normales no altera su eliminación. Incluso puede provocar reducción en la estereoselectividad de algún fármaco quiral como la warfarina (39).

Los azoles antifúngicos también han demostrado capacidad de inhibir la actividad CYP2C9 *in vivo* y/o *in vitro*. El fluconazol inhibe la hidroxilación de tolbutamida, diclofenac, y warfarina. Varias pirazolonas también se encuentran entre los inhibidores del CYP2C9, algunos antiinflamatorios como fenilbutazona y oxifenbutazona son conocidos desde hace mucho tiempo como potentes inhibidores del metabolismo de tolbutamida *in vivo*. Es conocido a su vez que, el tratamiento durante una semana con sulfinpirazona reduce el aclaramiento plasmático de tolbutamida y S-warfarina (40) en aproximadamente un 40%, con el consiguiente trastorno potencial en la terapia hipoglucémica y anticoagulante.

CYP2C19. De los cuatro genes de la subfamilia CYP2C, el gen de la isoenzima 2C19 fue el primero en el que se identificaron alelos nulos asociados con el fenotipo «metabolizador lento». Ha sido objeto de amplia investigación farmacogenética no sólo por tener entre sus sustratos agentes tan importantes como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), el antiagregante plaquetario clopidogrel y algunos antidepresivos de primera línea, sino porque existen grandes diferencias en las frecuencias de «metabolizadores lentos» entre los grupos étnicos: 1%-3% de mestizos, 5% de blancos y negros y hasta 20% de orientales. Ejemplos farmacogenéticos: las personas pertenecientes al fenotipo EM metabolizan los IBP a una velocidad tal que requieren dosis hasta cuatro veces mayores que los individuos con fenotipo PM, para alcanzar concentraciones séricas y efectos similares del fármaco (41); los individuos con el fenotipo PM tienen menor efecto antiplaquetario con clopidogrel, en razón a que éste es un profármaco que debe ser activado por esta enzima (42).

Estudiado el polimorfismo del CYP2C19 se ha comprobado que además del que se denomina normal o salvaje *CYP2C19*1*, se en-

cuentran otros dos alelos mutados, el *CYP2C19*2* y el *CYP2C19*3*, por lo que los individuos se distribuirán en seis grupos diferentes, atendiendo a su genotipo:

Homozigoto *CYP2C19*1//CYP2C19*1* - metabolizadores rápidos.

Heterozigoto *CYP2C19*1//CYP2C19*2* - metabolizadores rápidos.

Heterozigoto *CYP2C19*1//CYP2C19*3* - metabolizadores rápidos.

Homozigoto *CYP2C19*2//CYP2C19*2* - metabolizadores lentos.

Homozigoto *CYP2C19*3//CYP2C19*3* - metabolizadores lentos.

Heterozigoto *CYP2C19*2//CYP2C19*3* - metabolizadores lentos.

Tomemos el caso de un fármaco inhibidor de la bomba de protones como es el omeprazol, que usado en combinación con determinados antimicrobianos, tiene una marcada utilidad terapéutica en el tratamiento y prevención de las úlceras gástricas y duodenales. En su uso para la erradicación del *Helicobacter pylori*, la pauta terapéutica recomendada es la de omeprazol, unido a amoxicilina y de claritromicina. Siguiendo este protocolo terapéutico, la bibliografía nos muestra que en aquellos pacientes con fenotipo de metabolizadores lentos, se consigue en todos ellos la total erradicación del *H. pylori*. Por el contrario, en los pacientes con fenotipo de metabolizadores rápidos, el fracaso terapéutico es patente en un porcentaje relativamente alto.

Si nos fijamos en el proceso de metabolización del omeprazol, se sabe que en él interviene preferentemente el citocromo P450 *CYP2C19* y, en menor proporción, el *CYP3A4*, dando origen a la formación de dos metabolitos el 5'-hidroxiomeprazol y la omeprazol-sulfona, los cuales en una segunda fase y con intervención de las citadas enzimas, se transforman en omeprazol hidroxisulfona.

Dado el papel clave que juega el omeprazol en la terapia de erradicación del *H. pylori*, Kita y cols. (43) se plantearon el estudio farmacocinético del omeprazol en individuos sanos con los diferentes genotipos arriba mencionados. Administraron una dosis única de omeprazol de 20, 40, y 80 mg determinando a continuación las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) y el área bajo la curva de

los niveles plasmáticos del omeprazol y sus metabolitos. Basándose en los resultados obtenidos llegaron a la conclusión de que, para alcanzar la eficacia terapéutica de erradicación del *H. pylori* que se obtiene en los pacientes metabolizadores lentos con 20 mg de omeprazol dos veces al día, dicha dosis debe elevarse a 80 mg dos veces al día en el caso de los metabolizadores rápidos.

Otro caso interesante es el del Clopidogrel un profármaco que se metaboliza en el hígado, a través del CYP2C19 y el metabolito activo es el principal implicado en su actividad antiagregante. Se ha visto que clopidogrel es menos efectivo en ciertos pacientes debido a la presencia polimorfismos genéticos del CYP2C19. La baja expresión de la isoenzima se ha estimado que está presente entre un 6 y un 10% de los pacientes de raza blanca, y se puede etiquetarlos como metabolizadores lentos. En dichos pacientes la efectividad del tratamiento estará comprometida, y ello podría ser más acusado si se usan fármacos como los IBP, que compiten en su metabolismo al utilizar la misma vía metabólica del CYP2C19 (44).

CYP2D6. El CYP2D6 aunque representa sólo un pequeño porcentaje de todos los CYP hepáticos (aproximadamente 2-4%), es otro de los citocromos más investigados en relación con el polimorfismo genético al existir una variación interindividual importante en su actividad enzimática. La enzima es en gran parte no inducible y metaboliza aproximadamente el 25% de los fármacos más utilizados en el presente. Los sustratos típicos de CYP2D6 son las bases lipofílicas y entre los medicamentos que metaboliza se incluyen algunos anti-depresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, antieméticos, bloqueantes beta-adrenérgicos, el tamoxifeno y los opiáceos.

La actividad del CYP2D6 oscila considerablemente dentro de una misma población e incluye metabolizadores ultrarrápidos (UM), metabolizadores rápidos (EM), metabolizadores intermedios (IM) y metabolizadores lentos (PM). Hay una considerable variabilidad en la distribución de los alelos del gen *CYP2D6* entre los diferentes grupos étnicos, lo que resulta en porcentajes variables de PM, IM, EM y UM en una población dada. Se han detectado frecuencias de UM entre el 20% y el 29% en algunas poblaciones africanas, entre el 7% y el 10% de españoles, el 2% de mestizos y un 1% de caucásicos. En

relación con el origen de la multiplicación del gen se ha formulado la hipótesis de que la más alta prevalencia informada en africanos, seguida por españoles y después por mestizos americanos se podría explicar porque este alelo tuvo origen en África, fue transmitido a los españoles durante la migración musulmana a la Península Ibérica, y ellos lo transmitieron a los mestizos a partir del descubrimiento de América (45).

Hasta la fecha se han descubierto 74 variantes alélicas y una serie de subvariantes del gen *CYP2D6* y el número de alelos sigue creciendo. Entre estos se encuentran alelos funcionantes, alelos con la función reducida y otros con función nula (no funcional), lo que supone una amplia gama de variabilidad en la actividad enzimática. Los alelos *10, *17, *36 y *41 dar lugar a la disminución de la actividad sustrato-dependiente. Se han descubierto alelos nulos del *CYP2D6* que no codifican una proteína funcional y por tanto no se detecta actividad enzimática residual. Se ha demostrado que los alelos *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42, *44, *56 y *62 no tienen actividad enzimática. Estos son responsables del fenotipo PM, cuando se presentan como homocigotos o heterocigotos compuestos. Estos alelos son de gran importancia clínica, ya que a menudo causa alteración en el aclaramiento del fármaco y en la respuesta farmacológica. Entre las variantes más importantes destacan: *CYP2D6* *2, *3, *4, *5, *10, *17 y *41. Por otro lado, el gen *CYP2D6* está sujeto a variaciones del número de copias que se asocian a menudo con el fenotipo de metabolizadores ultrarrápidos (UM). Descensos notables en las concentraciones del fármaco se han observado en UM con tramadol, venlafaxina, morfina, mirtazapina y metoprolol. El impacto funcional de los alelos *CYP2D6* puede ser sustrato-dependiente. Por ejemplo, *CYP2D6**17 es generalmente considerado como un alelo con la función reducida y muestra una variabilidad notable en su actividad hacia sustratos tales como el dextrometorfano, la risperidona, la codeína y el haloperidol. (46,47)

La consecuencia clínica del polimorfismo del *CYP2D6* puede ser la aparición de reacciones adversas a los medicamentos o de disminución de la respuesta. Los medicamentos más afectados por los polimorfismos *CYP2D6* son normalmente aquellos en los que represen-

ta una vía metabólica importante, tanto en la activación para formar metabolitos activos o de aclaramiento del fármaco. Por ejemplo, los metabolitos de la encainida son más potentes que el fármaco original y por lo tanto la prolongación del complejo QRS es más evidente en los IM que en los PM. En contraste, la propafenona es un beta-bloqueante más potente que sus metabolitos y por tanto el efecto terapéutico durante el tratamiento con propafenona es más prominente en los PM que en los IM.

El CYP2D6 desempeña también un papel importante en el metabolismo de un gran número de otros medicamentos, destacando aquellos que actúan en el Sistema Nervioso Central. Aunque en los estudios clínicos se ha observado un efecto dosis-gen para algunos antidepresivos tricíclicos, es difícil establecer una relación clara de sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos con las variaciones genéticas de la CYP2D6, por lo tanto, un ajuste de dosis basada en el fenotipo de CYP2D6 no puede recomendarse en la actualidad. Hay pruebas iniciales de un efecto de la dosis-gen en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pero los datos sobre el efecto del genotipo CYP2D6 / fenotipo en la respuesta a los ISRS y sus efectos adversos son escasos. Por lo tanto, las recomendaciones para ajustar la dosis de los ISRS prescritos basándose en el genotipo CYP2D6 / fenotipo puede ser prematuros. Un número de estudios clínicos han indicado que existen relaciones significativas entre el genotipo CYP2D6 y concentraciones en estado estacionario de la perfenazina, zuclopentixol, la risperidona y el haloperidol. Sin embargo, las conclusiones sobre las relaciones entre el genotipo CYP2D6 y parkinsonismo y discinesia tardía en los tratamientos con antipsicóticos tradicionales son contradictorios, probablemente a causa del pequeño tamaño de las muestras, la inclusión de antipsicóticos con el metabolismo del CYP2D6 variable, y la co-medicación utilizada. Fenotipo y genotipo *CYP2D6* parecen ser útiles en la predicción de concentraciones en estado estacionario de algunos fármacos antipsicóticos clásicos, pero su utilidad en la predicción de los efectos clínicos todavía no son concluyentes. (46,47)

Sin embargo el control de la dosificación es altamente recomendable para algunos antipsicóticos, incluyendo haloperidol, clorpro-

mazina, flufenazina, perfenazina, risperidona y la tioridazina, que son metabolizados por el CYP2D6. Es posible combinar control terapéutico del fármaco y las pruebas farmacogenéticas para CYP2D6 en la práctica clínica para estos medicamentos. Partiendo de esta recomendación Lozano y col. han propuesto la relación entre prolactina sérica y dosis de risperidona como marcador de la predicción de los efectos farmacológicos de este medicamento, concluyendo en su estudio que la relación propuesta es adecuada para la detección de pacientes con efectos secundarios y pacientes no respondedores, lo que permite detectar los metabolizadores lentos (CYP2D6) de la risperidona (48).

