

FARMACOGENOMICA: Camino hacia una medicina personalizada

Dras. Lilien Patricia Chertkoff, Hilda Verónica Aráoz

INTRODUCCION

La variabilidad individual en la eficacia y seguridad de los medicamentos representa uno de los principales desafíos en la práctica clínica actual. Un fármaco que ha demostrado ser eficaz en muchos pacientes, a menudo, puede no resultar adecuado para algunos otros por no producir el efecto esperado. Además, en repetidas ocasiones una droga puede causar serias reacciones adversas (RAM), que incluso, en algunos casos, llegan a comprometer la vida del paciente. Si bien desde hace muchos años se conoce la existencia de esta amplia heterogeneidad en la respuesta a drogas, el origen de la misma resulta aún difícil de elucidar. Asimismo, la frecuencia y el grado de severidad de las reacciones adversas constituyen un factor decisivo en el proceso regulatorio para la aprobación de una droga como así también para su retiro del mercado una vez que la droga ya ha sido aprobada. Por este motivo, en los últimos años, el reconocimiento de los factores que causan el amplio espectro de respuesta a un tratamiento ha cobrado gran relevancia en la práctica clínica y en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. En este sentido los estudios

farmacogenéticos y farmacogenómicos conducen a identificar biomarcadores que contribuyen a optimizar la conducta terapéutica en el camino hacia una medicina personalizada.

Causas de variabilidad en la respuesta a medicamentos

Los factores que causan variaciones en la respuesta a drogas son múltiples y complejos, algunos de ellos involucran aspectos fundamentales de la biología humana, ya que la respuesta a drogas afecta directamente el bienestar y la supervivencia del individuo. Entre los factores que contribuyen a esta heterogeneidad se encuentran la patogénesis y severidad de la enfermedad, la edad, el sexo, el estado nutricional, la función renal y hepática y otros factores ambientales (Tabla 1). Por otro lado, una parte sustancial de esta variabilidad está genéticamente determinada y permite explicar hasta el 80% de esta heterogeneidad según los casos¹.

A diferencia de los otros factores, en su mayoría temporales, las variantes genéticas involucradas en el fenotipo de respuesta a drogas, están presentes en los individuos a lo largo de toda su vida. En consecuencia, el reconocimiento de estas variantes permite predecir una respuesta diferente y optimizar el tratamiento minimizando los efectos tóxicos y maximizando la eficacia.

Servicio de Genética. Laboratorio de Biología Molecular.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

TABLA 1: PRINCIPALES FACTORES QUE AFECTAN LA RESPUESTA INDIVIDUAL A UNA DROGA.

Factores estables y heredados	Efectos
<p>Genéticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blancos terapéuticos - Enzimas metabolizadoras de drogas - Transportadores de drogas - Blancos de reacciones adversas a drogas - Factores con efectos indirectos 	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de la droga (FD)* Metabolismo de la droga (FC)* Disposición de la droga (FC)* Toxicidad y eficacia (FC y FD)* Eficacia, farmacocinética y toxicidad
<p>Factores temporales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Factores Medioambientales - Químicos ambientales - Drogas concomitantes - Consumo de tabaco - Consumo de alcohol - Dieta 	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia, farmacocinética y toxicidad
<p>Fisiológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad, sexo - Embarazo - Hábitos de vida (sedentarismo) - Ritmo circadiano - Períodos de ayuno - Enfermedad de base 	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia, farmacocinética y toxicidad
<p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adherencia al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia de la droga

* FC: farmacocinética / FD: farmacodinamia

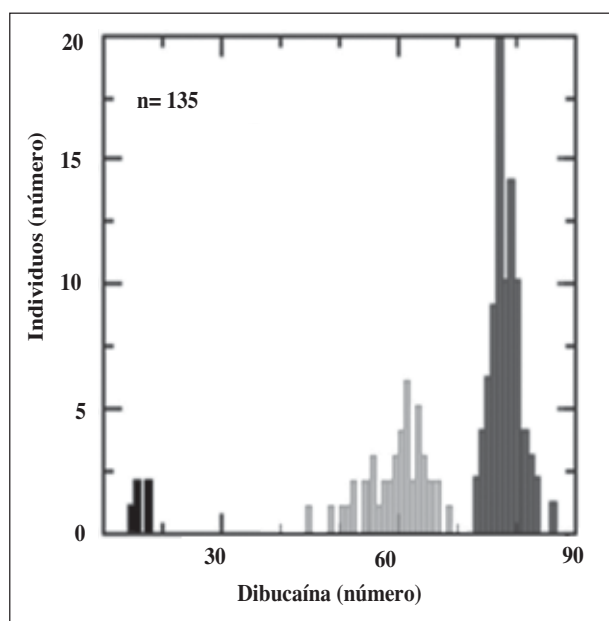


Figura 1: Variación Genética de Butirilcolinesterasa (BCHE). La figura muestra el número de individuos según el porcentaje de inhibición de BCHE por dibucaína (medida indirecta de la actividad de BCHE) en 135 miembros de 7 familias no relacionadas, seleccionadas en base a un afectado con BCHE anormal. A la derecha de la figura están representados los individuos con actividad normal, a la izquierda los sujetos con alteraciones homocigotas asociadas a BCHE con actividad anormal (muy disminuida) y entre ellos los individuos con actividad intermedia (gris claro). Adaptado de referencia 2.

Farmacogenética-Farmacogenómica: sus orígenes

La variación genética en los seres humanos fue reconocida como un determinante importante de la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos a partir de las observaciones clínicas de Wener Kalow y David Evans hacia finales de los años '50^{2,3,4}. En estos trabajos se muestra que grupos de pacientes con concentraciones plasmáticas o urinarias muy altas o muy bajas parecían corresponder a un determinado fenotipo de respuesta a los fármacos. Kalow estudia por primera vez la actividad de la enzima butiril colinesterasa (BCHE) en distintos grupos familiares y encuentra que miembros de algunas familias presentaban actividad disminuida (Figura 1). Estos hallazgos, le permiten explicar por qué algunos individuos presentan relajación excesiva ante dosis usuales de succinilcolina y sustentan el concepto de heredabilidad de los rasgos farmacocinéticos². Por su parte Vessel^{5,6}, a partir de medidas de concentraciones plasmáticas de diferentes drogas

en gemelos mono y dicigóticos realiza cálculos de heredabilidad y demuestra que la herencia puede influir significativamente en la variación individual de la vida media de un fármaco. Las notables diferencias observadas entre los diferentes pares de gemelos para los valores de vida media del dicumarol y antipirina, dos fármacos que ahora se utilizan muy raramente, se representan en la Figura 2. Estos hallazgos clínicos y poblacionales impulsaron el surgimiento de la farmacogenética: disciplina que estudia la contribución de la genética en la variabilidad individual a la respuesta a las drogas.

