



SUMARIO

Polimorfismos genéticos y respuesta farmacológica II: lugares de unión de fármacos (receptores, enzimas y transportadores) y sistemas efectores 109

POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y RESPUESTA FARMACOLÓGICA II: LUGARES DE UNIÓN DE FÁRMACOS (RECEPTORES, ENZIMAS Y TRANSPORTADORES) Y SISTEMAS EFECTORES.

En el número anterior de nuestro boletín vimos como algunas particularidades genéticas de los individuos, los polimorfismos genéticos, pueden alterar su respuesta a la administración de determinados medicamentos a través de su expresión en los enzimas metabolizadores. En este número abordamos las alteraciones de la respuesta farmacológica que provocan los polimorfismos genéticos a través de su expresión sobre los lugares de unión de los fármacos y sobre los sistemas efectores de esta respuesta.

Recordemos que consideramos este tema de interés porque creemos que la farmacogenética, en estas dos orientaciones, puede afectar de modo perceptible en un futuro al proceso de selección de medicamentos y prescripción, al propio tiempo que ofrecerá mayores garantías para la seguridad y la eficacia óptimas en un paciente individual. Sin embargo los estudios farmacogenéticos relacionados con los lugares de unión están todavía en fase embrionaria y sabemos de ello bastante menos, comparados con los estudios de farmacogenética de los enzimas biotransformadores de fármacos.

Debemos aclarar que la respuesta farmacológica se verá influenciada no sólo por la variabilidad genética de los lugares de unión de los fármacos, sus sistemas efectores y las enzimas biotransformadoras de xenobióticos, sino también por otras características del patrón genético que modifican el riesgo y la progresión de la propia enfermedad a tratar. La dilucidación de las bases genéticas de los genes que modifican la respuesta a los tratamientos farmacológicos es un proceso recíproco al de la identificación de los genes implicados en las enfermedades. Los genes condicionantes o determinantes de la enfermedad

son candidatos lógicos a la explicación de la diversidad de las respuestas a los fármacos, y los genes implicados en el efecto farmacológico serán también candidatos lógicos en el desarrollo y progreso de la enfermedad. No obstante, en esta revisión se tratarán sólo aquellos polimorfismos genéticos relacionados con las dianas farmacológicas (receptores, sistemas efectores, proteínas, transportadores de fármacos, etc).

Proteínas G y receptores acoplados

La interacción inicial del fármaco con un receptor (proteína receptora) conlleva una alteración conformacional de éste de tal forma que provoca una variación en las propiedades de las proteínas asociadas al receptor, que forman parte de su sistema efector. Las proteínas G, denominadas así por fijar nucleótidos de guanina, pertenecen a esa clase de proteínas. Están ubicadas en la membrana celular y están acopladas a multitud de tipos de receptores de ligandos endógenos (monoaminas, neuropéptidos) de modo que alrededor del 50% de las dianas farmacológicas están asociadas a proteínas G. Su función primordial es la de ser uno de los primeros eslabones bioquímicos de la transmisión de la señal biológica iniciada en el receptor, mediante su participación en la síntesis de los llamados segundos mensajeros (p. ej., AMPc, inositol trifosfato) que forman a su vez parte de la cascada de procesos bioquímicos que llevan al efecto farmacológico.

Una lesión en cualquiera de los componentes de una vía común de transmisión de señal receptor-efector, empleada por muchos receptores, podrá producir una endocrinopatía generalizada.

Así, la deficiencia heterocigótica de la proteína Gs, que activa a la adenililciclase en todas las células, provoca alteraciones endocrinas múltiples (pseudohipoparatiroidismo tipo 1a). La deficiencia homocigótica de proteínas Gs probablemente sea letal. La activación constitutiva de las proteínas G, provocada por mutaciones sutiles en la estructura del receptor acoplado a dicha proteína, puede originar enfermedades tales como retinitis pigmentaria, pubertad precoz e hipertiroidismo maligno. Las proteínas G por sí mismas pueden ser oncogénicas cuando por mutación se sobreexpresan o son activadas constitutivamente, es decir, una alteración conformacional en su estructura provoca su activación permanente.