Existe un claro efecto dosis-gen sobre la formación de metabolitos de ciertos opioides, pero el significado clínico de esto puede ser mínimo, ya que el efecto analgésico no se ve alterado en los metabolizadores pobres (PMS). El CYP2D6 es la causa genética de la inactividad en cierto tipo de pacientes de la codeína debido a que no se produce la biotransformación en morfina. También disminuye la eficacia del tramadol, debido a una formación reducida del metabolito activo O-desmetil-tramadol y reduce el aclaramiento de la metadona.

Debido a la importancia del papel de CYP2D6 en el metabolismo del tamoxifeno y su activación metabólica en el metabolito activo, los sujetos PM es probable que presenten fracaso terapéutico, y aquellos metabolizadores ultrarrápidos (UM) son propensos a experimentar efectos adversos y toxicidad. Existe un claro efecto-gen de concentración para la formación de endoxifeno y 4-OH-tamoxifeno. En pacientes tratadas con tamoxifeno, caracterizadas con los alelos *CYP2D6* *4, *5, *10, o *41 asociados con menor formación de metabolito activo, disminuyó significativamente la acción antiestrogénica, tuvieron una recurrencia significativamente mayor de cáncer de mama y períodos libres de recaída más cortos. Así, la forma más adecuada de abordar el tratamiento con tamoxifeno debe ser a través de una previa evaluación genética del citocromo CYP2D6, y realizar ajuste de la dosis cuando el genotipo CYP2D6 esté determinado en la paciente (49).

Los antieméticos dolasetrón, ondansetrón y tropisetrón, son en parte metabolizados por el CYP2D6, y han demostrado ser menos

eficaces en los UM que en el resto de pacientes. En general, hay una fuerte relación de gen-concentración sólo para tropisetron. La detección del genotipo CYP2D6 antes del tratamiento antiemético puede permitir la modificación de la dosis de antieméticos. Una alternativa es utilizar un agente agonista de la serotonina que se metaboliza de forma independiente de CYP2D6, el granisetron,

Hasta la fecha, el impacto clínico de la presencia de los alelos *CYP2D6* no ha llegado a ser evaluado de forma sistemática para los fármacos de mayor importancia clínica que se metabolizan principalmente por el CYP2D6. Según una exhaustiva revisión reciente de Zhou (47), una correlación concordante genotipo-fenotipo proporcionaría una base para predecir el fenotipo con la realización de pruebas genéticas, lo que significaría un importante potencial para conseguir el ideal de una farmacoterapia personalizada. Sin embargo, las pruebas de genotipo CYP2D6 no se realizan rutinariamente en la práctica clínica y son necesarios más estudios prospectivos sobre el impacto clínico del CYP2D6 en grandes cohortes de sujetos (33).

CYP2E1. CYP2E1 es una enzima clave en las reacciones de toxicidad, ya que está implicada en la activación de numerosos procarcinógenos y protoxinas, metaboliza además numerosos xenobióticos como etanol, benceno, tolueno, nitrosaminas, así como ciertos fármacos como paracetamol y clorzoxazona. El alelo mutado (C2) del *CYP2E1* es responsable de la mayor actividad enzimática.

Los niveles de CYP2E1 varían interindividualmente debido sobre todo a su inducibilidad por xenobióticos como el etanol y compuestos orgánicos volátiles. Los individuos que sean alcohólicos tienen, por tanto, mayor susceptibilidad a los intermediarios biológicos reactivos generados por CYP2E1 a partir de sus sustratos. En consecuencia, las variaciones interindividuales en la expresión enzimática pueden determinar el grado de toxicidad provocado por estos compuestos (51).

Existen varios polimorfismos genéticos identificados que también pueden contribuir a la antes mencionada variabilidad de la enzima, sin embargo, la relación genotipo-fenotipo no está demostrada aún.

Por eso, más que el genotipo, la actividad enzimática 2E1 caracterizada por el aclaración de clorzoxazona, un relajante muscular, parece ser un método prometedor para caracterizar dicha actividad y, por tanto, para detectar individuos que sean particularmente sensibles a ciertos compuestos tóxicos (52).

CYP2J2. El CYP2J2 es el único miembro de la subfamilia CYP2J, en el que la enzima se expresa de forma elevada a nivel extrahepático, en tejidos como el corazón y endotelio de arterias coronarias y en menor medida en otros como hígado, riñón, pulmón, etc.

Esta enzima metaboliza varios xenobióticos como diclofenac, bufuranol o ebastina, aunque su importancia radica en la biotransformación del ácido araquidónico, especialmente en el corazón (53). El ácido araquidónico se transforma por esta vía en EETs (ácidos epoxieicosatrienoicos), que, como se ha revisado con anterioridad, intervienen en procesos importantes tales como la regulación de la proliferación celular, la inflamación, la homeostasis, la regulación de la secreción hormonal o el tono muscular liso en los bronquios y vasos sanguíneos. La biosíntesis de estos EETs, y en consecuencia los procesos antes citados, puede verse afectada por factores que afecten a la funcionalidad de CYP2J2, por ejemplo la inducción por barbitúricos o por otros inductores medioambientales, factores nutricionales, o la propia variabilidad genética, si bien la importancia clínica de las variantes alélicas encontradas está todavía por determinar (54).

Subfamilia CYP3A. Esta subfamilia se compone de al menos 3 genes diferentes: *CYP3A4*, *CYP3A5* y *CYP3A7*, el *CYP3A43* también se ha identificado recientemente aunque su importancia metabólica es, por ahora, más que discutible. De estas enzimas, CYP3A4 es la principal, representando el 30% del total del citocromo P-450 en el hígado, CYP3A5 presenta una actividad catalítica muy similar mientras que CYP3A7 es la forma enzimática presente en el feto. Debido a la gran similitud catalítica entre CYP3A4 y CYP3A5 así como a la casi exclusiva localización fetal de CYP3A7, estas enzimas se suelen denominar conjuntamente como CYP3A. Si bien gana terreno la idea de un papel más preponderante del pensado hasta ahora para CYP3A5 en la actividad total de CYP3A.

Las isoenzimas 3A4 y 3A5 contribuyen al metabolismo de la mayor cantidad y más variados grupos de medicamentos de uso en la actualidad, aunque la 3A5 se expresa mucho menos que la 3A4 y carece de sustratos específicos. Estas enzimas están localizadas en órganos de particular relevancia en la biodisponibilidad de los fármacos (Intestino, hígado y riñón) y poseen mecanismos de regulación complejos. Por un lado, muchos fármacos actúan como ligandos de «receptores nucleares huérfanos», que a su vez regulan la expresión de los genes *CYP3A4/5*, dando como resultado una muy fácil inhibición o inducción de estas enzimas. Por otro lado, la *CYP3A4* es la única enzima del citocromo P-450 que muestra diferencias de género y se expresa hasta dos veces más en mujeres que en hombres (55). La facilidad con que la actividad enzimática puede ser modulada contrasta con el hecho de que no se han demostrado correlaciones genotipo-fenotipo farmacológico y no existe evidencia de una contribución significativa de los polimorfismos genéticos en la actividad de la enzima. Otra interesante característica de esta enzima es que funciona en forma concertada con la glicoproteína P (Gp-P) para reducir la concentración intracelular de xenobióticos (15).

A diferencia de las enzimas que exhiben polimorfismo genético, con las cuales es relativamente sencillo hacer la caracterización de los individuos mediante pruebas de genotipificación altamente fiables, la evaluación de la actividad catalítica de la enzima *CYP3A* tiene complicaciones especiales. Tal circunstancia ha ocasionado trágicas sorpresas como las de astemizol, terfenadina y cisaprida, metabolizados vía *CYP3A4*, pero cuyo metabolismo resultaba fácilmente bloqueado por un numeroso grupo de fármacos, acumulándose los compuestos originales a niveles cardiotóxicos que resultaron letales en varios casos.

Las isoenzimas de la subfamilia P-450 3A (*CYP3A*) son las enzimas que predominan en la fase I del metabolismo de fármacos en el hombre, además estas isoenzimas también metabolizan otro gran número de compuestos como hormonas esteroideas, toxinas y carcinógenos.

Debido a la gran cantidad de fármacos metabolizados por esta enzima, la importancia clínica de este citocromo es obvia. Por ejemplo, en la terapia farmacológica post-transplante, muchos de los im-

munosupresores utilizados, por ejemplo tacrolimus o ciclosporina, son sustratos de CYP3A y a menudo de la glicoproteína P (Pgp) en el tracto gastrointestinal, de manera que el uso de otros fármacos en dicha terapia, por ejemplo esteroides, que alteren la actividad de CYP3A y/o Pgp, pueden afectar a los niveles del inmunosupresor demandando un ajuste de su dosis para alcanzar el efecto terapéutico o evitar efectos adversos (56).

Igualmente, la participación de CYP3A en el metabolismo de la mayor parte de las estatinas hace que la inhibición de la enzima sea clave en el aumento de los niveles plasmáticos de estos hipocolesterolemiantes, provocando así un riesgo de miopatía que potencialmente puede llegar a ser fatal.

CYP3A también es importante en el metabolismo de muchas sustancias psicoactivas, como cocaína, metadona, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antiepilépticos o los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSs). Varios de estos IRSs, ampliamente usados, son inhibidores de la actividad enzimática tanto *in vitro* como *in vivo* y, de hecho, muchas de las interacciones observadas tras administrar estos antidepresivos son atribuibles a interacciones con las isoenzimas de la subfamilia CYP3A. La presencia probada de esta enzima y su actividad en cerebro sugiere que pueda existir un metabolismo y regulación local importante, al menos cualitativamente, de estas sustancias en el sitio de acción, aunque este hecho todavía debe confirmarse.