Recién en 1992, a partir de la identificación del gen de la BCHE, las afirmaciones de Kalow tuvieron un soporte molecular cuando se demostró que las formas atípicas de la BCHE presentaban el polimorfismo G209A que conducía a un cambio aminoacídico, de ácido aspártico por glicina, en el sitio activo de la enzima⁷.

Farmacogenética - Farmacogenómica: transición molecular

En la actualidad, los términos farmacogenética-farmacogenómica se utilizan de manera indistinta para denominar a una disciplina que tiene como objetivo primario encontrar biomarcadores que permitan optimizar la selección de las drogas y sus dosis, de manera de maximizar la eficacia terapéutica y minimizar los efectos tóxicos.

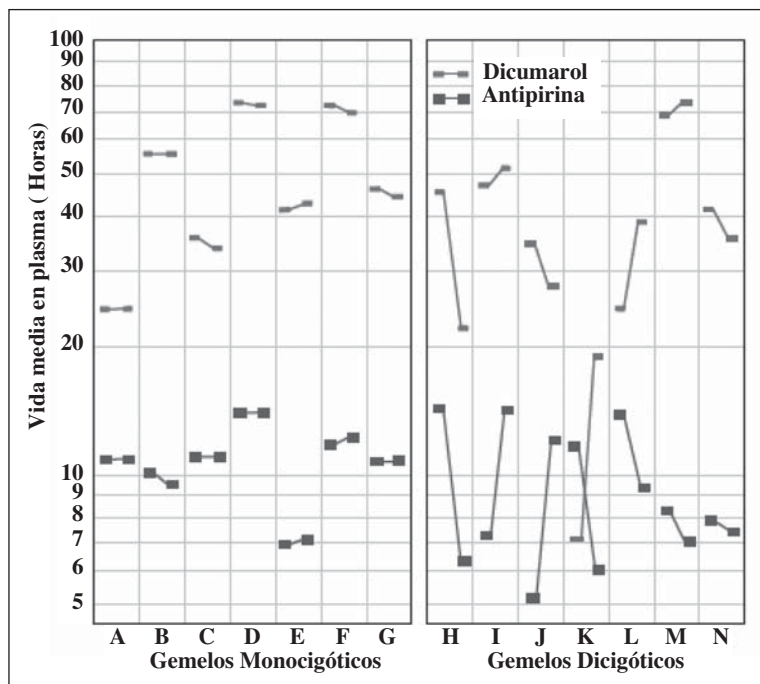


Figura 2: Valores plasmáticos de vida media de dicumarol y antipirina en pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos. Adaptados de referencias 5 y 6.

En términos generales, la farmacogenética, estudia la influencia de un único gen en el fenotipo de respuesta a drogas mientras que la farmacogenómica presenta una mirada más abarcadora e intenta estudiar la influencia relativa de diferentes genes en la respuesta individual a una droga.

El proyecto genoma humano hizo posible no sólo identificar los genes involucrados en un gran número de enfermedades sino también comprender que la diversidad genética es consecuencia de cambios en las secuencias del ADN que conducen a alteraciones en la expresión y función de las moléculas para las cuales codifican. Se han reconocido diferentes tipos de variación genética como los polimorfismos de nucleótido único (SNPs), variaciones en el número de copias (CNV), repeticiones en tándem de número variable (VNTR), microsatélites y reordenamientos citogenéticos. Estas variaciones están presentes en la mayoría de los genes reconocidos, incluyendo aquellos que codifican para las moléculas que participan en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de las drogas y pueden influir, de manera significativa, en el fenotipo de respuesta a un fármaco.

El abordaje de los estudios farmacogenéticos/farmacogenómicos evolucionó conjuntamente con los conocimientos de la era genómica y post genómica. De esta manera, las primeras variantes genéticas de utilidad clínica se identificaron empleando la misma estrategia que se utilizaba para identificar genes responsables de enfermedades genéticas como la fibrosis quística o la enfer-

medad de Huntington: estrategia de hipótesis inducida o gen candidato. La misma está basada en estudios de asociación de respuesta a drogas con variantes en genes seleccionados de acuerdo a su probable función en el metabolismo o acción de una droga.

En los últimos años, la accesibilidad a nuevas tecnologías ha permitido realizar un enfoque más abarcativo a partir de los estudios de asociación de genoma ampliado conocido como GWAS, del inglés *Genome Wide Association Studies*. Estos estudios están basados en el análisis simultáneo de un gran número de marcadores distribuidos a lo largo de todo el genoma con el fin de identificar cuál o cuáles de estas variantes están presentes con mayor frecuencia en los individuos que manifiestan un determinado efecto adverso en relación con aquellos que, bajo las mismas condiciones de administración, no lo presentan. Dada la cantidad de marcadores evaluados, estos estudios de asociación de tipo caso-control requieren de un

gran número de individuos cuidadosamente caracterizados, lo que representa su mayor limitación. Esta estrategia ha permitido reconocer nuevos genes responsables de respuestas adversas a drogas que pueden estar relacionados o no con el proceso metabólico de la droga como, por ejemplo, variantes en el gen de *SLCO1B1* y su asociación con miopatía inducida por estatinas (Figura 3)⁸ o las reacciones de hipersensibilidad a drogas como carbamazepina o abacavir asociadas a diferentes alelos HLA^{9,10}.

El enfoque farmacogenómico puede generar, además, conocimientos sobre mecanismos de acción de drogas aún no dilucidados y contribuir al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Sin embargo, la transferencia de la información que surge de este tipo de análisis es lenta ya que requiere de numerosos pasos de validación que sustenten el hallazgo. El más importante es poder reproducir los resultados en un estudio independiente antes de avanzar hacia la aplicación clínica.