Se han descrito diversos polimorfismos genéticos que afectan a las subunidades α o β de la proteína G que alteran la sensibilidad a la restricción de sal y al efecto de los fármacos antihipertensivos en pacientes hipertensos. Un polimorfismo del gen codificador de la proteína G α (ATT->ATC, Ile en posición 131 en el exón 5), que consiste en la presencia (+) o ausencia (-) de un sitio de restricción para FokI provoca respuestas favorables en los individuos FokI (+) y preferentemente desfavorables en los FokI (-) al tratamiento de la hipertensión esencial con bloqueantes β -adrenérgico¹. Diversos polimorfismos que afectan a la subunidad β_3 de la proteína G, como el G β_3 C825T, que está asociado a una activación de la proteína G e hipertensión en individuos portadores del alelo T, determina el incremento del efecto hipotensor de la clonidina (en los portadores del alelo T) y una mayor respuesta antihipertensiva de los diuréticos tiazídicos en los homocigotos TT que en los CC^{2,3}.

Diversos polimorfismos genéticos de receptores de monoaminas (como los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} de la serotonina) están asociados a la susceptibilidad de padecimiento de discinesia tardía en pacientes esquizofrénicos a tratamiento con fármacos antipsicóticos⁴ y antagonistas del receptor D₃ de la dopamina⁵, o a la eficacia antipsicótica de la clozapina (receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ de la serotonina, y H₁ y H₂ de la histamina)⁶⁻⁸. En otros sistemas efectores de receptores monoamínicos se demostró que ciertos polimorfismos del receptor β_1 -adrenérgico (homocigotos Gly389) producía una reducción de la respuesta antihipertensiva de los bloqueantes de los receptores β -adrenérgicos⁹.

También han sido detectados diversos polimorfismos del gen del receptor β_2 -adrenérgico (gen ADR β_2). Dos de éstos, consisten en SNP (single nucleotid polymorphism) caracterizados por sendas sustituciones, una en el lugar 16 (Arg-Gly), y otra en el lugar 27 (Gly-Glu). Se observó

que aquellos pacientes asmáticos homocigóticos para el alelo 16 presentaban cinco veces más posibilidades de no responder al efecto broncodilatador del agonista β_2 -adrenérgico salbutamol que aquellos que presentaban el alelo normal con arginina, mientras que el polimorfismo en el codón 27 provocaba un efecto contrario¹⁰. También se ha comprobado que sendos polimorfismos del receptor α_2 y β_1 -adrenérgicos (α_1 CDeI322-325 y β_1 Arg389 respectivamente) actúan sinérgicamente en el riesgo de padecer y en la progresión de la insuficiencia cardíaca en individuos de raza negra. El polimorfismo aislado del receptor β_1 -adrenérgico no ocasionaba riesgo, y se piensa que la combinación de ambos polimorfismos condiciona la respuesta al tratamiento farmacológico de esa enfermedad¹¹.

Por último, sabemos que el receptor opioide m puede presentar tres polimorfismos SPN que afectan a regiones del receptor relacionadas con el acoplamiento a la proteína G o a la calmodulina. La consecuencia consiste en una variabilidad de las respuestas agudas y del uso crónico de la morfina^{12,13}.

Resistencias a la vitamina D y a la warfarina

La resistencia a la vitamina D, originada por alteraciones heterogéneas del gen codificador del receptor nuclear de la vitamina D, se transmite de forma autosómica recesiva y da lugar a un déficit en la absorción intestinal de calcio, hiperparatiroidismo secundario e hipofosfatemia, entre otros trastornos. Cursa con raquitismo que requiere dosis de 1,25-D₃ (1 α ,25-dihidroxitamina D₃) 1000 veces superiores a las normalmente empleadas.

La resistencia a la warfarina es muy rara. Se transmite de forma autosómica dominante. El *locus* autosómico, que codifica la reductasa (responsable de la activación –por reducción– de la vitamina K a hidroquinona) consta de dos alelos, S (sensible) y R (resistente). El homocigoto RR confiere resistencia a la warfarina y requiere dosis de anticoagulantes cumarínicos hasta 20 veces superiores que los individuos sensibles (SS).

Receptor glucocorticoide

Las anomalías primarias (hereditarias) en el gen del receptor glucocorticoide son responsables de que el 6,6% de la población sea relativamente “hipersensible” a glucocorticoides, y el 2,3% es relativamente “resistente”. Estas alteraciones podrían explicar porqué ciertos individuos desarrollan efectos adversos graves en el curso de regímenes a dosis bajas de glucocorticoides, mientras otros no desarrollan efectos colaterales

incluso en pautas de tratamiento prolongadas y a dosis mucho más altas¹⁴.