Tomando como ejemplo la metadona, Lozano y cols. han estudiado la alta variabilidad de la dosificación de este medicamento en una población de 216 pacientes incluidos en un programa de mantenimiento de metadona, encontrando que las variables independientes asociadas a las dosis elevadas de metadona se correspondían con la presencia de pacientes con genotipo *CYP3A4/A5*, posiblemente altamente metabolizadores. Otra variable independiente era el sexo, encontrando que las mujeres presentaban dosis medias más altas y mayores dosis que los hombres, Este último dato se explicaría por su metabolismo vía *CYP3A4*, ya que es la única enzima del citocromo P-450 que muestra diferencias de género y se expresa hasta dos veces más en mujeres que en hombres, como antes se ha comentado (57).

De gran importancia clínica son asimismo las interacciones mediadas por el CYP3A que desembocan en *Torsades de Pointes* (arritmias graves ventriculares que se manifiestan con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma). Este efecto adverso se ha observado tras el aumento de los niveles plasmáticos de ciertos sustratos de CYP3A (ej. terfenadina, astemizol o cisaprida) debido a la administración de fármacos u otras sustancias inhibidores su metabolismo (58).

La actividad CYP3A se encuentra también en células tumorales, donde puede ejercer un efecto protector para ellas al metabolizar fármacos anticancerígenos.

Otros efectos adversos clínicamente significativos en los que interviene el CYP3A son por ejemplo, la hipotensión derivada del aumento de niveles plasmáticos de antihipertensivos bloqueantes de canales de calcio metabolizados por esta enzima, la ataxia por incremento de la toxicidad de carbamazepina al administrarse junto con inhibidores de CYP3A o el ergotismo producido por un incremento de los niveles de ergotamina, un alcaloide sustrato de CYP3A usado contra la migraña.

Sin embargo, el amplio espectro de fármacos metabolizados por el CYP3A también posibilita terapias que, mediante alteración de la actividad enzimática, producen unas consecuencias clínicas beneficiosas, ya sea por ahorro de coste económico, por ejemplo el aumento controlado de los niveles de ciclosporina mediante inhibición de su metabolismo reduce la dosis necesaria de inmunosupresor, ya sea por aumento de eficacia, este es el caso de la terapia combinada de los inhibidores de la proteasa ritonavir y saquinavir, la eficiencia del tratamiento aumenta exponencialmente en comparación con la monoterapia, probablemente por la inhibición combinada de CYP3A y glicoproteína P (Pgp).

Asimismo, la expresión de CYP3A4/5 se ha sugerido que puede ser utilizada como biomarcador en osteosarcomas, el tumor óseo más común en pediatría: una alta expresión de estas enzimas estaría relacionada con un mayor riesgo de aparición de metástasis.

En resumen, este citocromo CYP3A comprende el grupo de enzimas metabolizadoras de fármacos más importante que existe.

Descubrir las bases de la gran variabilidad interindividual observada, ya sea por causas genéticas, ambientales o causada por xenobióticos, puede ayudar a evitar numerosas interacciones que acarrearán efectos adversos o fallos terapéuticos clínicamente importantes.

CYP4F2. Es una oxidasa de la vitamina K1. Los portadores del alelo *V433M* del gen *CYP4F2* tienen una reducida capacidad para metabolizar dicha vitamina, secundaria a una disminución dependiente de rs2108622 en concentraciones del estado estacionario de la enzima hepática. Por lo tanto, los pacientes con polimorfismo rs2108622 es probable que tengan niveles elevados de VK1 hepática, por lo que requieren una dosis más alta de warfarina para obtener la misma respuesta anticoagulante. Los pacientes que portan dicha mutación en homocigosis, alrededor del 8% en la población blanca, requieren alrededor de 1 mg/día más warfarina que los que no tienen dicho alelo, que constituyen aproximadamente el 50% de la citada población (59).

- Otras enzimas metabolizadoras de medicamentos

N-acetiltransferasa tipo 2 (NAT2). La acetilación es otra de las rutas metabólicas más activas en la degradación de xenobióticos. Varios alelos del gen NAT2 se traducen en una enzima de baja actividad, dividiendo a la población en acetiladores «rápidos» (AR) y «lentos» (AL) de fármacos como isoniacida, hidralazina, dapsona, sulfamidas, dipirona y cafeína. En negros y población caucásica de Europa y Norte América hay alrededor de 70% de acetiladores lentos, mientras en las poblaciones orientales corresponden sólo entre 10% y 30%. Los hispanos aparecen en un lugar intermedio entre blanco/africanos y asiáticos con 60% de AL. Aunque no se han establecido en forma concluyente las consecuencias clínicas del fenotipo acetilador en el metabolismo de fármacos, sí se ha asociado el fenotipo AL con mayor riesgo de neuropatía por isoniacida, de síndrome lúpico inducido por hidralazina y de reacciones tóxicas provocadas por sulfamidas. Sin embargo, aunque este marcador farmacogenético se conoce desde hace 50 años, la caracterización genotípica NAT2 todavía no ha pasado a la práctica clínica (60).

Metiltransferasas. La metilación es una importante vía del metabolismo de fármacos, hormonas, neurotransmisores y macromoléculas como proteínas, ARN y ADN (61). La tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), una enzima genéticamente polimórfica, cataliza la metilación de los fármacos del grupo de las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina y tioguanina). La actividad de TPMT varía entre diferentes grupos étnicos (62), y la farmacogenética de la TPMT representa uno de los mejores ejemplos de las potenciales implicaciones clínicas del polimorfismo genético de una enzima metabolizante de fármacos, porque las tiopurinas tienen relativamente estrecho índice terapéutico y además se usan para tratar situaciones de alto impacto clínico en los pacientes, tales como leucemia linfoblástica aguda, enfermedades autoinmunes, o en personas que requieren trasplantes de órganos.

El proceso metabólico de estos derivados de la tiopurina conduce a la formación del compuesto tioguanina nucleótido (TGN), un metabolito activo. Son varias las enzimas encargadas de este proceso, siendo la principal la hipoxantina-fosforibosil-transferasa. En fase posterior el TGN es inactivado, bien por oxidación por la enzima xantina-oxidasa o por metilación por la tiopurina-metil-transferasa (TPMT). Numerosos estudios ponen de manifiesto la aparición de toxicidad hematopoyética grave, a veces mortal, cuando ciertos pacientes han sido tratados con dosis de tiopurinas convencionales. La explicación de estos procesos está en el hecho de que en el tejido hematopoyético la actividad de la enzima xantina-oxidasa es mínima, quedando por tanto como único mecanismo de inactivación del TGN la metilación por TPMT. De aquí la importancia de conocer el polimorfismo genético que nos marcará la actividad de la TPMT, ya que la acción tóxica de los fármacos que tratamos vendrá dada por la nula o baja actividad de la misma.

Al menos ocho variantes alélicas están asociadas con una baja actividad de la enzima TPMT. De los estudios de población se deduce que aproximadamente el 90% de los individuos tienen actividad alta, el 10% actividad intermedia y el 0,3% actividad baja o no detectable.

Usuarios de tiopurinas con baja o ausente actividad TPMT están en riesgo de sufrir mielosupresión inducida por estos fármacos.

Debido a las consecuencias potencialmente graves debido a la presencia de polimorfismos deficientes se recomienda la genotipificación en potenciales usuarios. Sin embargo, en el año 2005 sólo en 12% de los departamentos de oncología, hematología y pediatría de los EEUU aplicaban con regularidad la geno o la fenotipificación antes de administrar tiopurinas (63).

Recientemente se demostró una favorable relación de costo-efectividad del genotipo TPMT previo al tratamiento con tiopurinas en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Concluyen los autores que la genotipificación TPMT debería de ser seriamente considerada como parte integral de la atención previa al tratamiento con tiopurinas (63).

Si fijamos nuestro interés en la azatioprina, un fármaco utilizado durante años como tratamiento inmunosupresor en pacientes sometidos a transplantes de órganos, podemos ver que su uso se ha extendido para el tratamiento de enfermedades a las que se le supone un origen inmunológico. Este es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, de la que existe un estudio con más de 700 pacientes que reciben una dosis fija de 2 mg/kg/día, en el que se describe que el 5% de los pacientes mostraron signos evidentes de toxicidad para la médula ósea, y de entre ellos, tres desarrollaron pancitopenia y dos murieron tras un proceso séptico. La pregunta inmediata es si estas muertes podían haber sido evitadas con un tratamiento individualizado, tras el estudio de las características genéticas de los pacientes, en lo que se refiere a la TPMT.

— REACCIONES DE FASE II

Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación en las cuáles el fármaco o metabolito procedente de la fase I se acopla a un sustrato endógeno aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual se inactiva el fármaco y se facilita su excreción.

UDP-Glucuroniltransferasa (UGT). Una de las enzimas que interviene en reacciones de conjugación es la UDP-Glucuroniltransferasa (UGT) que también forman una superfamilia genética y que son res-

ponsables de las reacciones de glucuronidación. Entre los enzimas descritos pertenecientes a esta familia destacan UGT1A1, UGT1A4, UGT1A7 UGT1A9 y UGT2B7.

El irinotecán, utilizado en el tratamiento del cáncer colorectal metastático, es uno de los fármacos en los que mayor importancia tiene el polimorfismo de la uridina difosfato glucuronil transferasa en su metabolismo. El SN-38 es el metabolito activo del irinotecán y es glucuronizado a través de la UGT1A1 (que metaboliza también la bilirrubina) a un metabolito inactivo^a. Las principales reacciones adversas del irinotecán son la neutropenia y la diarrea. Esta última en determinados pacientes puede provocar deshidratación, infección, hospitalizaciones y muerte. Hay variantes alélicas de la *UGT1A1*, especialmente *UGT1A1**28, con una actividad metabolizadora reducida que explican al menos en parte la variabilidad interindividual observada en la farmacocinética y toxicidad del irinotecán (64).

Como el UGT1A1 es responsable, a través de la glucuronidación, de la conversión del metabolito activo del irinotecán, el SN-38, a su metabolito inactivo SN-38G, la variabilidad en la expresión del gen UGT1A1 da lugar a diferencias interindividuales en la formación de SN-38G. Consecuentemente, la presencia de siete u ocho repeticiones del dinucleótido TA en la región promotora del gen *UGT1A1* da lugar a una formación reducida de SN-38G y, por tanto, a un potencial exceso de SN-38, causando toxicidad grave, que ha sido confirmada en diversos estudios clínicos (65). Basándose en los datos existentes sobre el polimorfismo UGT1A1*28 y la toxicidad de irinotecán, la FDA ha requerido la inclusión de información sobre el genotipo *UGT1A1* en la ficha técnica del irinotecán, recomendando un ajuste de la dosis administrada según el genotipo. La variante *UGT1A1**28, con siete repeticiones del dinucleótido TA, se encuentra con una frecuencia del 26-38% en poblaciones de raza blanca, hispanos y afroamericanos, con una frecuencia menor (alrededor del 15%) en poblaciones asiáticas y mayor (alrededor del 45%) en poblaciones subsaharianas de África.

