

Farmacogenética: nuevas perspectivas terapéuticas

Las diferencias fenotípicas entre los distintos individuos pueden deberse tanto a cambios genéticos codificados en el ADN como a influencias ambientales. Las diferencias permanentes entre los individuos se deben a las variaciones en la secuencia de nucleótidos en sus genomas. Ello puede traducirse en una enfermedad que constituye la manifestación más obvia y, a menudo, extrema del cambio genético, que destaca sobre un trasfondo de variabilidad genética completamente normal. La individualidad química es consecuencia de la amplia diversidad genética, es decir, la variación interindividual de la secuencia del ADN. Además, el gen que codifica una proteína concreta puede existir en diferentes formas en los distintos individuos normales.

Las proteínas que se sintetizan en cada célula del cuerpo incluyen enzimas y componentes estructurales que generan todos los procesos metabólicos y de desarrollo del organismo. La relación fundamental entre genes y proteínas es que la secuencia codificadora de bases en el ADN de un determinado gen especifica la secuencia de aminoácidos en la cadena polipeptídica correspondiente. Si se produce un cambio de nucleótidos o una mutación en un gen puede determinar la formación de una proteína variante; ésta puede tener alteradas sus propiedades como consecuencia del cambio estructural. Sin embargo, otras modificaciones del ADN pueden no producir un efecto fenotípico, ya sea porque el cambio no altere la secuencia de aminoácidos primaria de un polipéptido o porque la modificación en la secuencia de aminoácidos codificada ocurra en una región no importante del polipéptido. Por ello, no todas las proteínas variantes tienen consecuencias clínicas. Por el contrario, muchas proteínas existen normalmente en una o más formas relativamente comunes, distintas por su origen genético y diferentes en cuanto a su estructura. Esta situación se conoce como polimorfismo. Actualmente, se tiene un gran conocimiento sobre la importancia del polimorfismo genético en la determinación de la susceptibilidad personal a desarrollar diversas enfermedades, así como en el grado de eficacia y tolerancia de los medicamentos utilizados en distintos procesos patológicos. Así, es conocida la respuesta variable a ciertos fármacos, como los bloqueadores beta y los antidepresivos.

Una consecuencia importante de las variaciones genéticas y polimorfismos es el grado considerable de diversidad individual que existe entre los miembros de una población, que se traduce en la propia formación de enzimas y otros productos génicos.

Puesto que los productos de muchas de las vías metabólicas codificadas interactúan, puede concluirse que cada individuo posee una constitución química genéticamente determinada y única; por tanto, responde de forma peculiar a las influencias ambientales, dietarias y farmacológicas. Por ello, en la actuación terapéutica frente a un proceso patológico, es una observación común la variabilidad individual de la respuesta. Esta variabilidad depende de las características genéticas del paciente, modulada por factores fisiológicos, patológicos y ambientales.

La característica genética que condiciona la respuesta a los fármacos es la base de la farmacogenética. Se trata, por tanto, de un área especial de la bioquímica genética, que estudia la variación de la respuesta a fármacos y la contribución de la genética en dicha variación. Por ejemplo, la influencia de los barbitúricos en el desencadenamiento de los ataques de porfiria en personas que presentan el gen de la porfiria intermitente aguda. Otro ejemplo de gran interés sanitario es la influencia del alcohol consumido por mujeres embarazadas en la incidencia de la embriopatía.

Un polimorfismo que tiene gran interés clínico es el polimorfismo de acetilación, descubierto por primera vez durante el tratamiento de la tuberculosis con isoniacida. Su administración demostró que la tasa de desaparición del fármaco en el plasma presentaba una distribución bimodal en la población, lo que permitía identificar a las personas como acetiladoras rápidas o lentas. Los acetiladores lentos son homocigotos para un gen recesivo, y los rápidos son homocigotos o heterocigotos normales. Los fenotipos de inactivación rápida y lenta se deben a dos alelos principales de la enzima arilamin-N-acetiltransferasa hepática, que es el producto de un gen que se encuentra en el cromosoma 8. Los acetiladores lentos poseen una reducción notable de la concentración de enzima en el hígado en las personas con el rasgo de acetilación rápida de la isoniacida transmitido genéticamente.

El tratamiento habitual con este fármaco puede ser insuficiente con una dosis fija, debido a la biotransformación rápida. En cambio, los acetiladores lentos que reciben una dosis normal pueden presentar efectos tóxicos, en forma de una polineuritis.

Además de su efecto en el metabolismo de la isoniacida, el fenotipo de acetilación afecta a una amplia variedad de otros fármacos y xenobióticos (sustancias extrañas al organismo). Una consecuencia de gran interés médico es que los acetiladores lentos expuestos a arilaminas carcinógenas, como la bencidina y otras aminas aromáticas, presentan una incidencia elevada de cáncer de vejiga.