Variabilidad individual en el fenotipo de respuesta a drogas

- Variantes genéticas en moléculas involucradas en procesos farmacocinéticos

Uno de los descubrimientos más influyentes de la farmacogenética y su potencial utilidad clínica fue la identificación, en 1977, de la citocromo oxidasa P450 hepática (CYP2D6)¹¹. Esta enzima tiene como función la inactivación de drogas muy diversas

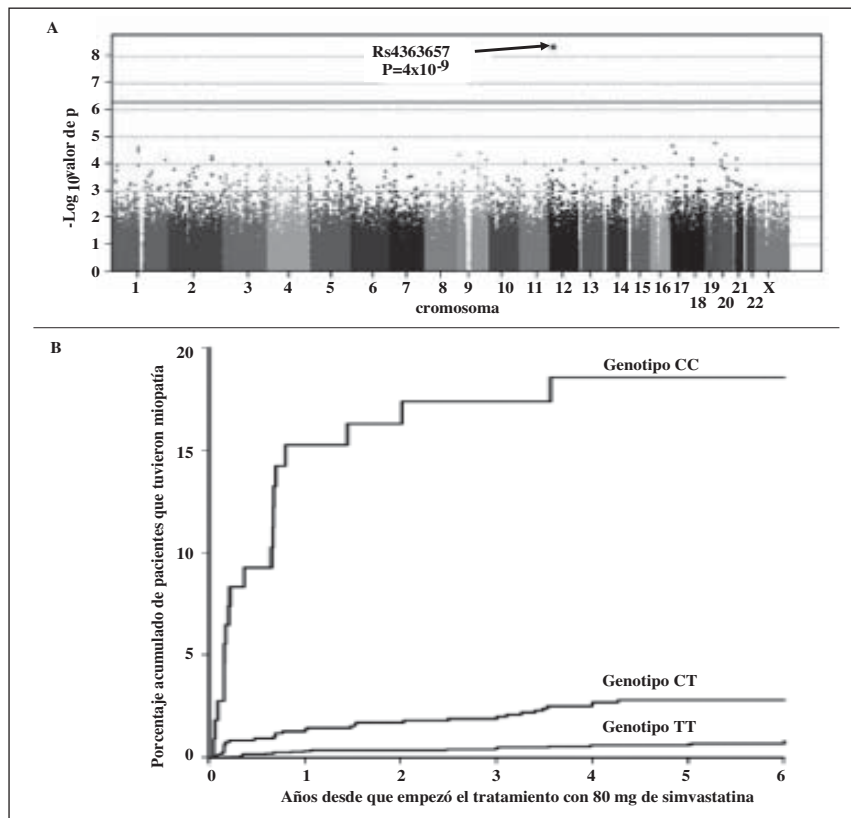


Figura 3: Estudio de Genoma Ampliado en miopatía inducida por estatinas. (adaptado de referencia 8).

- A. Asociación entre presencia de miopatía y cada uno de los SNPs estudiados: se grafican los valores de “p” para cada uno de los cientos de miles de SNPs estudiados en 85 individuos con miopatía y 90 controles. La variante rs4363657 estuvo más frecuentemente presente en los afectados que en los controles (posteriormente esta variante se asoció con otra en el gen *SLCO1B1*).
- B. Riesgo acumulado estimado de desarrollar miopatía con la administración de 80 mg/día de simvastatina de acuerdo a los genotipos para *SLCO1B1*.

como antihipertensivos (debrisoquina), antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, entre otros), antiarrítmicos y beta bloqueantes. El CYP2D6 es también el principal responsable de la metabolización de la atomoxetina, droga utilizada en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes. Por otra parte, esta enzima resulta necesaria para la activación metabólica de algunas prodrogas como la codeína y el tamoxifeno¹².

Estudios poblacionales y familiares mostraron que diferentes variantes genéticas en el gen *CYP2D6* se asociaban con un amplio espectro fenotípico¹³. Se reconocieron cuatro grupos de individuos, unos con capacidad metabolizadora marcadamente disminuida (MPs), otros con capacidad intermedia (MIs) ó normal (MEs) y, un pequeño grupo con una gran actividad enzimática (MUs) (Figura 4A). En general, la actividad disminuida se debe a la presencia de dos de las numerosas mutaciones descritas en este gen (herencia autosómica recesiva) mientras que la actividad aumentada de los metabolizadores ultrarrápidos, se debe a la presencia

de múltiples copias del gen (se han descrito hasta 13 copias funcionales) (Figura 4B)¹⁴.

En su función inactivadora, un metabolizador pobre hace que la dosis de una droga produzca un efecto excesivo ya que su metabolización es menos efectiva y, en consecuencia, permanece activa más tiempo. Recientemente, ha sido referido el caso de una intoxicación fatal por el uso de hidrocodona concomitante con claritromicina para el tratamiento de una infección del tracto respiratorio en una niña con capacidad metabolizadora reducida para *CYP2D6*¹⁵. Un metabolizador ultrarrápido, por su parte, puede conducir a una dosis insuficiente para cumplir su acción terapéutica.

En el caso de la activación de drogas, sucede lo contrario, un metabolizador pobre, probablemente, no permita se alcance la concentración de droga necesaria para ser efectiva, como se sabe ocurre en cerca del 10% de las mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno¹⁶. En un metabolizador ultrarrápido, la activación de la droga puede producir un efecto de

sobredosis, ejemplo de ello es el caso publicado en N. Engl. J. Med. que refiere la hospitalización de un paciente por intoxicación opioide después de haber recibido bajas dosis de codeína como tratamiento para la tos¹⁷.

Actualmente se cree que el *CYP2D6* está involucrado en el metabolismo de alrededor del 25% de las drogas comúnmente utilizadas. Se han descrito más de 100 variantes en este gen, las cuales son sistemáticamente registradas con su respectivo efecto biológico por el *Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee*¹⁸.