Otros genes de la familia *UGT*, tales como *UGT1A7* o *UGT1A9*, se han asociado también con toxicidad de irinotecán (66) y, naturalmente, no se puede descartar que otros genes distintos de esta fami-

lia puedan estar implicados en la respuesta terapéutica o toxicidad de irinotecán (67).

Con respecto a los enzimas UGT1A4 y UGT2B7, participan en las reacciones de glucuronidación de la lamotrigina. En efecto este fármaco es metabolizado en un 95% en el hígado mediante dichas enzimas UDP-glucuronil transferasas. Lamotrigina induce su propio metabolismo de forma modesta pero dosis dependiente. Para minimizar los efectos secundarios de este medicamento, poco frecuentes pero de gran gravedad clínica (S. de Stevens-Johnson y/o síndrome de Lyell etc.) se debe realizar un lento escalado de dosis para disminuir el efecto de autoinducción enzimática y evitar inhibidores potentes sobre UGT2B7 (Valproato) y UGT1A4 (elevadas concentraciones de Bilirrubina), que aumentan la la concentración plasmática de lamotrigina y puede ser causa de los efectos adversos (68).

1.1.3. Transportadores de fármacos

A medida que aumentó la evidencia de que el sólo metabolismo de fármacos no podía dar cuenta de toda la variabilidad en la respuesta a medicamentos, se inició la exploración de otros procesos que también pudieran ser determinantes en la variabilidad de la a respuesta de los medicamentos. Los transportadores son proteínas responsables de ayudar a atravesar a las moléculas de fármacos a través de las membranas biológicas y, por lo tanto, juegan un papel clave en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos.

No es intento fácil tratar de sistematizar el estudio de estos transportadores, si tenemos en cuenta que la estimación que se hace sobre el número de genes codificadores de los mismos es superior a 500, pero que pueden superar los 1.200. Por ello nos centraremos en los más conocidos.

Glicoproteína-P (P-gp). Es uno de los transportadores mejor caracterizado. Se considera responsable del fenómeno de resistencia a múltiples fármacos (MDR). Se trata de una proteína glicosilada con un peso molecular de 170kDa, que contiene 1280 aminoácidos formando dos mitades homólogas con seis segmentos transmembrana

hidrofóbicos y un segmento intracelular, con un sitio de enlace para el ATP. Dichas dos mitades están unidas por un polipéptido flexible de enlace.

Esta P-gp se expresa también en diversos tejidos humanos como el hígado, el riñón, el páncreas y en la barrera hemato-encefálica. De especial interés es comprobar que la P-gp se expresa funcionalmente en los enterocitos que bordean el epitelio del tracto intestinal, donde juega un importante papel, en unión a los procesos metabólicos, en la función de barrera del intestino a los medicamentos y xenobióticos en general. En el caso de los fármacos, quiere decir que la P-gp puede condicionar la biodisponibilidad de los mismos, independientemente de su naturaleza química, como ocurre, por ejemplo, en la ciclosporina A, la digoxina, la vinblastina, etc.

En el año 2000, ya se habían detectado para el gen codificador de la P-gp, o *MDR1*, o *ABCB1*, según la nomenclatura utilizada, la existencia de 15 SNP. A título de ejemplo podemos citar el polimorfismo en el exón 26, en la posición 3435 (C3435T), que constituye una mutación silente, lo que quiere significar que está afectada la expresión del gen, y concretamente los niveles de P-gp en el duodeno. Este polimorfismo origina que se encuentren pacientes con los genotipos *TT*, *CC* y *CT*, que se caracterizan por distintos niveles de expresión de la P-gp.

Como ejemplo demostrativo de la influencia del genotipo *MDR1* 3435 *TT*, lo tenemos en el caso de la administración oral de la digoxina, cuya biodisponibilidad será significativamente más alta en los individuos portadores del mismo, dado que la expresión de la Pgp en el duodeno, es muy inferior a la que corresponde a los homocigotos *CC* y heterocigotos *CT*. Ello tiene como reflejo el que para la misma dosis de digoxina, los portadores *TT* tengan una concentración plasmática un 38% más alta que los portadores *CC*. Si se tiene en cuenta, además, que la digoxina es secretada en el túbulo proximal renal, precisamente con intervención de la P-gp, los individuos con genotipo *TT* verán reducida su eliminación, lo que puede ponerles en riesgo evidente de presentar posibles efectos adversos a la digoxina, ya que por una parte se aumenta su biodisponibilidad a la vez que su eliminación se ve reducida.

Ser portador del alelo T para el polimorfismo *MDR1 3435C > T* se ha asociado a valores mayores del área de concentración bajo la curva de ciclosporina en 12 h y de concentración de ciclosporina en estado de equilibrio, en comparación con los pacientes no portadores de dicho alelo. Los resultados muestran que las diferencias genotípicas de *MDR1 3435C > T* podrían explicar parte de la variabilidad interindividual en la absorción de la ciclosporina en la población española de trasplantados cardíacos (69).

Proteínas relacionadas con la resistencia a los quimioterápicos de las células cancerosas (MRPs). Un segundo tipo de transportadores de membrana lo constituyen las denominadas proteínas relacionadas con la resistencia a los quimioterápicos de las células cancerosas (MRPs), descubiertas en las células cancerosas que presentaban resistencias que no eran atribuibles a los transportadores MDR. Son también unas glicoproteínas capaces de transportar un amplio grupo de fármacos, habiéndose caracterizado un conjunto de ellas desde la MRP1 a la MRP6, distribuidas ampliamente en el organismo humano, y predominantemente en hígado, riñón e intestino. Por esta última circunstancia, cualquier mecanismo que conlleve procesos de inhibición o inducción de los MRP puede contribuir sustancialmente a la biodisponibilidad oral de ciertos fármacos.

1.2. Biomarcadores que inciden en la farmacodinámica

La información sobre los factores genéticos que afectan el metabolismo y el transporte de fármacos excede en mucho la de los factores que inciden sobre la respuesta. La identificación de los genes y los polimorfismos implicados en los fenotipos de respuesta a fármacos es una labor más ardua, pues la búsqueda con frecuencia debe incluir no sólo las moléculas blanco del fármaco y las que están implicadas en los eventos post-receptor, sino otras vías relacionadas (14). Como la mayoría de las veces existe poca información acerca de la ruta de acción del fármaco, por lo general se requieren métodos de búsqueda de grandes porciones del genoma («whole-genome analysis»), técnicas de alto rendimiento y altísimo costo, capaces de detectar SNPs hasta en centenares de miles de segmentos a lo largo del genoma e identificar toda una gama de genes candidatos a estar asociados con la respuesta (70).

Sin embargo ciertos biomarcadores farmacodinámicos han sido bien estudiados y algunos comienzan a ser no solo útiles sino necesarios en la clínica para la optimización terapéutica de ciertos medicamentos. Revisaremos algunos ejemplos.

Vitamina K epóxido reductasa (VKOR). La warfarina y el acenocumarol inhiben esta enzima, codificada por el gen *VKORC1*, y en esa forma impide la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que dependen de la vitamina K reducida. En las dosis efectivas individuales de estos anticoagulantes inciden factores genéticos relacionados con los polimorfismos, tanto del gen *VKORC1* como del gen que codifica la enzima *CYP2C9*, cuya función es inactivar el medicamento (70). De acuerdo con la evidencia disponible, en el año 2007 la FDA le exigió al laboratorio farmacéutico que en la ficha técnica del medicamento se incluyera la recomendación a los prescriptores para que tuvieran en cuenta los genotipos *CYP2C9* y *VKORC1*, aunque no se mencionó cómo utilizar la información genética en el cálculo de las dosis. Finalmente, mediante un estudio conducido en usuarios de warfarina de diferentes grupos étnicos, recientemente se validó el algoritmo de dosificación del fármaco basado en variables demográficas, clínicas y farmacogenéticas; de hecho, ya se ha creado el sitio web (www.warfarindosing.org) para ayudar a los clínicos en el cálculo de las dosis del fármaco (71).

Receptores adrenérgicos β -2. Ya se ha establecido que las variantes alélicas Arg16Gly y Gln27Glu del gen *ADRB2*, que codifica para el receptor beta-2 adrenérgico, son marcadores farmacogenéticos. Aunque no todos los estudios concuerdan en los resultados, la mayor evidencia sugiere, por ejemplo, que el alelo Gly16 se asocia no sólo con severidad del asma, sino con poca respuesta a los broncodilatadores agonistas beta-2, en comparación con las personas portadoras del alelo nativo Arg16. De otra parte, los beta-bloqueantes son un grupo de medicamentos con excelente margen de seguridad y amplia gama de efectos terapéuticos, sobre todo en el área cardiovascular. Entre los efectos indeseables de este grupo de agentes se encuentra la dislipidemia, que incluye aumento de triglicéridos y descenso de HDL-C; este es un clásico efecto adverso de tipo farmacogenético, donde el alelo Glu27 del receptor *ADRB2* es el biomarcador del riesgo (72).

Receptor de la vitamina D (VDR). En algunos casos, medicamentos utilizados en el tratamiento de la misma enfermedad pueden tener efectos opuestos según el genotipo del paciente. Nguyen et al. (73) citan el curioso ejemplo de mujeres con osteoporosis tratadas con alendronato o raloxifeno. Las pacientes con el alelo b del gen VDR tuvieron mayor incremento de la densidad mineral ósea (DMO) que aquellas con la variante B del mismo gen; por el contrario, las pacientes tratadas con raloxifeno y portadoras del alelo b tuvieron mayor incremento de la DMO que las pacientes portadoras del alelo b. En el grupo de mujeres tratadas con ambos fármacos no hubo asociación entre el polimorfismo del gen VDR y los cambios en la DMO.

Timidilato sintetasa (TYMS). También se ha detectado la asociación de variantes en los genes que codifican dianas de fármacos anticancerosos, tales como la timidilato sintetasa (TYMS), con la toxicidad y/o eficacia terapéutica del 5-fluoruracilo.

El 5-fluoruracilo es un agente quimioterápico comúnmente utilizado en el tratamiento del cáncer colorrectal y otros tumores sólidos, con frecuencia en combinación con irinotecán u oxaliplatino. Su principal mecanismo de acción es formar un complejo ternario estable con la TYMS y 5,10-metilentetrahidrofolato, bloqueando la conversión de monofosfato de deoxiuridina (dUMP) a monofosfato de deoxitimidina (dTMP), dando lugar a una depleción de timidina en la célula con la consiguiente inhibición de la síntesis de ADN. La timidilato sintetasa es la principal diana de la 5-FU. La sobreexpresión de timidilato sintetasa se ha asociado a resistencia a 5-FU. Aunque la causa de la variación interindividual en la expresión de la TYMS no está del todo clara todavía, se ha descrito la existencia de un polimorfismo (denominado *TYMS TSER*), que consiste en una repetición en tándem de 28 pares de bases que da lugar a entre dos y nueve copias de la secuencia, siendo los alelos con dos o tres copias los más comunes. Distintos estudios han sugerido que un número incrementado de repeticiones aumenta el ARN y la expresión proteica de la timidilato sintetasa (74).