Receptor estrogénico

Ciertas variantes del gen codificador del receptor estrogénico- α (RE- α) pueden modificar los efectos de la terapia hormonal sustitutiva sobre el HDL-colesterol. Se observó que el 19% de las mujeres portadoras del genotipo IVS1-401 C/C (C en ambos cromosomas en la secuencia de intervención 1, en posición 401 antes del exón 2) presentaban con la terapia hormonal sustitutiva con estrógeno + progestágeno, un incremento en el nivel de HDL-colesterol dos veces mayor que en otras mujeres no portadoras de este polimorfismo. Se detectó un hallazgo similar en mujeres portadoras en polimorfismos en el intrón 1 del gen RE- α relacionados con el lugar IVS1-401¹⁵. Fueron identificados otros polimorfismos genéticos de RE- α como el IVS1-397 T/C, el VS1-351 A/C y polimorfismos repetitivos TA en la región promotora del gen que podrían estar asociados a un mayor riesgo cardiovascular, sobre todo en presencia de terapia hormonal sustitutiva¹⁶.

Canales iónicos

Receptores asociados a canales del calcio.

Diversos estudios de genética molecular han demostrado la heterogeneidad de la alteración genética subyacente a la hipertermia maligna (HM) desencadenada por ciertos anestésicos volátiles como halotano o metoxifluorano. Se han detectado diversas mutaciones del gen que codifica el receptor rianodina (RIR1) del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético, que está asociado a un canal de salida del calcio¹⁷. La mutación se acompaña de un incremento en la concentración citosólica de calcio y de un incremento del activador fisiológico 1,3,5-inositol trifosfato (IP3) de los canales de salida de calcio en el retículo sarcoplásmico dependientes de IP3^{18,19}. También se comprobó que alteraciones en los receptores dihidropiridínicos de los canales de Ca^{2+} desempeñan un papel en la predisposición a la HM en presencia de anestésicos volátiles²⁰.

Polimorfismos genéticos de los canales de sodio y potasio relacionados con la repolarización cardíaca. El mecanismo de la acción arritmogénica por fármacos (antibacterianos, antiarrítmicos, psicotropos y antihistamínicos) está asociada al bloqueo de los canales de K^+ (principalmente los rectificadores tardíos $-\text{IKr}-$), y a la consiguiente prolongación de la repolarización cardíaca, que lleva a la prolongación del intervalo QT²¹. La prolongación de la duración del potencial de acción cardíaco trae consigo la susceptibilidad

de aparición de post-despolarizaciones precoces consistentes en despolarizaciones espontáneas que actuarían de marcapaso ectópico, responsable de la taquicardia ventricular polimórfica. Se admite que la predisposición a padecer arritmias por fármacos que prolongan el intervalo QT es mayor en las personas genéticamente predispuestas. En este sentido, existen dos entidades, que se caracterizan por diferentes canalopatías. Se conocen al menos seis genes (*locis* LQT1 a LQT6) cuya mutación es responsable del síndrome de Romano-Ward: dos codificadores de subunidades de canales de potasio (LQT1 en cromosoma 11 –corriente $\text{I}_{\text{Ks}}-$, gen KCNQ1), (LQT2 en cromosoma 7 –corriente $\text{I}_{\text{Kr}}-$, gen HERG [human-ether-a-go-go-related gene]), uno que codifica una subunidad del canal de sodio (LQT3 en cromosoma 3 –corriente $\text{I}_{\text{Na}}-$, gen SCN5A), y otros dos genes codificadores de subunidades reguladoras de canales de potasio (LQT5 en cromosoma 21 –corriente $\text{I}_{\text{Ks}}-$, gen KCNE1, que regula al KCNQ1 y el MiRP1 que regula al HERG, y LQT6 en cromosoma 21 –corriente $\text{I}_{\text{Ks}}-$, gen KCNE2)^{22,23}. El síndrome de Jervell y Lange-Nielsen es debido a una mutación que afecta a ambos alelos de un gen autosómico dominante (KCNQ1 y KCNE1)^{24,25}.

Genes relacionados con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

Recientemente han sido descubiertos polimorfismos de inserción (I) y de delección (D) en el gen codificador del ECA en el cromosoma 17q23 del genoma humano. Mientras el genotipo II parece estar asociado a una mejor respuesta del captopril en la normalización de la presión arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca, el genotipo DD estaría relacionado con una respuesta más favorable del enalapril en la hipertrofia ventricular y en la presión de llenado ventricular en pacientes con hipertensión esencial²⁶. También fue detectado que los portadores del alelo D presentan un peor pronóstico de la insuficiencia cardíaca en pacientes no tratados con bloqueantes β -adrenérgicos²⁷.