Otro ejemplo comúnmente citado es la tiopurina metil transferasa (TPMT), una enzima responsable de la inactivación metabólica de 6-mercaptopurina (6-MP) y azatioprina, drogas de estrecho margen terapéutico utilizadas en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y de enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría. La actividad de la TPMT muestra un comportamiento trimodal: aproximadamente el 89% de los individuos poseen actividad enzimática normal, un 10% presenta actividad in-

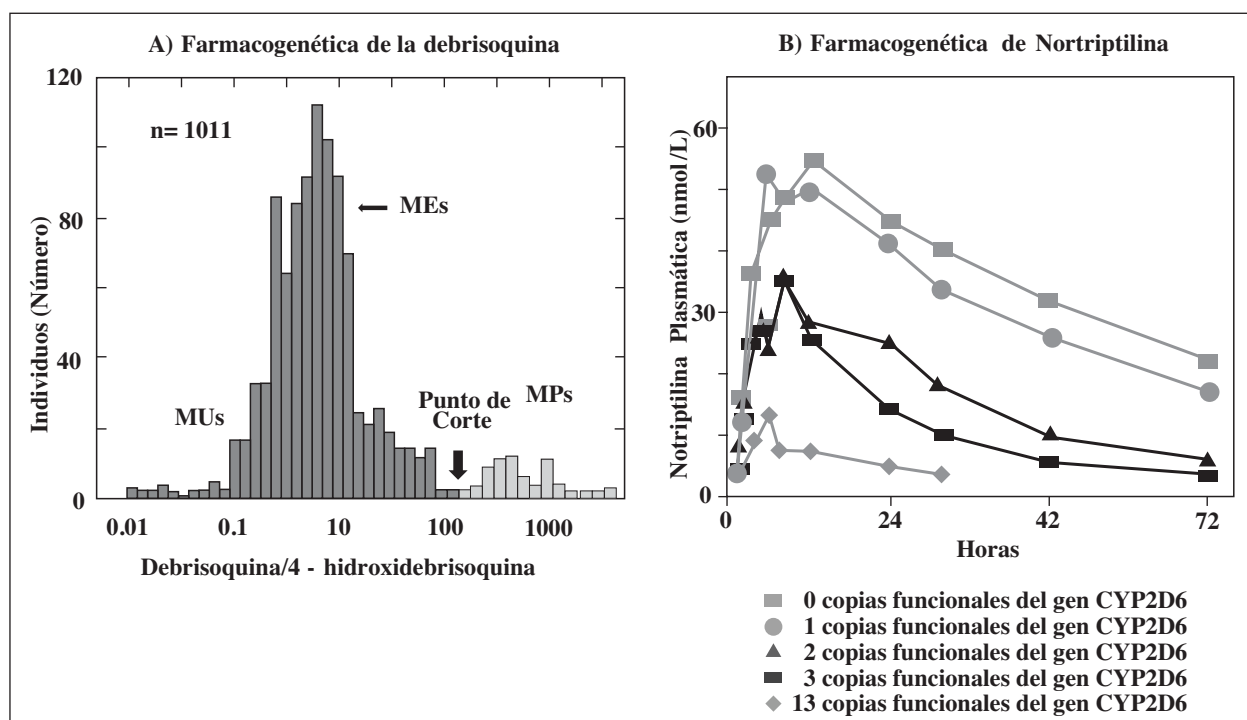


Figura 4: A) Farmacogenética de la debrisoquina. Se muestra la distribución de la razón de debrisoquina y su metabolito, 4-hidroxidebrisoquina, en 1011 individuos suecos. El punto de corte indica el límite entre metabolizadores pobres (MPs) y metabolizadores estándares (MEs). MUs denota los metabolizadores ultrarrápidos. Adaptada de la referencia 13.

B) Farmacogenética de Nortriptilina. La figura muestra concentraciones plasmáticas medias de nortriptilina después de una única dosis oral de 25 mg en individuos con 0, 1, 2, 3 o 13 copias funcionales del gen *CYP2D6*. Adaptada de referencia 14.

termedia y en menos de 1% actividad nula o no detectable. Estudios realizados por el grupo de la Dra Relling en el hospital St Jude de Memphis, Tennessee, mostraron que la presencia de variantes en *TPMT* asociadas a una disminución de la actividad de esta enzima aumenta en el paciente el riesgo de presentar toxicidad hematológica severa cuando se administran dosis convencionales de 6-MP. Ajustes de dosis de acuerdo al genotipo permiten disminuir esta toxicidad (Figura 5). Algunos autores proponen que los pacientes heterocigotas, que tienen un riesgo intermedio de presentar toxicidad, requieren una reducción del 35-50% de la dosis de la droga y que, los pacientes deficientes necesitarían una disminución mayor, de aproximadamente el 90% de la dosis para reducir la toxicidad sin modificar el efecto terapéutico¹⁹.

Asimismo, variantes genéticas presentes en moléculas transportadoras pueden tener fuerte impacto en la concentración efectiva de las drogas ya que modulan su absorción, distribución y eliminación controlando el ingreso y egreso de las mismas en la célula. En este sentido se ha descrito muy recientemente que una variante en el gen *SLCO1B1*, que codifica para un transportador de aniones orgánicos, aumenta 16 veces el riesgo de desarrollar miopatías inducidas por estatinas⁸.

- Variantes genéticas en moléculas involucradas en procesos farmacodinámicos

Las diferentes moléculas que participan de los procesos farmacodinámicos como los blancos de acción de drogas, receptores, canales iónicos y otras involucradas en las cascadas de señalización, pueden también alterar su acción por la presencia de variantes genéticas. De este modo, polimorfismos en genes que codifican para blancos de drogas pueden afectar directamente la función de la proteína blanco, la interacción fármaco-diana o ambos, y producir profundos efectos en la respuesta a droga. Así, por ejemplo, mutaciones en el gen que codifica para la vitamina K epóxido reductasa (*VKORC1*), blanco de acción de la warfarina, están asociadas con diferentes fenotipos de resistencia a esta droga²⁰.