Las poblaciones de raza blanca y africanas tienen similares frecuencias de la variante *TSER*3* (tres repeticiones) de la TYMS (49-

54%), mientras que las poblaciones asiáticas tienen esta variante en mayor proporción (62-95%). La mayoría de los alelos restantes son *TSER*2* (dos repeticiones). La variante *TSER*4* se encuentra principalmente en poblaciones africanas, aunque con baja frecuencia (1-7%). La variante *TSER*5* (cinco repeticiones) se ha detectado en una población china (4%) y la variante *TSER*9* (nueve repeticiones) sólo se ha identificado en una población de Gana (1%) (5). El polimorfismo de repetición *TSER* se ha asociado con respuesta clínica en múltiples estudios, con una disminución progresiva de la supervivencia a medida que aumenta el número de repeticiones *TSER* (75).

Se han detectado otros polimorfismos de la timidilato sintetasa que también podrían estar implicados en la respuesta clínica. Adicionalmente, debería considerarse también el estatus del gen *TYMS* en el genoma tumoral, que puede ser diferente del genoma germinal, con aumento del número de copias o pérdida de la heterocigosidad (67).

Pero también hay que considerar las enzimas metabólicas ya que alrededor del 85% de 5-FU es inactivado por la Dihidropirimidina dehidrogenasa (DPYD) a dehidrofluoruracilo en el hígado. La DPYD es una enzima que presenta un polimorfismo genético con diferencias interindividuales en su actividad de hasta 20 veces. La actividad reducida de DPYD da lugar a un incremento de la semivida plasmática de 5-FU, así como de su toxicidad. En pacientes con actividad DPYD reducida, el metabolito de 5-FU, el 5-fluoro-2'-deoxiuridin-5'-monofosfato (5FdUMP), tiende a acumularse, causando efectos tóxicos potencialmente graves, tales como neutropenia, mucositis, síntomas gastrointestinales y neurológicos, y en algunos casos la muerte. Se conocen al menos 20 variantes genéticas asociadas con actividad DPYD reducida. Entre un 3 y un 5% de los individuos son portadores heterocigotos de variantes alélicas de DPYD asociadas con actividad reducida y un 0,1% son portadores homocigotos. Se ha detectado una asociación de la toxicidad causada por 5-FU con genotipo DPYD en un 17 a 57% de los pacientes. No obstante, todavía no existe suficiente evidencia sobre correlación entre genotipo DPYD y el riesgo de toxicidad por 5-FU.

Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El metotrexato (MTX) es un antagonista del folato usado de manera generalizada en la quimioterapia antineoplásica, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal o en afecciones dermatológicas. Los folatos son esenciales para la síntesis de nucleótidos purínicos y de timidilato, que a su vez son fundamentales para la síntesis de ADN y la división celular. La principal misión de los antagonistas del folato como el MTX consiste en interferir en una secuencia de reacciones que conducen a la síntesis de timidilato. En concreto el MTX inhibe entre otras la enzima dihidrofolato reductasa. Existe una gran variabilidad entre los pacientes en cuanto a la respuesta farmacológica al MTX y a su toxicidad, la cual puede ser limitante del tratamiento. Una de las causas para esta variabilidad es la aparición de polimorfismos en genes que codifican enzimas dianas del MTX.

El gen metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) regula el conjunto de folatos intracelulares para la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, mediante la conversión enzimática de 5,10-metilentetrahidrofolato (CH₂THF) a 5-metiltetrahidrofolato (CH₃THF), que es importante en la síntesis de metionina a partir de homocisteína. La actividad de esta enzima es también modulada por el metotrexato. Hasta ahora se han descrito más de una docena de polimorfismos del gen *MTHFR*, de éstos, las mutaciones *C677T* y *A1298C* se han asociado con efectos adversos graves y eficacia farmacológica alterada. El polimorfismo *C677T* produce una enzima *MTHFR* con sólo el 35% de actividad residual, esta deficiencia altera la distribución de los folatos intracelulares y potencia la acción farmacológica de fármacos como el metotrexato produciendo entre otras cosas mielosupresión grave. Este polimorfismo en la posición 677 es bastante común, siendo el 10% de las personas caucásicas homocigotas para la mutación (genotipo 677 *TT*), mientras que el 40% de la población es heterocigoto y tiene el 60% de actividad enzimática. En cuanto al polimorfismo *A1298C*, tanto el genotipo homocigoto como el heterocigoto (AC o CC) se han asociado a una actividad *MTHFR* alterada. Los individuos homocigotos para la mutación representan aproximadamente el 10% de la población (76).

La presencia de la variante 677T se ha asociado con intolerancia al metotrexato en tratamientos de leucemia, artritis reumatoide o artritis idiopática juvenil por aparición de efectos secundarios como síntomas gastrointestinales, elevación de transaminasas, vómitos, *rash* cutáneo, etc. También se ha asociado a mayor índice de recidivas en pacientes pediátricos de leucemia linfoblástica aguda tratados con MTX. Un estudio con 385 pacientes con una artritis reumatoide reveló que había 3,8 veces más riesgo de desarrollar toxicidad al MTX si se era heterocigoto 677 CT y 4,7 veces si se era homocigoto 677 TT. Se ha establecido que una estrategia de dosificación del metotrexato basada en el genotipo MTHFR es menos costosa y más efectiva que las estrategias convencionales (77). En el uso de MTX para otros procesos, como el cáncer de ovario, también se ha visto que la variante 677 T está relacionada con una mayor incidencia de efectos adversos, especialmente hematológicos (78).

El gen *ABCB1* o *MDR1* codifica, como se ha descrito anteriormente, al transportador glicoproteína-P que es importante en el transporte de fármacos y sustancias endógenas. Algunos polimorfismos genéticos que se dan en el gen *ABCB1* parece que están implicados en los mecanismos de resistencia al metotrexato. Existen numerosos polimorfismos en el gen *ABCB1*, aunque dos de ellos han acaparado hasta ahora la atención de los investigadores. La mutación *C3435T* fue la primera estudiada y se ha relacionado con niveles bajos de expresión y actividad del transportador, esta mutación aparece a menudo asociada a otra localizada en el exón 21 del gen denominada *G2677T* y que puede ser también determinante para reducir la capacidad transportadora de la glicoproteína-P. Si bien ésta parece ser la teoría más aceptada, no faltan algunos estudios que abogan por lo contrario, es decir, que la mutación produjera una activación del transporte. Estos dos polimorfismos del gen *ABCB1* son bastante frecuentes en la población española, con una frecuencia por encima del 40% en ambos casos(23,24). Un reciente estudio en niños con leucemia linfoblástica aguda ha encontrado un riesgo elevado de encefalopatía tóxica relacionado con la mutación *3435TT* de el gen *ABCB1* que codifica la citada glicoproteína-P(25). Otro estudio encontró relación entre *ABCB1* y recidivas a nivel de sistema nervioso central en la leucemia linfoblástica aguda infantil (79).

Las bombas transportadoras están adquiriendo cada vez mayor importancia en la quimioterapia anticancerosa, a medida que los polimorfismos de los genes que codifican su síntesis, así como los demás factores que afectan su funcionalidad, van siendo mejor conocidos.

1.3. Biomarcadores tumorales

Los diferentes perfiles de expresión génica de una enfermedad no sólo pueden arrojar información con respecto al curso natural de la enfermedad (por ejemplo, marcadores tumorales que indican un riesgo incrementado de metástasis) sino también usarse como blancos críticos contra los cuales dirigir «balas» farmacológicas altamente específicas. De hecho el desarrollo de marcadores genómicos relacionados con respuesta al tratamiento es uno de los escenarios más prometedores de la farmacogenómica. Algunos biomarcadores de este tipo ya han sido aprobados por la FDA en la categoría de «pruebas requeridas» (60). Expondremos solo algunos ejemplos.

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Cetuximab y erlotinib bloquean el EGFR y se usan en algunos tipos de cáncer. Mutaciones activantes del gen EGFR se asocian con respuesta a estos agentes, por lo que resultan útiles únicamente en pacientes con evidencia inmunohistoquímica de sobreexpresión del EGFR.

Receptor 2 de la familia del factor de crecimiento epidérmico (Her2/neu). En el tratamiento de cáncer de mama el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, ha resultado útil sólo en pacientes que sobreexpresan el receptor Her2/neu en su tejido tumoral. Las pacientes deben ser seleccionadas con este criterio, porque el fármaco no es efectivo en los dos tercios de pacientes que no sobreexpresan el blanco del fármaco.

Cromosoma Filadelfia. En el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda el dasatinib está indicado únicamente en el subgrupo de pacientes con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+ALL).

NUEVAS PERSPECTIVAS

Ninguna revisión de las relaciones entre genes y medicamentos está completa si no se mencionan, aunque sea en forma somera, dos novedosos mecanismos de regulación de la expresión génica, llamados a convertirse en una rica fuente de nuevos medicamentos y de interesantes descubrimientos en el campo de la farmacogenómica. En primer lugar, ahora sabemos que las exposiciones ambientales no solo pueden producir cambios en el genoma (mutaciones) y causar malformaciones y otras enfermedades, sino que pueden inducir cambios en la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN. La epigenética tiende un nuevo puente que conecta el ambiente y el genoma al explicar la expresión de genes por mecanismos que no están codificados en el ADN. Estos cambios ADN-independientes, debidos a metilación de ADN, modificación de histonas en la cromatina y microRNAs (miRNAs), desempeñan un papel fundamental en los patrones de expresión génica durante el desarrollo y diferenciación normales, pero también juegan su papel en una variedad de respuestas biológicas y en el desarrollo de muchas enfermedades, notablemente del cáncer donde, por ejemplo, es común encontrar hipermetilación en la región del promotor de genes supresores de tumores, asociada con la pérdida de la capacidad de expresión del gen. De otra parte, muchos genes que codifican enzimas, transportadores, receptores, segundos y terceros mensajeros involucrados con el destino o la acción de fármacos están bajo control epigenético. La farmacoepigénica es un nuevo campo de la ciencia que empieza a encontrar explicaciones a respuestas farmacológicas no explicadas por la farmacogenómica (95,96).

