

Simposio Farmacogenética

Nociones Básicas y Aplicación Clínica en Endocrinología

FARMACOGENETICA: DIAGNOSTICO MOLECULAR

DR. JAVIER SCAGLIA

El entorno, la dieta y el estado general de salud de una persona pueden influir en la respuesta a los medicamentos. Pero otro factor clave son los genes. El estudio de la forma en que las personas responden a las medicinas según su herencia genética es lo que se denomina Farmacogenética

El objetivo final de la farmacogenética es comprender la forma en que las características genéticas de alguien determinan el grado de eficacia de un fármaco en su organismo, así como qué efectos secundarios son los que mayor probabilidad tienen de aparecer en esa persona.

En el futuro, los avances de la investigación farmacogenética proporcionarán información para guiar a los médicos a encontrar la dosis justa del medicamento apropiado para cada persona, es decir, la “**Medicina Personalizada**”.

Según un estudio reciente, en un año, 2 millones de personas fueron hospitalizadas por reacciones adversas a medicamentos recetados en los Estados Unidos. Cien mil de estas personas murieron, convirtiéndose en la cuarta causa de muerte en ese país.

En el laboratorio buscamos diferencias genéticas mínimas entre personas que se conoce como “polimorfismo”.

El **polimorfismo genético** hace referencia a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Es decir, un polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población. Para que verdaderamente pueda considerarse un polimorfismo, la variación debe aparecer al menos en el 1% de la población

Concretamente en el laboratorio usamos la técnica de **PCR-RFLP** para estudiar estos polimorfismos. Esta técnica consiste en amplificar una secuencia de ADN de cada paciente que contiene el posible polimorfismo. En general estos consisten en el cambio de una única base que puede generar o eliminar un sitio de corte (sitio de restricción) para una determinada enzima.

Las enzimas de restricción son capaces de reconocer una secuencia específica de ADN y cortarla, poniendo de manifiesto la presencia o ausencia de estos polimorfismos.

En general las drogas se metabolizan a través de proteínas hepáticas que son los Citocromos P450, cuyos genes tienen estos polimorfismos. Por lo tanto en función al polimorfismo que tengan se podrá genotipificar a los pacientes en respondedores rápidos, lentos y normales para ese fármaco y esto podría ayudar al médico a ajustar la dosis que le prescriba

FARMACOGENETICA EN ENDOCRINOLOGIA I

CITOCROMO P450. ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCION

DR. HUGO E SCAGLIA

Laboratorio de Determinaciones Hormonales. Hospital Italiano. La Plata - e-mail: info@iabe.com.ar

Las drogas de mayor aplicación terapéutica tienen una efectividad solamente en el 25 al 60 en los pacientes empleadas, con importantes reacciones adversas e incluso muerte en numerosos casos. Tanta variabilidad es multifactorial; incluyendo para una droga determinada factores genéticos o propios de la enfermedad que afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la misma. El resultado de la interacción de estos factores determina para cada sustancia el perfil de su concentración plasmática en el tiempo y en consecuencia su disponibilidad y acción farmacológica en sus receptores o enzimas. Muchas diferencias entre pacientes en la respuesta clínica de la administración de una droga determinada, han sido atribuidas especialmente cuando en el metabolismo de la misma se encuentra involucrado en citocromo P-450 (CYP), una superfamilia de enzimas microsomales metabolizantes de drogas. Estas enzimas son importantes en la biosíntesis y degradación de componentes endógenos como esteroides, lípidos y vitaminas así como de numerosos compuestos químicos presentes en las dietas y en medicamentos. En el humano han sido identificados 57 CYP, pero solo una pequeña cantidad de las proteínas codificadas, principalmente las familias del CYP1, 2 y 3. El retículo endoplásmico (RE) pueden distinguirse 2 regiones distintas funcionalmente; 1) el rugoso presente en las células nucleadas, muy abundantemente en células especializadas para la secreción de proteínas o para la síntesis de membrana. Aproximadamente la mitad de los ribosomas se encuentra unidos al RE rugoso en esas células y 2) el liso no involucrado en la síntesis de proteínas. En el hepatocito la situación es diferente, el RE liso contienen enzimas que catalizan reacciones para eliminar drogas tóxicas o productos nocivos del metabolismo de las mismas.

Las mas ampliamente estudiadas de estas reacciones son catalizadas por el CYP. Esta enzima utiliza electrones de alta energías cedidos por el NADPH transferidos por una reductasa especial en el RE para generar grupos hidroxilos a una variedad de hidrocarburos potencialmente nocivos, insolubles en agua disueltos en la bicapa, para favorecer su solubilidad en agua y su excreción urinaria. El CYP particularmente el CYP3A además del hepatocito el cual constituye el mayor sitio de metabolismo mediado por esta enzima, se encuentra en el epitelio del intestino delgado. Cuando se administra una droga por vía oral a una determinada dosis, como consecuencia de la acción del CYP a nivel del intestino y del hígado, la concentración circulante (biodisponibilidad) puede reducirse a niveles cercanos al 15% de la dosis suministrada. Esta biodisponibilidad puede ser modificada por varios factores a saber: 1) Drogas que interaccionan inhibiendo el CYP. El CYP3A presente en el enterocito del epitelio intestinal reduce la concentración de determinadas sustancias aproximadamente a un 30 % y en el hígado metaboliza hasta el 15 % de la dosis inicial. Determinadas sustancias inhiben a nivel entero - hepático la acción del CYP3A aumentando la biodisponibilidad hasta aproximadamente el 45 %. 2) Drogas que interaccionan induciendo el CYP. Estas drogas inversamente a las del grupo anterior disminuyen significativamente la biodisponibilidad incrementando la concentración entero - hepática del CYP3A y en consecuencia su acción metabólica enzimática. 3) Poli morfismos genéticos en el metabolismo de las drogas. La distribución de la actividad de otros Citocromos P-450 es polimodal; las personas frecuentemente se clasifican en grandes o pobremente hábiles para metabolizar a determinados fármacos. Esta distribución está determinada por polimorfismos genéticos y variantes alélicas presentes en aproximadamente el 1% de los humanos. De la superfamilia del citocromo P-450 el CYP2D6 fue el primero ejemplo de polimorfismo genético identificado. Se han descrito 78 variantes que resultan en una enzima inactiva. Por otro lado la duplicación del gen (de 3 a 13 copias) resultan en un incremento de la actividad enzimática. Esto ha permitido definir 4 sub poblaciones fenotípicas, personas con un pobre, intermedio, extenso o ultrarrápida habilidad para metabolizar. Los CYP2C19 y CYP2C9 resultan de relevancia en la farmacología de *Helicobacter pylori* y anticoagulantes, respectivamente. Para ambas enzimas han sido descritas variantes genéticas que modifican la respuesta individual a los fármacos empleados selectivamente para estas situaciones. Endocrinológicamente, está demostrado que el estradiol se

sintetiza a partir de la testosterona por el CYP19 (aromatasa). Ambos esteroides se metabolizan por hidroxilación mediados por el CYP3A4 indicando que esta enzima podría jugar un papel importante en la homeostasis del Estradiol. Las potenciales alteraciones de esta enzima podrían ser significativas en mujeres embarazadas y/o lactando en la administración de medicamentos, suplementos y dietas en las mismas.