Además, los polimorfismos en los blancos de drogas o en moléculas de la cascada de señalización, tienen especial impacto para predecir la eficacia de la nueva generación de drogas molecularmente dirigidas, en su mayoría antineoplásicas. Este es el caso de drogas como el gefitinib que inhibe la actividad tirosina Kinasa del receptor de factor de crecimiento epidermal (*EGFR*), frecuentemente expresado en diferentes tumores, entre ellos un tipo de cáncer de pulmón denominado a

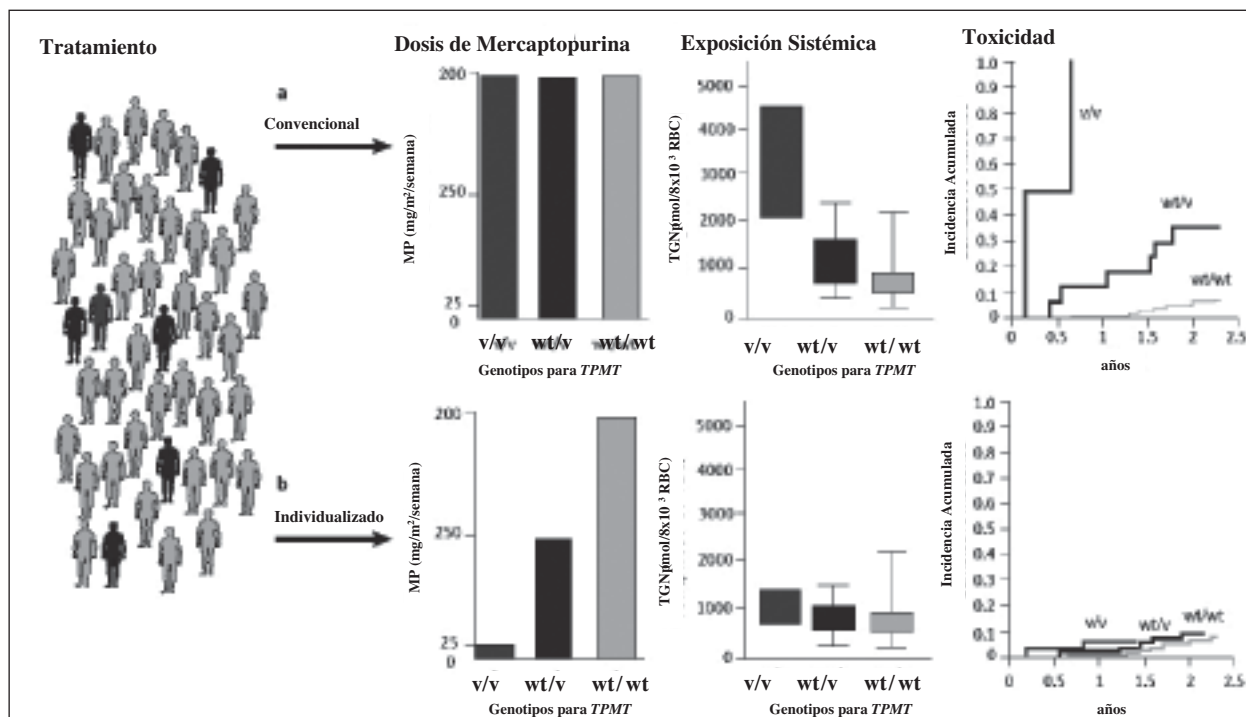


Figura 5: Efectos de las variantes de tiopurina metiltransferasa (TPMT) en la toxicidad a 6-mercaptopurina (6-MP). **Panel a.** Tratamiento convencional: una misma dosis de 6-MP (200 mg/m²/semana) para todos los pacientes. Los individuos deficientes en TPMT (v/v) presentan una mayor exposición sistémica a nucleótidos tioguanina (TGN) que los pacientes con genotipos *wild type* (wt/wt); los pacientes heterocigotas (wt/v) acumulan una concentración dos veces mayor de TGN en comparación a los sujetos *wild type*. Concentraciones más elevadas de TGN implican una frecuencia significativamente mayor de toxicidad hematológica. **Panel b.** Régimen terapéutico individualizado: dosis de 6-MP ajustada de acuerdo al genotipo para TPMT. La figura muestra similares concentraciones de TGN en todos los pacientes. Los individuos con diferentes genotipos para TPMT pueden ser tratados sin toxicidad aguda. Las figuras 5 a y b fueron modificadas de la referencia 19.

células no pequeñas²¹. La presencia de mutaciones activantes en el EGFR de las células tumorales se asocia con buena respuesta a esta droga^{22,23}. En cambio, en ausencia de las mismas, la efectividad parece ser similar a los tratamientos convencionales. Algo similar sucede con los anticuerpos dirigidos contra EGFR en el tratamiento del cáncer de colon metastásico. En las células de este tumor es muy frecuente encontrar también mutaciones en el gen de ras que activan la proliferación celular aún cuando el EGFR se encuentre inhibido. En estos casos la respuesta a los anticuerpos monoclonales es prácticamente nula^{24,25}. Por estos motivos, el estudio de las mutaciones antes mencionadas se ha convertido en requisito para la prescripción de este tipo de droga.

- Variantes genéticas en moléculas no relacionadas a la farmacología de la droga

Estudios de genoma ampliado han permitido identificar factores genéticos en moléculas no relacionadas con los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de una droga y que pueden desempeñar un papel importante en la susceptibilidad a desarrollar diversas formas de reacciones adversas como el daño hepático inducido por drogas o las reacciones de hipersensibilidad. Recientemente la

FDA (Administración de Drogas y Medicamentos de EEUU) ha recomendado excluir del tratamiento con abacavir a todo individuo portador del polimorfismo HLA-B*5701 con el fin de reducir las reacciones de hipersensibilidad¹⁰. En este mismo sentido, las distintas reacciones de hipersensibilidad inducidas por carbamazepina se han encontrado asociadas a diferentes alelos HLA. En poblaciones asiáticas, el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SJS-TEN) se observó con mayor frecuencia en individuos portadores del alelo HLA-B*1502 y, en población europea, el alelo HLA3101 se asoció a un mayor riesgo a desarrollar exantema maculo-papular⁹.

- La variabilidad individual tiene mayor impacto en medicamentos con margen terapéutico estrecho y caminos metabólicos no redundantes

Cuando las dosis necesarias para lograr la eficacia terapéutica de un fármaco son muy próximas a las que determinan efectos tóxicos severos, la individualización de la dosis en función de la respuesta observada es difícil, ya que el incremento paulatino en la dosis hasta lograr el efecto deseado puede comprometer la seguridad e incluso la eficacia de la terapia. Este es el caso de la warfarina,

un anticoagulante oral, que se asocia con graves reacciones adversas, incluyendo hemorragia o fallas en su efecto antitrombótico, que continúan complicando el tratamiento a pesar del uso del “cociente internacional normalizado” (RIN).