El segundo mecanismo tiene que ver con un grupo de receptores nucleares que empiezan a ser reconocidos como reguladores de la transcripción, porque se unen a sitios específicos del genoma y controlan la expresión de una gran cantidad de genes. Entre los reguladores de este tipo mejor caracterizados se encuentran el «pregnane X receptor» (PXP), los «retinoid-related orphan receptors» (RORs), el «constitutive androstane receptor» (CAR), los «liver X receptors» (LXRs), los «peroxisome proliferator-activated receptors» (PPARs) y el «vitamin D receptor» (VDR). La expresión de genes que codifican enzimas y transportadores de fármacos es coordinada por una compleja red de estos factores, que actúan como sensores de xenobióticos potencialmente tóxicos y envían señales para su eliminación. Aunque todavía no están suficientemente estudiados, se acepta que los polimorfismos genéticos de estos receptores nucleares pueden influir en su actividad reguladora, en su potencial de inducir o inhibir enzimas y transportadores y en la severidad de ciertas interacciones farmacológicas (97).

IMPACTO CLÍNICO

El camino a recorrer para que un marcador farmacogenómico llegue a ser validado y adoptado en la práctica médica es largo y tortuoso. Se debe demostrar primero que el polimorfismo se asocia con un rasgo y se refleja en un fenotipo, es decir, que existe asociación genotipo-fenotipo y tiene valor predictivo real de la respuesta farmacológica. Enseguida se debe confirmar, mediante ensayos clínicos controlados y estudios de costo-efectividad, que la genotipificación prospectiva es clínicamente relevante y aporta en forma significativa a la toma de decisiones terapéuticas. Por último, es necesario demostrar que los hallazgos en un grupo étnico pueden ser extrapolados a otro grupo étnico, porque si el verdadero beneficio de una prueba farmacogenética está en encontrar oportunamente los pacientes que se salen de la media y responden a dosis inusualmente altas o bajas, el impacto en cada grupo étnico dependerá de la prevalencia de los polimorfismos responsables de dicha respuesta, es decir, del porcentaje de personas que se beneficiarían de la prueba. Un estudio reciente en 5,052 usuarios de warfarina con INR entre 2 y 3 validó un algoritmo de dosificación basado en variables demográficas, clínicas y farmacogenéticas al confirmar que, si bien el algoritmo no es mejor que los esquemas convencionales de dosificación de warfarina en 54% de las personas que responden adecuadamente a las llamadas dosis usuales, sí tiene valor predictivo para detectar a 46% de los pacientes que requieren dosis mayores o menores que las medias, por ser portadores de genotipos inusuales (71). Los resultados de este estudio, sin embargo, podrían no ser extrapolables a grupos étnicos cuyos polimorfismos genéticos sean diferentes a los incluidos en la muestra estudiada.

Una vez cumplidos estos requisitos es frecuente encontrar grandes dificultades para la incorporación de la prueba en la práctica clínica y que ocupe el lugar que se merece para decidir a priori el medicamento o la dosis a prescribir. Varias pueden ser las razones por las cuales la utilización clínica de la información farmacogenómica ha sido mínima hasta ahora. Sin ignorar la resistencia del prescriptor para abandonar la estrategia de «ensayo y error» y su inseguridad para elegir fármacos o ajustar dosis con base en el perfil genético del paciente, es preciso admitir que una gran cantidad de medicamentos con margen de seguridad amplio tienen efectos fácilmente detectables mediante examen físico o pruebas complementarias sencillas y que, ante un efecto indeseable o fallo terapéutico, en muchos casos existe la opción de recurrir a medicamentos alternativos, sin mayores secuelas para el paciente; en tales circunstancias las pruebas farmacogenéticas son realmente inocuas. Por otro lado, muchos fármacos poseen vías de transporte o metabólicas paralelas y un transportador o una enzima funcional pueden compensar la proteína deficiente. Finalmente, una variante alélica con un impacto funcional comprobado puede no tener efectos clínicos manifiestos, o hacerlo sólo bajo ciertas circunstancias, porque factores medio ambientales, la comorbilidad del paciente y las interacciones farmacológicas pueden modificar el valor predictivo de muchos biomarcadores farmacogenómicos. No se debe perder de vista que las respuestas farmacológicas son fruto de una serie de variables genéticas y ambientales que interaccionan de manera compleja y que la información farmacogenómica puede ser sólo un elemento de juicio más para predecir una respuesta (80).

Los siguientes son algunos ejemplos donde la información farmacogenómica es potencialmente útil para la toma de decisiones terapéuticas:

Oncología. Tal vez en ningún otro campo de la medicina se ha necesitado con tanta urgencia el descubrimiento de nuevos agentes con mayor selectividad de acción y el desarrollo de protocolos de tratamiento con mayor poder predictivo como en la quimioterapia del cáncer. Los costos del tratamiento, el uso de fármacos citotóxicos con estrecho margen terapéutico, la gran variabilidad individual en

la tolerabilidad de los pacientes y en la respuesta al tratamiento, las secuelas devastadoras de los fracasos terapéuticos, etc, han hecho del manejo del cáncer un terreno propicio para beneficiarse del descubrimiento de marcadores farmacogenómicos (82).

Los dos escenarios de la farmacogenómica, la genotipificación del paciente y la genotipificación del tumor, se perfilan como poderosos instrumentos que contribuirán a eliminar muchas de las incertidumbres y fracasos de la estrategia anticancerosa tradicional. En el primer caso, ya se han puesto de ejemplo las potenciales consecuencias clínicas del fenotipo metabolizador del paciente, en lo que respecta a tamoxifeno y tioureas. Por otro lado, la caracterización farmacogenómica de muchos tipos de cáncer ha hecho posible el desarrollo de una nueva generación de agentes capaces de dirigirse en forma altamente selectiva contra moléculas críticas del proceso neoplásico y ha posibilitado la estratificación de los pacientes con base en la genética del tumor, mejorando significativamente la relación riesgo/beneficio del manejo de muchos tipos de cáncer; tal es el caso de trastuzumab, cetuximab y dasatinib, ya mencionados.

Esta identificación de marcadores genéticos de susceptibilidad al tratamiento ha exigido incluso reformular la estrategia de investigación de nuevos medicamentos anticancerosos, pues con frecuencia no se puede extrapolar la respuesta de células tumorales a partir del genotipo hecho sobre células normales (casi siempre linfocitos) del paciente, debido a la presencia de aberraciones cromosómicas y aneuploidías (número variable de cromosomas) en células neoplásicas, en cuyo caso tales células podrían responder en forma diferente a como lo hacen células normales (83).

En síntesis, el estado actual de información farmacogenética comienza a ser suficientemente importante como para considerar las diferencias del perfil genético constitucional del paciente y también del tumor responsable de su enfermedad a tratar

Infección por VIH. El SIDA es un proceso crónico que requiere en la actualidad tratamiento de por vida, con complejas combinaciones de medicamentos potentes y de estrecho margen de seguridad. Es de esperar entonces que la farmacogenómica juegue aquí

un papel importante, aunque muchos descubrimientos están todavía en fase de investigación y es necesario vencer numerosos obstáculos antes de que tengan aplicabilidad clínica. La variabilidad interindividual en los resultados del tratamiento antirretroviral es consecuencia de una multitud de factores del huésped y del virus, aunque el gran progreso en la farmacogenómica del VIH ha ocurrido en el estudio y aplicación de las bases genéticas de la susceptibilidad o resistencia del virus a los agentes antirretrovirales (84),

Hasta ahora sólo unos pocos polimorfismos genéticos del paciente están claramente asociados con respuestas indeseables a los antirretrovirales. Estos son algunos ejemplos (85-88):

Hipersensibilidad: El abacavir es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, de amplio uso en el tratamiento de la enfermedad. Entre 3% y 6% de los usuarios puede provocar una reacción de hipersensibilidad potencialmente letal, que contraindica el uso subsiguiente del medicamento. Esta reacción se asocia con el alelo *HLA-B*5701* del correspondiente gen del complejo mayor de histocompatibilidad. La genotipificación *HLA-B*5701* es recomendada por las autoridades sanitarias como prueba previa a la prescripción por primera vez o al reinicio del fármaco. Como tamizaje pretratamiento en caucásicos e hispanos es costo-efectivo; en poblaciones orientales y negras, donde la prevalencia del alelo *HLA-B*5701* es menor, aún no se ha definido la relevancia clínica del estudio.

Alteraciones lipídicas: Se hallan comprometidos cinco genes que influyen en los niveles séricos de lípidos, con variantes de *APOE* y *APOC3* como principales factores de riesgo de dislipidemia (sobre todo hipertrigliceridemia) asociada con antirretrovirales, en particular con el ritonavir. Se estima que si se implementara la estrategia de seleccionar el tratamiento antirretroviral de acuerdo con el genotipo podría reducirse en 30% el número de personas que desarrollan hipertrigliceridemia.

Alteraciones mitocondriales: Los trastornos metabólicos de la toxicidad mitocondrial provocada por agentes antirretrovirales, en particular los nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, se atribuyen a la inhibición de la transcripción de genes que codifican

enzimas de la fosforilación oxidativa, debido a la acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial (mtDNA); aún no se ha descrito el genotipo de riesgo para esta toxicidad.

Hiperbilirrubinemia: Es un efecto adverso de indinavir (IDV) y atazanavir (ATV), asociado con alelos defectuosos del gen del transportador de la bilirrubina no conjugada al interior de la célula (gen *SLCO1B1*) y del gen de la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (*UGT1A1*), la enzima encargada de conjugar la bilirrubina. Las frecuencias de estos alelos varían entre los grupos étnicos, razón por la cual la ictericia por IDV y ATV es más frecuente en negros y muy rara en orientales.

Neurotoxicidad: La efectividad y toxicidad del efavirenz depende críticamente de la actividad de la enzima CYP2B6, encargada de su degradación; a concentraciones séricas bajas (<1 mg/l) se asocia con resistencia y falla terapéutica, y a concentraciones altas (>4 mg/l) con riesgo incrementado de trastornos del SNC.

Inmunología de trasplantes. Algunos polimorfismos genéticos dividen la población en individuos con alta, media o baja capacidad de producción de mediadores de respuesta inmune, y ciertos fenotipos de «alta inmunidad» se asocian con predisposición al rechazo de órganos trasplantados. Además, los fármacos inmunosupresores tienen margen de seguridad estrecho, de modo que la subdosis se asocia con rechazo del órgano trasplantado y la sobredosis con inmunosupresión; en estos casos la farmacogenética podría contribuir a la selección del fármaco y las dosis sobre una base más individualizada, con mayor probabilidad de éxito. Los siguientes son algunos ejemplos de agentes inmunosupresores sobre los cuales hay evidencia de que ciertos polimorfismos genéticos influyen sobre los resultados del tratamiento (89,90).