Se ha asociado la existencia de polimorfismos de tipo SNP en el gen codificador de la α -aducina, una proteína que regula la bomba ATPasa sodio-potasio, con la hipertensión y la respuesta antihipertensiva a la furosemida e hidroclorotiazida. Se ha observado que la reducción de la presión arterial es dos veces mayor en los heterocigotos portadores la variante TRp460 que en los homocigotos portadores de la variante Gly460^{28,29}. Por el contrario, los polimorfismos detectados de los genes codificadores del angiotensinógeno (T174>M) y del receptor de la angiotensina II tipo 1

(A1166->C) no se asocian a ninguna respuesta diferencial en el tratamiento antihipertensivo³⁰.

Factor V y otras proteínas de la coagulación

La sustitución G->A en el nucleótido 1691 del gen codificador del factor V de la coagulación da lugar a un factor V modificado (sustitución Arg->Gln en el aminoácido 506) denominado factor V Leiden (3-8% heterocigotos; 1:5000 homocigotos en la población europea), cuyas consecuencias clínicas más característica son la trombofilia y el tromboembolismo venoso (TEV). El uso de anticonceptivos orales (ACO) aumenta sustancialmente el riesgo de TEV en las mujeres heterocigóticas portadoras del factor V Leiden. Mientras que el riesgo de TEV aumenta con un factor de 3,8 por el uso de ACO en ausencia de factores conocidos de riesgo, el aumento es de un factor de 34,7 si las mujeres son portadoras heterocigóticas de factor V Leiden. Dicho riesgo se ve incrementado en un factor de 100 en caso de homocigosis^{31,32}. También se observó que en las mujeres portadoras heterocigóticas del factor V Leiden, el riesgo de TEV es el doble con el uso de ACO de tercera generación que con ACO de segunda generación, posiblemente como consecuencia de que los de tercera generación presentan una mayor resistencia a la proteína C activada³³. En mujeres sometidas a terapia hormonal sustitutiva, que por sí misma, y en ausencia de otros factores de riesgo, incrementa entre 2 y 4 el riesgo relativo de TEV^{34,35}, se incrementa dicho riesgo hasta 15 veces en caso de afectación heterocigótica del factor V Leiden³⁶.

La mutación heterocigótica de la mutación G->A en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina y las deficiencias de las proteínas C o S, también provocan incremento del riesgo de TEV en mujeres que utilizan ACO³⁷⁻³⁹. En mujeres con deficiencia de antitrombina, la incidencia de TEV fue del 27% entre las que usaban frente a un 3,4% entre las que no usaban ACO³⁹.

Genes relacionados con el metabolismo lipídico

De los diferentes polimorfismos SNP del gen APOE, que codifican las apolipoproteínas (Apo) ApoE2, ApoE3 y ApoE4, la variante ApoE4 está asociada a un incremento de los niveles plasmáticos de colesterol debido a un incremento en la absorción intestinal de lipoproteínas, a un aumento de la unión de las partículas LDL al receptor LDL hepático y a la consiguiente regulación negativa de la actividad de la HMG-CoA (3-hidro-

xi-3-metilglutaril-coenzima A) reductasa⁴⁰. Se observó que un SNP en el gen CETP (cholesterol esther transfer protein), interviene en la actividad de CEPT y en los niveles de HDL-colesterol. Los portadores del genotipo B1B1 presentaron mayores actividades de CEPT y concentraciones más bajas de HDL-colesterol que los portadores del genotipo B2B2. Por otro lado, el genotipo B2B2, en contraste con los genotipos B1B2 o B1 B1, presenta, en los pacientes tratados con pravastatina una mayor reducción de la progresión de la arteriosclerosis coronaria⁴¹. También, el genotipo B2B2 parece favorecer el efecto del etanol sobre el aumento del HDL-colesterol⁴². Si bien no se detectó variación en la respuesta sobre HDL-colesterol y triglicéridos a las estatinas, sí se observó una respuesta diferencial al tratamiento con estos fármacos en ciertos haplotipos del gen CEPT, que consistían en nueve SNP a lo largo del gen CETP completo⁴³. No obstante algunas observaciones puntuales, las interacciones entre el genotipo y la respuesta bioquímica y clínica al tratamiento con estatinas no han sido suficientemente confirmadas.