La warfarina es metabolizada principalmente por el citocromo *CYP2C9*, cuyas variantes más comunes estarían asociadas con un efecto de sobredosis. Estudios posteriores demostraron que polimorfismos en el blanco de acción de la droga (*VKORC1*) también están vinculados con la dosis de warfarina, los efectos adversos y los valores del RIN (Tabla 2). La genotipificación de *CYP2C9* y *VKORC1* permite predecir hasta el 50% de la variabilidad total y parece mejorar los algoritmos clínicos para la administración de warfarina, especialmente en pacientes que requieren dosis inusualmente altas o bajas²⁷. En el año 2010, la FDA impulsó modificaciones en el prospecto de esta droga que incluyeran rangos de dosis genotipo-específica, sugiriendo que los genotipos deberían ser considerados al momento de prescribir el medicamento²⁸.

El estrecho margen terapéutico también es característico de la mayoría de los agentes antineoplásicos. Por este motivo, la detección de variantes en línea germinal en los genes de *TPMT* y de uridil glucuronil transferasa A1 (*UGT1A1*) se han convertido en prácticas de rutina previas al tratamiento con 6-mercaptopurina e irinotecan, respectivamente.

En los ejemplos antes mencionados, los estudios farmacogenéticos tienen especial significado ya que no sólo se trata de drogas con un margen terapéutico estrecho sino que poseen, además, un camino metabólico preponderante. Por el contrario, cuando la respuesta a drogas refleja efectos combinados de múltiples genes la distribución fenotípica del rasgo poligénico y su impacto en la terapia puede ser complejo. Así, por ejemplo, muchas de las drogas metabolizadas por *CYP3A5* son también sustrato de *CYP3A4*, y los efectos clínicos de polimorfismos en *CYP3A5* se ven oscurecidos por la presencia de un *CYP3A4* funcional y viceversa.

Variabilidad Poblacional de la respuesta a drogas

Los efectos de una droga no sólo varían entre

los individuos sino también entre poblaciones de diferentes etnias²⁹. Si bien factores demográficos y medioambientales pueden influir en la respuesta a drogas en las distintas poblaciones, las frecuencias de los alelos farmacogenéticos también pueden diferir marcadamente entre ellas. Uno de los ejemplos más notables son las reacciones de hipersensibilidad a la carbamacepina asociadas al alelo HLA-A3101 en población caucásica y a HLA-B1502 en población china^{9,30}.

Del mismo modo, las moléculas involucradas en procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos muestran frecuencias relativas significativamente diferentes entre poblaciones de distinto origen étnico. En el caso de *CYP2D6*, la Figura 6 muestra la distribución de los diferentes tipos de metabolizadores según localización geográfica. Como puede observarse los metabolizadores ultrarrápidos (MUs) están sobrerrepresentados en poblaciones de origen africano, alcanzando hasta el 40% de la población. Por su parte, la población caucásica presenta la mayor frecuencia de metabolizadores pobres (MPs), 10-20% de la población europea. Estos hallazgos explican, por un lado, el mayor riesgo de la población africana de producir reacciones adversas a la codeína y, por otro, fundamentarían la necesidad de evaluar la presencia de variantes de baja actividad en mujeres de origen caucásico al momento de decidir la mejor terapia para el cáncer de mama. Dado que en este grupo de pacientes la dosis efectiva de endoxifeno puede resultar insuficiente, se recomendaría una terapia alternativa con inhibidores de aromatasas³².

En los últimos años, la FDA ha incluido advertencias respecto al uso de ciertas drogas en grupos étnicos específicos. Tal es el caso del BiDil (hidralacina + dinitrato de isosorbida), indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, que producía severas reacciones de hipersensibilidad en un porcentaje no aceptable de individuos. Este medicamento fue recuperado para el tratamiento de dicha patología en población afroamericana. En este grupo étnico, las reacciones de hipersensibilidad son muy raras debido a la baja frecuencia de variantes de actividad reducida de la N-acetil

TABLA 2: POLIMORFISMOS EN EL GEN *VKORC1* Y RESISTENCIA A LA WARFARINA. ADAPTADA DE REFERENCIA 26.

Variante genética	Dosis diaria de Warfarina (mg)	Fenotipo
<i>Wild Type</i>	4-6	
A41S	16	Resistencia Moderada
R58G	34	Resistencia Intermedia
V66M	31	Resistencia Intermedia
L28R	>45	Resistencia Severa
V45A	valor de RIN no alcanzado	Resistencia Severa
SNPs comunes en regiones no codificantes	1-15	Variaciones a lo largo del rango de dosis “normal”