Existe una clase de enzimas metabolizadoras de fármacos codificada por la familia de genes del citocromo P450, que tienen como función la detoxificación de sustancias químicas extrañas. Algunos genes del citocromo P450 son polimorfos y provocan variaciones en el metabolismo de los fármacos. Entre estos polimorfismos genéticos, se ha estudiado uno que se asocia a la susceptibilidad de padecer cáncer de pulmón. La enzima del citocromo P450, arilhidrocarburo hidroxilasa (AHH), es inducible y participa en el metabolismo de los hidrocarburos policíclicos, algunos de los cuales pueden hallarse en el humo del tabaco. La AHH convierte los hidrocarburos en una forma epóxida que facilita la excreción, pero resulta carcinógena por la posibilidad de dañar el ADN, dada su electronegatividad. El metabolismo de los hidrocarburos está controlado genéticamente y presenta una variación polimórfica en la población normal. Este polimorfismo puede determinar una mayor facilidad para inducir las enzimas que convierten los hidrocarburos policíclicos en carcinógenos y explica la diferente susceptibilidad frente a una exposición ambiental.

La influencia genética en la respuesta a los fármacos también se manifiesta frente a la azatioprina en las personas que presentan una deficiencia de metiltransferasa, rasgo que se presenta en uno de cada 300 pacientes. Su interés radica en que las personas que padecen enfermedades autoinmunitarias y los que reciben trasplantes de órganos suelen tratarse con azatioprina, fármaco metabolizado por la metiltransferasa, lo que puede provocar una profunda depresión de la médula cuando existe una deficiencia enzimática.

Además de los fármacos, otros factores ambientales pueden agravar las características genéticas específicas. Por ejemplo, el tabaquismo incrementa su poder perjudicial en personas homocigotas y quizá también heterocigotas para el déficit de α -1 antitripsina que tienen predisposición al enfisema. La exposición creciente a sustancias químicas de síntesis también puede plantear problemas médicos en personas con características genéticas especiales.

Inicialmente, en los estudios farmacogenéticos se utilizó la semivida plasmática o el aclaramiento de un fármaco como prueba de la influencia genética en la metabolización o acción de los fármacos. Actualmente, muchos polimorfismos que determinan el metabolismo de los fármacos se exploran mediante la administración de una sustancia inocua. Así, para evaluar la acetilación se utiliza la cafeína o el dextrometorfano para determinar el citocromo P450.

Diversos estudios farmacogenéticos han permitido identificar la enzima que controla el metabolismo de un fármaco que puede acumularse en el organismo y producir una acción tóxica cuando se reduce la actividad metabólica por alteración genética. Si se pudiera identificar a las personas que poseen estas alteraciones antes de recibir el fármaco, podría evitarse la toxicidad reduciendo la dosis o eligiendo otra sustancia.

Con el fin de alcanzar la máxima utilidad y evitar los efectos secundarios de la administración de fármacos, se están estudiando perfiles genéticos constituidos por los denominados Snips (*single nucleotide polymorphisms*), que permitirán deducir la respuesta de cada paciente a un determinado fármaco. Es decir, se podrá seleccionar a los pacientes según su respuesta terapéutica e influirá, a su vez, en el desarrollo clínico de nuevos fármacos de manera más específica y sencilla.

En este sentido, uno de los grandes impactos del Proyecto del Genoma Humano que empieza a ser evidente es la utilización de la información genética para el diseño de nuevos fármacos, basándose en la identificación de sus moléculas diana y de los mecanismos que regulan la expresión de los genes. Estos estudios han originado una nueva disciplina, la farmacogenómica, que estudia la respuesta conjunta de múltiples genes frente a un fármaco, a diferencia de la farmacogenética tradicional, que estudia la acción de un solo gen. De este modo, en un futuro próximo podrán diseñarse fármacos más específicos y, por tanto, más eficaces, dirigidos a grupos de personas que compartan ciertas secuencias del ADN, asociadas a un mejor efecto y a una menor toxicidad del fármaco.

Frente a estas perspectivas, el director de un grupo de investigación sobre la farmacogenética de los agentes anticarcinógenos, con sede en la Universidad de Chicago señala: «Resulta verdaderamente ridículo que, en la práctica, debamos dosificar las quimioterapias únicamente sobre la base de la talla y el peso del paciente». En la actualidad se inicia la posibilidad de confeccionar y administrar los fármacos a medida, con la ventaja de una adecuada respuesta terapéutica y la prevención de efectos secundarios. Además, pueden producirse beneficios económicos en la fase de desarrollo de los fármacos, puesto que los protocolos de experimentación farmacológica cambiarán de forma considerable.

La investigación biomédica de la última década ha introducido importantes avances teóricos y metodológicos en el campo de la genética, que influyen poderosamente en el descubrimiento y el desarrollo de nuevos medicamentos que amplían el contenido y los conceptos de la farmacología tradicional. Así, surgen la farmacogenética, dedicada al estudio de la influencia de la variabilidad genética en la respuesta (eficacia y tolerancia) a los medicamentos, y la genómica funcional, que pretende la comprensión de las bases genéticas y moleculares de las enfermedades para identi-

ficar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar nuevos fármacos. Todo ello con el fin de incrementar la eficacia terapéutica y reducir las consecuencias desfavorables derivadas del uso de medicamentos, es decir, evitar la ineficacia terapéutica o la toxicidad farmacológica.

J. Oromí Durich

Profesor titular de Medicina Preventiva
y Salud Pública.
Universidad de Barcelona. España.