Ácido micofenólico: es un inhibidor de la enzima inosin monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), de mucha importancia en la proliferación y funciones de linfocitos B y T. Este agente es muy vulnerable al impacto de las variantes genéticas que codifican transportadores, enzimas y receptores involucrados en su absorción, transporte, metabolismo y mecanismo de acción; pocas veces un mismo fármaco está sujeto a tanta variedad de genes altamente polimórficos, con

actividad aumentada, normal, deficiente o nula. Sin embargo, todavía no hay consenso acerca de la relevancia clínica de la farmacogenética del ácido micofenólico, y bien podría ser este un buen ejemplo de interacciones complejas de fármaco-genes, donde las consecuencias fenotípicas de algunos polimorfismos pudieran ser contrarrestadas por otros polimorfismos. Esta es una de las razones por las cuales los análisis haplotípicos (toma en cuenta el efecto combinado de varios alelos) aumentan la probabilidad de detectar biomarcadores farmacogenómicos potencialmente útiles en la práctica clínica.

Inhibidores de calcineurina: La ciclosporina y el tacrolimus impiden la activación de las células T. Aunque la relevancia clínica de la farmacogenética de estos agentes no ha sido establecida en forma concluyente, ya se conocen algunos hechos. Por ejemplo, el fenotipo alto productor de TGF- α 1 (factor- α 1 de crecimiento transformante) se asocia con incremento en el riesgo de nefrotoxicidad severa por ciclosporina en personas con trasplante cardíaco. También se halló fuerte asociación entre genotipo deficiente del transportador glicoproteína-P del donante y nefrotoxicidad por ciclosporina en el recipiente. En forma similar, algunos estudios han encontrado que en el trasplante de hígado tanto el genotipo metabolizador del recipiente como el del donante afectan la farmacocinética del tacrolimus; en efecto, los pacientes que reciben hígados de donantes con el genotipo CYP3A5 nativo (no mutado) requieren mayores dosis para alcanzar niveles sanguíneos terapéuticos de tacrolimus, que los pacientes recipientes de hígados de donantes con genotipo metabolizador deficiente, aunque el genotipo del recipiente influye más que el genotipo del donante.

Azatioprina: Actúa como antimetabolito e inhibe la síntesis de purinas. Como ya se dijo es degradada por la tiopurina metil-transferasa (TPMT), una enzima polimórfica que divide a la población en metabolizadores rápidos, intermedios y lentos, con consecuencias en términos de efectividad y seguridad: a dosis útiles y bien toleradas por los metabolizadores rápidos, los metabolizadores lentos tienen mayor riesgo de mielotoxicidad y de sobre-inmunosupresión. La FDA recomienda la genotipificación TPMT en pacientes candidatos a tratamiento con azatioprina.

Varios. Pueden citarse muchos otros ejemplos donde la farmacogenética ofrece una herramienta potencialmente útil en la toma de decisiones médicas, con fármacos que se caracterizan por tener eficacia y toxicidad impredecibles, por sus grandes variaciones individuales relacionadas con las dosis efectivas, o por poseer tiempos de latencia terapéutica prolongados. Este es el caso de los antiepilépticos, los antidepresivos, los antipsicóticos y los colinérgicos útiles en la enfermedad de Alzheimer (rivastigmina, donepezilo, etc) (91), cuyas variaciones farmacogenéticas parecen ser importantes en la determinación de su eficacia, tolerabilidad y seguridad, aunque ha sido difícil precisar algunos casos. Igualmente es deseable la identificación prospectiva de los pacientes que tolerarán y responderán a fármacos como los medicamentos antifactor de necrosis tumoral- α (etanercept, infliximab, adalimumab), que son costosos, actúan tardíamente y sólo cerca de 60% de los pacientes responde a ellos (92).

A modo de conclusión podemos decir que la promesa de la farmacogenética de convertirse en un instrumento que contribuya a identificar «el fármaco adecuado, a las dosis adecuadas, en el individuo adecuado» únicamente se irá logrando a medida que se comprenda de qué manera las variaciones genómicas se traducen en variaciones en las respuestas a medicamentos, y éstas, a su vez, tengan impacto clínico, en el sentido que tienen el potencial de mejorar la relación de seguridad/eficacia de un fármaco (81).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalow, W, "Familial incidence of low pseudocholinesterase level", Lancet 1956; 211, 576.
2. Hughes HB, Biehl JP, Jones AP, Schmidt LH: Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis, Am Rev Tuberc 1954; 70, 266.
3. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. Br Med J 1960; 2: 485-491.
4. Relling MV, Giacomini KM. Pharmacogenetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11^a ed. McGraw-Hill; 2006. 93-115.
5. Peters EJ, McLeod HL. Ability of whole-genome SNP arrays to capture 'must have' pharmacogenomic variants Pharmacogenomics. 2008; 9: 1573-7.
6. Palmer LJ, Cardon LR. Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. Lancet 2005; 366: 1223-34.
7. Altman RB, Klein TE. Challenges for biomedical informatics and pharmacogenomics. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2002; 42: 113-33.
8. Holmes MV, Shah T, Vickery C, Smeeth L, Hingorani AD, Casas JP. Fulfilling the promise of personalized medicine? Systematic review and field synopsis of pharmacogenetic studies. PLoS One 2009; 4(12): e7960.
9. Kalow W. Pharmacogenetics in biological perspective. Pharmacological Rev. 1997; 49: 369-80.
10. González FJ, Nebert DW. Evolution of the P450 gene superfamily: ani-

mal-plant «warfare», molecular drive and human genetic differences in drug oxidation. *Trends Genet* 1990; 6: 182-6.

11. González FJ, Tukey RH. Drug metabolism. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (eds). *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11^a ed. McGraw-Hill; 2006; p. 71-91.
12. Whitlock JP. Induction of cytochrome P4501A1. *Annu Rev Pharm Toxicol* 1999; 39: 103-25.
13. Michalelets EL. Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112.
14. Bhathena A, Spear BB. Pharmacogenetics: improving drug and dose selection. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8: 639-46.
15. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093-108.
16. Brosen K. Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 Suppl 1: 20-25.
17. Kalow W and Tang, BK. Caffeine as a metabolic probe: exploration of the enzyme-inducing effect of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49 44-48.
18. Smith TJ, Guo, Z, Guengerich, FP and Yang, CS. Metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) by human cytochrome P450 1A2 and its inhibition by phenethyl isothiocyanate. *Carcinogenesis* 1996; 17: 809-813.
19. Shou M, Korzekwa, KR, Brooks, EN, Krausz, KW, Gonzalez, FJ and Gelboin, HV. Role of human hepatic cytochrome P450 1A2 and 3A4 in the metabolic activation of estrone. *Carcinogenesis* 1997; 18: 207-214.
20. Roberts-Thomson SJ, McManus, ME, Tukey, RH, Gonzalez, FJ and Holder, GMMetabolism of polycyclic aza-aromatic carcinogens catalyzed by four expressed human cytochromes P450. *Cancer Res* 1995; 55: 1052-1059.
21. Michnovicz JJ and Bradlow, HL. Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 947-949.

22. Michnovicz JJ and Bradlow, HL. Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr Cancer* 1991; 16: 59-66.
23. Sachse C, Bhambra, U, Smith, G, Lightfoot, TJ, Barrett, JH, Scollay, J, Garner, RC, Boobis, AR, Wolf, CR and Gooderham, NJ. Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 68-76.
24. Bourrie M, Meunier, V, Berger, Y and Fabre, G. Cytochrome P450 isoform inhibitors as a tool for the investigation of metabolic reactions catalyzed by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277: 321-332.
25. Brosen K. Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 393-396.
26. Wang B, Zhou SF. Synthetic and natural compounds that interact with human cytochrome P450 1A2 and implications in drug development. *Curr Med Chem* 2009; 16(31): 4066-218.
27. Agundez JA, Gallardo, L, Martinez, C, Gervasini, G and Benitez, J. Modulation of CYP1A2 enzyme activity by indoleamines: inhibition by serotonin and tryptamine. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 251-258.
28. Sellers EM, Kaplan, HL and Tyndale, RF. Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 35-43.
29. Lorient MA, Rebuissou, S, Oscarson, M, Cenee, S, Miyamoto, M, Ariyoshi, N, Kamataki, T, Hemon, D, Beaune, P and Stucker, I. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2A6 in a case-control study on lung cancer in a French population. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 39-44.
30. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093-108.
31. Wang JS, Neuvonen, M, Wen, X, Backman, JT and Neuvonen, PJ. Gemfibrozil inhibits CYP2C8-mediated cerivastatin metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1352-1356.
32. Niemi M, Backman, JT, Granfors, M, Laitila, J, Neuvonen, M and Neuvo-

- nen, PJ. Gemfibrozil considerably increases the plasma concentrations of rosiglitazone. *Diabetologia* 2003; 46: 1319-1323.
33. Gervasini G, Carrillo JA, Benítez J. Importancia del citocromo p-450 en terapéutica farmacológica. Monografía no. 14. En: Citocromo P-450. Eds: Cascales M, Gómez-Lechón MJ, Madrid: Instituto de España, Real Academia de Farmacia; 2004: 387-418.
 34. Hanatani T, Fukuda, T, Onishi, S, Funae, Y and Azuma, J. No major difference in inhibitory susceptibility between CYP2C9.1 and CYP2C9.3. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 233-235.
 35. Linder MW, Looney, S, Adams, JE, 3rd, Johnson, N, Antonino-Green, D, Lacefield, N, Bukaveckas, BL and Valdes, R, Jr. Warfarin dose adjustments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14: 227-232.
 36. Kidd RS, Curry, TB, Gallagher, S, Edeki, T, Blaisdell, J and Goldstein, JA. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 803-808.
 37. Aithal GP, Day, CP, Leathart, JB and Daly, AK. Relationship of polymorphism in CYP2C9 to genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatitis. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 511-518.
 38. Thi L, Shaw D, Bird J. Warfarin potentiation: a review of the "FAB-4" significant drug interactions *Consult Pharm* 2009; 24: 227-30.
 39. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005 23; 165: 1095-106.
 40. Miners JO, Foenander, T, Wanwimolruk, S, Gallus, AS and Birkett, DJ. Interaction of sulphinpyrazone with warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 22: 327-331.
 41. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006; 44: 297-302.
 42. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093-108.
 43. Kita T, Sakaeda T, Aoyama N, Sakai T, Kawahara Y, Kasuga M, Okumura K. Optimal dose of omeprazole for CYP2C19 extensive metabolizers

in anti-*Helicobacter pylori* therapy: pharmacokinetic considerations. *Biol Pharm Bull.* 2002; Jul; 25(7): 923-7.