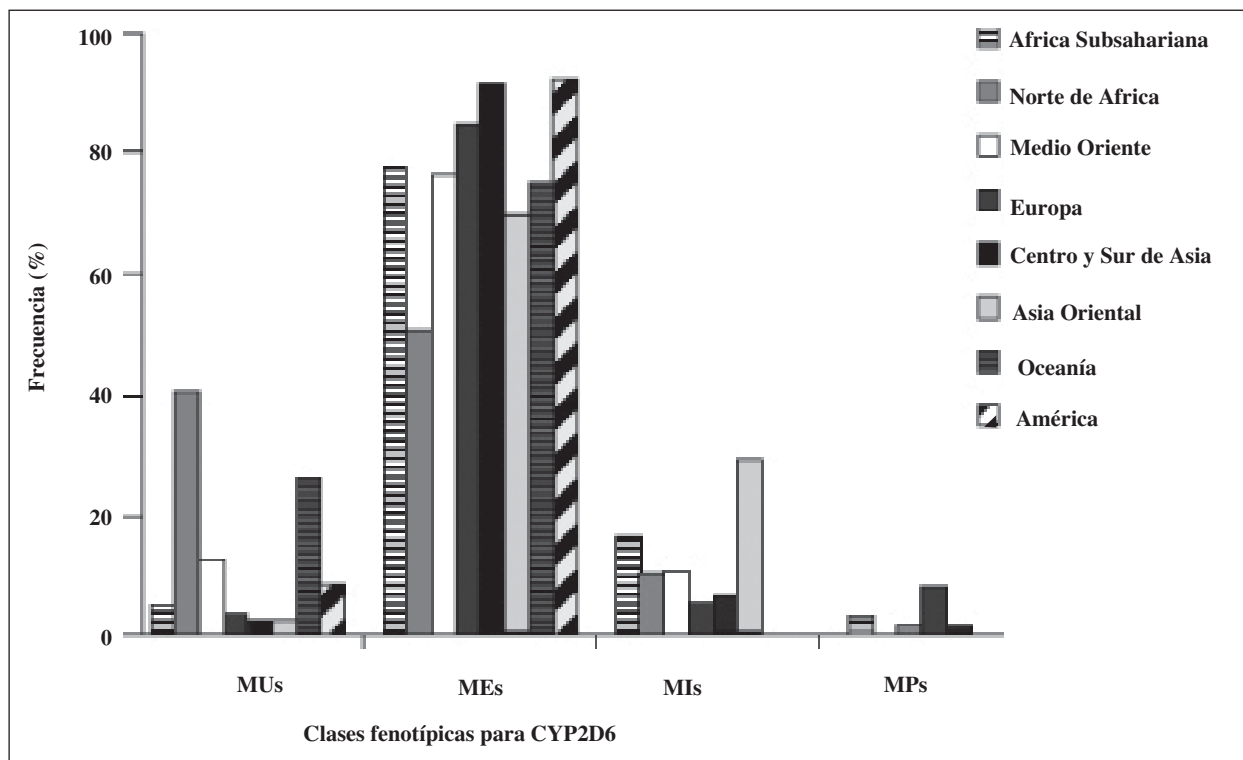


Figura 6: Frecuencia de fenotipos CYP2D6 en diferentes regiones geográficas. Adaptado de la referencia 31. MUs: metabolizadores ultrarrápidos. MEs: metabolizadores estándares. MIs: metabolizadores intermedios. MPs: metabolizadores pobres.

transferasa 2 (NAT2) responsable del metabolismo de hidralacina³³.

Muy recientemente, ha sido liberada al mercado una nueva droga para el tratamiento de la fibrosis quística. Esta droga es efectiva en aquellos pacientes con la mutación G551D en el gen de la fibrosis quística, la cuál es relativamente frecuente en población caucásica de origen anglosajón. En población Argentina con fibrosis quística, por el contrario, esta mutación ha mostrado ser muy infrecuente³⁴.

Resulta evidente que la información devenida de estudios poblacionales en moléculas con relevancia clínica es importante al momento de evaluar el impacto en la salud pública de los estudios farmacogenéticos como parte de algoritmos de tratamiento.

Variabilidad en Pediatría

Al igual que ocurre en los ensayos clínicos en general, los resultados de los estudios farmacogenéticos en adultos no siempre pueden extrapolarse a la población pediátrica.

La población pediátrica, especialmente los niños recién nacidos y los niños prematuros, constituyen una población compleja en la que se producen cambios fisiológicos rápidos como consecuencia del desarrollo, que involucran, entre otras, importantes alteraciones en la biodisponibilidad y acción de drogas. En lo referente a las moléculas que participan en estos procesos farmacológicos, algunas

de ellas varían sus patrones de expresión, afinidad o capacidad funcional a lo largo del desarrollo.

Hay, además, muchas situaciones en las cuales no existen datos disponibles derivados de adultos, o bien los datos accesibles son de escaso valor. Por ejemplo, algunas enfermedades pediátricas no se correlacionan o son más prevalentes en niños que en adultos, tal es el caso del ductus arterioso o la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, para los cuales no existen paradigmas de tratamiento en adultos que puedan ser extrapolados a pacientes recién nacidos en terapia intensiva. Además algunas enfermedades pediátricas y de adultos si bien tienen nombres similares difieren en la forma de presentación, tratamientos y consecuencias de la medicación utilizada. En consecuencia, es importante distinguir apropiadamente qué parte de la variabilidad es debida a la genética y qué parte es propia del proceso de desarrollo del individuo para así identificar marcadores farmacogenéticos de utilidad clínica en la infancia.

En el Hospital Garrahan hace varios años se han iniciado trabajos de investigación en farmacogenética en diferentes enfermedades relevantes en la infancia: asma, leucemia linfoblástica aguda y HIV. Cada uno de estos proyectos estudian variantes genéticas en diversas moléculas para las cuales se encontraron resultados diferentes de acuerdo al origen étnico de las poblaciones estudiadas. En el grupo de pacientes con asma de

nuestro hospital se estudió la influencia de variantes en gen del receptor beta 2 adrenérgico en la respuesta broncodilatadora frente al uso prolongado de salbutamol³⁵. Por otro lado, se ha evaluado la influencia de variantes en los genes de *TPMT*, de metiléntetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) y glutinil-S-transferasas en la toxicidad y eficacia del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda³⁶. Además, en niños infectados con HIV se han evaluado variaciones en el gen resistencia a múltiples drogas (*MDR1*) y su implicancia en la respuesta virológica e inmunológica a los inhibidores de proteasa (indinavir y lopinavir)^{37,38}. También se evaluó la asociación de estas variantes con los niveles de estas drogas en plasma, con el objetivo de detectar concentraciones subterapéuticas asociadas a los polimorfismos. Por otra parte, se están realizando estudios de asociación entre variantes en algunos de los genes de la vía del folato y la respuesta a altas dosis de metotrexato en el tratamiento de osteosarcoma.

En la práctica asistencial se han incorporado dos determinaciones de variantes genéticas recomendadas por la FDA. El laboratorio de biología celular y retrovirus realiza el estudio de HLA B*5701 previo al tratamiento con abacavir y nuestro laboratorio, por su parte, efectúa la identificación de las variantes más frecuentes en *TPMT* para el tratamiento con 6-MP de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y variantes en *MTHFR* para el tratamiento con metotrexato. Asimismo, realizamos la detección de la mutación G551D y otras mutaciones en el gen de la fibrosis quística.

Conclusiones y Perspectivas futuras

A partir del reconocimiento de las bases genéticas de la respuesta a drogas se ha iniciado el ca-

mino hacia un modelo de medicina personalizada. Los organismos de regulación como la FDA y la EMA (*European Medicines Agency*) han comprendido claramente el valor de estos estudios y han impulsado en los últimos años, la modificación de los prospectos de numerosos medicamentos incluyendo información farmacogenómica relevante. Varios ejemplos fueron comentados en esta revisión y otros se resumen en la Tabla 3. La información farmacogenómica puede estar presentada bajo diferentes formas: como condición necesaria (a veces para poblaciones particulares), recomendación, alerta ó información de interés. La lista completa se puede consultar en la página web de la FDA (33).