También en el caso de la enfermedad de Alzheimer es la isoforma APOE4 la que está asociada a una evolución menos favorable y la APOE2 a la más favorable⁴⁴. También se observó que los pacientes que mostraban homocigosis de APOE4 (APOE4 en ambos alelos) presentaban una respuesta sintomática menos manifiesta al anticolinesterásico tacrina⁴⁵.

Gen MDR

La investigación de la resistencia múltiple a fármacos anticancerosos, MDR (multi drug resistance), dio lugar a la caracterización de los genes que codifican diversas proteínas responsables de MDR, como son la glicoproteína-P 170 (gp-P), el transportador proteico asociado a multiresistencia a fármacos (MDR1), la proteína pulmonar de resistencia y la proteína de resistencia del cáncer mamario. El factor mejor conocido es la gp-P 170, una proteína transportadora dependiente de energía ubicada en la membrana celular que opera como extrusora celular de muy diferentes tipos de fármacos, es codificada por el gen de resistencia múltiple a fármacos (MDR1), que en el genoma humano está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q21-31)⁴⁶. La ubicuidad y el gran número de sustratos farmacológicos de gp-P hace que la absorción, distribución y excreción de múltiples fármacos estén influenciados por este transportador. Los niveles celulares elevados de gp-P fueron asociados a la resistencia a citotáticos en leucemias y en tumores sólidos. La sobreexpresión del gen MDR1, consecutiva a una

mutación (genotipo CC en ABCB1 3435) da lugar a una producción aumentada de gp-P y a una resistencia a la acción de los antiepilépticos⁴⁷ como probable consecuencia de su acceso limitado al sistema nervioso. Se piensa que la penetración de los antirretrovirales inhibidores de la proteasa (IP) al sistema nervioso y a los testículos está disminuida en respuesta a un exceso de producción del transportador gp-P. Existen pruebas cada vez más convincentes de que la producción celular excesiva de gp-P va acompañada de resistencia a la acción de los antirretrovirales como consecuencia de la acumulación limitada de estos en las células infectadas por VIH⁴⁸. Se piensa que gp-P desempeña un papel importante en la penetración en compartimientos de difícil acceso de los fármacos antirretrovirales. En pacientes infectados por VIH-1 se observó que el polimorfismo MDR1 3435 C/T predice la recuperación inmunológica después del tratamiento antirretroviral⁴⁹.

Enzimas de la síntesis de las porfirinas y del hem

Las porfirias constituyen la entidad clínica característica de los defectos genéticos que afectan a las enzimas de la cadena biosintética de las porfirinas y del hem. Las porfirias son un grupo de alteraciones metabólicas provocadas por una actividad deficitaria de las enzimas responsables de la biosíntesis del hem. Los fármacos son los factores desencadenantes más frecuentes junto con el etanol, las infecciones y el ayuno. El sexo femenino es el más afectado. Los síntomas más típicos de estos graves síndromes son dolor abdominal, vómitos, alteraciones cutáneas, taquicardia, hipertensión, neuropatía periférica, trastornos psiquiátricos, e incremento urinario del porfobilinógeno⁵⁰.

La porfiria intermitente aguda, la forma más frecuente porfiria aguda, es de presentación autosómica dominante y está provocada por mutación en el gen codificador de la hidroximetilbilanosintetasa (o porfobilinogenodesaminasa), la tercera enzima de la síntesis del hem. Este déficit lleva a una sobreproducción de la δ -5-aminolevulinatosintetasa, primera enzima de la vía. Consiguientemente los precursores del hem son sintetizados en exceso en el hígado y excretados por la orina⁵¹. Su detección directa es el método de elección para el diagnóstico de portadores asintomáticos en familias afectadas por el síndrome⁵². También se dilucidaron las mutaciones genéticas de otros tipos de porfiria hepática, también desencadenadas por xenobióticos, como la porfiria eritropoyética congénita, la porfiria variegata y la protoporfiria eritropoyética⁵³.

Diversos fármacos porfirinogénicos que parecen actuar por mecanismos relacionados con la inactivación de isoenzimas del citocromo P450, conducen a la formación de N-alquilprotoporfirina IX, un potente inhibidor de la ferroquelatasa, enzima terminal de la biosíntesis del hem. Este déficit en la síntesis del hem conduciría a la sobreproducción de δ -5-aminolevulinatosintetasa y al subsiguiente estímulo en la síntesis de las porfirinas⁵⁴.