44. Steinhubl SR. Genotyping, clopidogrel metabolism, and the search for the therapeutic window of thienopyridines. *Circulation* 2010; Feb 2;121(4): 481-3.
45. Isaza CA, Henao J, López AM, Cacabelos R. Isolation, sequence and genotyping of the drug metabolizer CYP2D6 gene in the Colombian population. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2000; 22: 695-705.
46. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48(11): 689-723.
47. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48(12): 761-804.
48. Lozano Ortiz R, Marín Lacasa R, Andrés Arribas I, Pascual García A, San Juan Garuz P, Pardo Laseca C. Utilización de la prolactina como biomarcador en los tratamientos con risperidona parenteral. 52 Congreso Nacional de la SEFH. 2007 Tenerife.
49. Ferriols Lisart R; Ochoa Aranda E; Nebot García J; Ferrer Magdalena T; Alós Almiñana M; Influencia del genotipo CYP2D6 en la farmacocinética del tamoxifeno en mujeres con cancer de mama hormonodependiente. *Farm Hosp* 2009; 33 (Septiembre) 156.
50. Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997; 77: 517-544.
51. Nakamura K, Iwahashi K, Ameno K, Sekine Y, Suzuki K, Minabe Y, Mori, N. CYP2E1 and clinical features in alcoholics. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 86-89.
52. Lucas D, Ferrara R, Gonzales E, Albore, A, Manno M and Berthou F. Cytochrome CYP2E1 phenotyping and genotyping in the evaluation of health risks from exposure to polluted environments. *Toxicol Lett* 2001; 124: 71-81.
53. Hashizume T, Imaoka S, Mise M, Terauchi Y, Fujii, T, Miyazaki H, Kamataki T Funae Y. Involvement of CYP2J2 and CYP4F12 in the metabolism of ebastine in human intestinal microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 298-304.
54. Zeldin DC. Epoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism. *J Biol Chem* 2001; 276: 36059-36062.

55. Hu ZY, Zhao YS. Sex-dependent differences in CYP3A activity as assessed by midazolam disposition in humans: a meta-analysis. *Drug Metab Dispos.* 2010 Feb 17. [Epub ahead of print].
56. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Calcineurin Inhibitors: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(3): 141-75.
57. Lozano Ortiz R, Riba Heredia V, Perálvarez Cubillo C, Andrés Arribas I, Torrellas Moreno D. Estudio del índice urinario testosterona/creatinina como biomarcador en los tratamientos con metadona y su aplicación al análisis poblacional farmacogenético. *Farm Hosp* 2009; 33 (Septiembre) 157.
58. Tsai WC, Tsai, LM and Chen, JH. Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsade de pointes. *J Formos Med Assoc* 1997; 96: 144-146.
59. Zhang JE, Jorgensen AL, Alfirevic A, Williamson PR, Toh CH, Park BK, Pirmohamed M. Effects of CYP4F2 genetic polymorphisms and haplotypes on clinical outcomes in patients initiated on warfarin therapy. *Pharmacogenet Genomics.* 2009 Oct; 19(10): 781-9.
60. Isaza C, Sepúlveda-Arias J C, Henao J. La farmacogenómica en medicina. *Colomb. Med.* [serial on the Internet]. 2009 Sep [cited 2010 Feb 28]; 40(3): 327-346. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342009000300010&lng=en.
61. Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 269-96.
62. Isaza C, Henao J, López AM, Cacabelos R. Allelic variants of the thio-purine methyltransferase (TPMT) gene in the Colombian population. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2003; 25: 423-9.
63. Van den Akker-van Marle ME, Gurwitz D, Detmar SB, Enzing CM, Hopkins MM, Gutiérrez de Mesa E, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. *Pharmacogenomics.* 2006; 7: 783-92.
64. Iyer L, Das S, Janisch L, Wen M, Ramírez J, Karrison T, Fleming GF, Vokes EE, Schilsky RL, Ratain MJ. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics J* 2002; 2:43-7.

65. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, Chen PX, Das S, Kocherginsky M, Karrison T, Janisch L, Ramírez J, Rudin CM, Vokes EE, Ratain MJ. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1382-8.
66. Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, Andria ML, Hill T, Gold P, Rogatko A, Wang H, Blanchard RL. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/ irinotecan. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1226-36.
67. Marsh S, Phillips MS. Integrating pharmacogenomics into oncology clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 73-80.
68. Lozano Ortiz R; Pascual García A; Santacruz Abión MJ; De Miguel Gimeno S; Vázquez Rodríguez D. Influencia de la inhibición e inducción de la UDP-glucuronil transferasa (UGT) en la farmacocinética de lamotrigina. *Farm Hosp* 2009; 33 (Septiembre) 163.
69. Isla Tejera B, Aumente Rubio MD, Martínez-Moreno J, Reyes Malia M, Arizón JM, Suárez García A. Análisis farmacogenético de la cinética de absorción de ciclosporina en una población española de pacientes trasplantados cardíacos *Farm Hosp*. 2009; 33(06): 324-9.
70. McDonald M G., Rieder MJ, Nakano M. Hsia C K. Rettie A E. CYP4F2 Is a Vitamin K1 Oxidase: An Explanation for Altered Warfarin Dose in Carriers of the V433M Variant. *Mol. Pharmacol* 2009; 75(6): 1337-346.
71. International Warfarin Pharmacogenetics Consortium, Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009; 360: 753-64.
72. Isaza CA, Henao J, Sánchez JC, Porras GL, Cardona J, Bedoya G. Beta-2-adrenergic receptor polymorphisms and changes in lipids induced by metoprolol. *Pharmacology*. 2007; 80: 279-85.
73. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Pharmacogenetics of osteoporosis and the prospect of individualized prognosis and individualized therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008; 15: 481-8.
74. Marsh S. Thymidylate synthase pharmacogenetics. *Invest New Drugs* 2005; 533-7.

75. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoue F, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluoruracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5880-8.
76. Ranganathan P, Eisen S, Yokoyama WM, McLeod HL. Will pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity and efficacy in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 4-9.
77. Kim SK, Jun JB, El-Sohemy A, Bae SC. Costeffectiveness analysis of MTHFR polymorphism screening by polymerase chain reaction in Korean patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol* 2006; 33: 1266-74.
78. Toffoli G, Russo A, Innocenti F, Corona G, Tumolo S, Sartor F, Mini E, Boiocchi M. Effect of methyle netetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2003; 103: 294-9.
79. Stanulla M, Schäffeler E, Arens S, Rathmann A, Schrauder A, Welte K, Eichelbaum M, Zanger UM, Schrappe M, Schwab M. GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2005; 81: 39-44.
80. Dempfle A, Scherag A, Hein R, Beckmann L, Chang-Claude J, Schäfer H. Gene-environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. *Eur J Hum Genet*. 2008; 16: 1164-72.
81. Zhou SF, Di YM, Chan E, Du YM, Chow VD, Xue CC, et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab*. 2008; 9: 738-84.
82. Nishiyama M, Eguchi H. Recent advances in cancer chemotherapy: current strategies, pharmacokinetics, and pharmacogenomics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 61: 367-68.
83. Cheng Q, Yang W, Raimondi SC, Pui CH, Relling MV, Evans WE. Karyotypic abnormalities create discordance of germline genotype and cancer cell phenotypes. *Nat Genet*. 2005; 37: 878-82.
84. Telenti A, Zanger UM. Pharmacogenetics of anti-HIV drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48: 227-56.

85. Tozzi V, Libertone R, Liuzzi G. HIV pharmacogenetics in clinical practice: recent achievements and future challenges. *Curr HIV Res.* 2008; 6: 544-54.
86. Mahungu TW, Johnson MA, Owen A, Back DJ. The impact of pharmacogenetics on HIV therapy. *Int J STD AIDS.* 2009; 20: 145-51.
87. Tozzi V, Libertone R, Liuzzi G. HIV pharmacogenetics in clinical practice: recent achievements and future challenges. *Curr HIV Res.* 2008; 6: 544-54.
88. Roca B. Pharmacogenomics of antiretrovirals. *Med Clin (Barc).* 2009; 132: 268-71.
89. de Jonge H, Kuypers DR. Pharmacogenetics in solid organ transplantation: current status and future directions. *Transplant Rev.* 2008; 22: 6-20.
90. Girnita DM, Burckart G, Zeevi A. Effect of cytokine and pharmacogenomic genetic polymorphisms in transplantation. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20: 614-25.
91. Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol.* 2008; 448: 213-357.
92. Ranganathan P. An update on pharmacogenomics in rheumatoid arthritis with a focus on TNF-blocking agents. *Curr Opin Mol Ther.* 2008; 10: 562-7.
93. Ryan TP, Stevens JL, Thomas CE. Strategic applications of toxicogenomics in early drug discovery. *Curr Opin Pharmacol.* 2008; 8: 654-60.
94. Ozdemir V, Graham JE, Godard B. Race as a variable in pharmacogenomics science: from empirical ethics to publication standards. *Pharmacogenet Genomics.* 2008; 18: 837-41.
95. Gomez A, Ingelman-Sundberg M. Pharmacoeugenetics: its role in interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85: 426-30.
96. Peedicayil J. Pharmacoeugenetics and pharmacoeugenomics. *Pharmacogenomics.* 2008; 9: 1785-6.
97. Wada T, Kang HS, Jetten AM, Xie W. The emerging role of nuclear receptor RORalpha and its crosstalk with LXR in xeno- and endobiotic gene regulation. *Exp Biol Med.* 2008; 233: 1191-201.

Discurso de Contestación

Excmo. Sr. Dr. D. Manuel José López Pérez

Paraninfo, 23 de marzo de 2010

Bienvenido Dr. D. Ignacio Andrés Arribas a esta Academia de Farmacia “Reino de Aragón”, el académico número 5. Con su entrada vamos completando los primeros académicos numerarios de la misma, haciendo poco a poco su historia.

Esta Academia es un lugar de encuentro de un grupo representativo de la investigación, la profesión y la docencia más especializada en las ciencias farmacéuticas y afines aragonesas. El Dr. Andrés representa esta Farmacia hospitalaria, la más vinculada a la profesión clínica. Además es el primer puente personal entre las Academias de Farmacia y Medicina de Aragón, como corresponde a su perfil profesional, y el tema de su presentación muestra también el puente de conocimiento más moderno y actual entre la moderna Medicina y la Farmacia; la Farmacogenómica y la Farmacogenética. Un puente entre la Medicina y la Farmacia personalizada, posible gracias al nuevo conocimiento genómico de este siglo XXI.

La Farmacogenómica abre nuevas puertas, ya abiertas, para la investigación de nuevos fármacos, de las respuestas diversas a fármacos y de una Terapéutica más racional y efectiva.

El mejor tema posible para un farmacéutico clínico académico. Enhorabuena, Dr. Andrés, por su exposición y su carrera profesional. Pero déjeme acabar diciéndole que le esperamos con la expectativa de que su trabajo para esta Academia sea una buena manera de estar al servicio de la Farmacia aragonesa y en definitiva de su sociedad. Hay mucho trabajo que hacer y muchas puertas que abrir.

Para esto le convocamos con ilusión y con esperanza. Gracias por aceptar nuestra invitación y bienvenido.

Dr. Manuel José López Pérez

Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”