Sin embargo, el uso de marcadores farmacogenéticos para la toma de decisiones clínicas no es aún una práctica ampliamente extendida. La transferencia de los hallazgos provenientes de la investigación básica a la práctica diaria, constituye un proceso lento y complejo. Para llevar adelante esta transferencia, es necesario realizar importantes esfuerzos en las diferentes áreas involucradas: desde la investigación básica, para encontrar nuevos biomarcadores de respuesta a drogas y desde la ciencia aplicada, para desarrollar pruebas farmacogenéticas de clara utilidad clínica, consensuadas, sencillas y fáciles de implementar.

Independientemente del grado de evidencia requerido para cada situación, será necesario contar con algoritmos clínicos que ayuden a los médicos a interpretar y utilizar los datos farmacogenéticos. Resulta también necesario establecer estrategias innovadoras para la formación de profesionales y favorecer la interacción y colaboración multidisciplinaria que permitan avanzar de forma eficiente en la medicina clínica.

La incorporación de la farmacogenética en la

TABLA 3: BIOMARCADORES FARMACOGENOMICOS EN EL PROSPECTO DE DROGAS.

Droga	Area terapéutica	Biomarcador	Prospecto
Imatinib	Oncología	C-Kit	Requerido
Gefitinib	Oncología	EGFR	Requerido
Cetuximab	Oncología	KRAS	Requerido
Abacavir	Antivirales	HLA-B*5701	Requerido
Carbamazepina	Neurología	HLA-B*1502	Requerido (en población asiática)
Ivacaftor	Pulmonar	CFTR (G551D)	Requerido
Warfarina	Hematología	VKORC1/CYP2C9	Recomendado
Irinotecan	Oncología	UGT1A1	Recomendado
Azatioprina /6-Mercaptopurina	Reumatología/ Oncología	TPMT	Recomendado
Aripiprazol Atomoxetine	Psiquiatría	CYP2D6	Recomendado
Hidralazina e Isosorbide	Cardiovascular	NAT1; NAT2	Información Farmacológica
Rifampicina, Isoniacida	Antibioticos	NAT1; NAT2	Información Farmacológica

Datos obtenidos de <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>; última actualización el día 29-02-2012).

práctica asistencial será decisiva para optimizar los tratamientos y otorgar a los pacientes una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics* 1998; 8(4):283-9.
2. Kalow W, Staron N. On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers. *Can. J. Biochem. Physiol* 1957; 35:1305-20.
3. Kalow W, Gunn DR. Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. *Ann. Hum. Genet.* 1959; 23:239-50.
4. Evans DA, Manley KA, McKusick VA. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J.* 1960; 2(5197):485-91.
5. Vesell ES, Page JG. Genetic control of drug levels in man: anti-pyrene. *Science* 1968; 161:72-73.
6. Vesell ES, Page JG. Genetic control of dicumarol levels in man. *J. Clin. Invest.* 1968; 47:2657-63.
7. Lockridge O. Genetic variants of human butyrylcholinesterase influence the metabolism of the muscle relaxant succinylcholine. In *Pharmacogenetics of Drug Metabolism. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, ed. W Kalow, pp. 15-50. New York: Pergamon Press 1992.
8. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, et al. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy--a genome-wide study. *N Engl J Med.* 2008; 359(8):789-99.
9. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *NEJM* 2011; 364(12):1134-43.
10. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358:568-579.
11. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, et al. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977; 2:584-586.
12. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48(11):689-723.
13. Bertilsson L, Lou YQ, Du YL, et al. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephenytoin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 51:388-97. Erratum. 1994. *Clin. Pharmacol. Ther.* 55:648
14. Dalén P, Dahl ML, Ruiz MLB, et al. 10-hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2 and 3 and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 63:444-52.
15. Madadi P, Hildebrandt D, Gong IY et al. Fatal hydrocodone overdose in a child: pharmacogenetics and drug interactions. *Pediatrics* 2010; 126(4):e986-9.
16. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA.* 2009; 302(13):1429-36.
17. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2004; 351(27):2827-31.
18. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Web site: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics* 2010; 4:278-281.
19. Krynetski EY, Tai HL, Yates CR, et al. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. *Pharmacogenetics* 1996; 6(4):279-90.
20. Rettie AE and Tai G. The pharmacogenomics of warfarin: closing in on personalized medicine. *Mol. Interv.* 2006; 6:223-227.
21. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361(10):958-67.
22. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004; 350(21):2129-39.
23. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24; 362(25):2380-8.
24. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006; 66(8):3992-5.
25. Lièvre A, Laurent-Puig P. Genetics: Predictive value of KRAS mutations in chemoresistant CRC. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6(6):306-7.
26. Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev.* 2011; 63(2):437-59.
27. Manolopoulos VG, Ragia G, Tavridou A. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants. *Pharmacogenomics* 2010; 11:493-6.
28. FDA drug safety communication: reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. (<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>).
29. Kalow W. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin. Pharmacokinet.* 1982; 7(5):373-400.
30. Chung WH, Hung SI, Hong HS et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:486.
31. Sistonen J, Sajantila A, Lao O, et al. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. *Pharmacogenetics and Genomics.* 2007; 17(2):93-101.
32. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 1;28(16):2768-76. 2010. Erratum in *J Clin Oncol.* 2010 Jul 20;28(21):3543.
33. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
34. Visich A, Zielenski J, et al. Complete screening of the CFTR gene in Argentine cystic fibrosis patients. *Clin Genet.* 2002; 61(3):207-13.
35. Giubergia V, Gravina LP, Castaños C, et al. Influence of beta2-adrenoceptor polymorphisms on the response to chronic use of albuterol in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43(5):421-5.
36. Aráoz H.V, Celis Passini V., D'aloí K., et al. Estudio Farmacogenético en niños con leucemia linfoblástica aguda: tiopurina metiltransferasa, metilentetrahidrofolato reductasa y glutatión-S transferasa. *Medicina*, vol. 70 Sup II: 57. Buenos Aires 2010.
37. Curras V, Hocht C, Mangano A, et al. Pharmacokinetic study of the variability of indinavir drug levels when boosted with ritonavir in HIV-infected children. *Pharmacology.* 2009;83(1):59-66.
38. Bellusci CP, Rocco CA, Aulicino PC, et al. MDR1 3435T and 1236T alleles delay disease progression to pediatric AIDS but have no effect on HIV-1 vertical transmission. *AIDS.* 2010; 24(6):833-40.