Sintetasa de leucotrieno C4

Se atribuye a la sintetasa del leucotrieno C4 (LTC4S) un papel crucial en la reacción inflamatoria que acompaña al asma. Se ha detectado una sobreexpresión de la enzima LTC4S en pacientes con reacciones asmáticas por aspirina provocada por un polimorfismo SNP en la región reguladora 5' del gen codificador de la enzima⁵⁵.

Variabilidad en la respuesta antitumoral

Son numerosos los factores ambientales y genéticos que pueden influir en la susceptibilidad al crecimiento neoplásico y a su tratamiento, y es probable que estén implicados genes a múltiples niveles a lo largo del proceso multietadío del cáncer. En pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), empleando técnicas de *microarrays* de oligonucleótidos se observó que los diferentes perfiles de riesgo establecidos en subtipos (p. ej., T-ALL, E2A-PBX1, BCR-ABL, TEL-AML1) se asocian a aquellos pacientes que presentaron una respuesta insuficiente a la terapia con citostáticos⁵⁶. En este mismo proceso, y en otros tipos de neoplasia, se observó que la susceptibilidad a los agentes tóxicos ambientales está relacionada con polimorfismos en las enzimas metabolizadoras tanto CYP (CYP1A1, CYP2E1) como NQO1, GSTM1, GSTP1 y NAT2, que están asociados al desarrollo de la enfermedad neoplásica⁵⁷. Ya se comentó (en "Polimorfismos genéticos asociados a un incremento de toxicidad de los citostáticos"), la influencia de polimorfismos genéticos de este tipo sobre la respuesta de agentes citostáticos.

Ciertos polimorfismos genéticos de la timidilato sintetasa (TS) (genotipos 3R/3R), enzima diana del citostático 5-fluorouracilo (5-FU), se asociaron a resistencias a su efecto quimioterápico⁵⁸. De modo análogo, el polimorfismo de la proteína XPD que participa en la vía de reparación de nucleótidos escindidos (mutación en codón 751, A->C que provoca una permutación de los aminoácidos Lys->Gln) hace que pierda su capacidad reparadora del ADN. Se piensa que el polimorfismo puede influir también en la respuesta clínica

de los cánceres gástricos o colo-rectales a 5-FU, pero este aspecto no está suficientemente aclarado.

Las células tumorales de cáncer de mama con mutaciones de los genes BRCA1/2 son susceptibles a ciertos agentes antineoplásicos y a la radiación, pero resistentes a otros como taxol o taxotere. Se observó además que las células cancerosas con mutaciones de BRCA1 eran deficitarias en la proteína codificada por el gen Bcl-2, que interviene en la apoptosis y parece ser también un factor importante en la efectividad del taxol^{59,60}. El gen BRCA1 regula la expresión del gen Bcl-2 y por lo tanto la apoptosis de las células tumorales. Esta regulación positiva sería un factor importante en la respuesta a aquellos citostáticos como el cisplatino o la adriamicina que interactúan directamente con las bases del ADN. Ambos actúan de forma diferente al taxol, y su acción directa sobre el ADN explica su eficacia en tumores mamarios cuyas células cancerosas presentan mutaciones en BRCA1⁶¹. La proteína HER-2, receptor de un factor de crecimiento, codificada por el gen HER-2 está sobreexpresada en alrededor del 30% de los carcinomas mamarios. La sobreexpresión de HER-2 se relaciona con la resistencia a los quimioterápicos y a un pronóstico más desfavorable. En estas pacientes, la respuesta a trastuzumab, un anticuerpo humanizado frente a HER-2, es más alentadora⁶². En la actualidad, los genes para los que se encontró una relación con el crecimiento tumoral comprenden oncogenes como HER-2 (c-erB-2, NEU), Bcl-2, c-myc, y ras entre otros, además de los genes supresores de tumores como p53. Muchas estrategias de terapia adyuvante se basan en la síntesis de oligonucleótidos antisentido frente a secuencias específicas del ARN producto de algunos de estos genes⁶³.

La survivina es una proteína inhibidora de la apoptosis, que se sobreexpresa en muchos tipos de tumores y en los tejidos fetales. En las células

neoplásicas, su sobreexpresión se asocia a un peor pronóstico y respuesta al tratamiento en diferentes tipos de cáncer⁶⁴⁻⁶⁸. La proteína p53 no mutada parece ejercer un efecto represor sobre el promotor de la survivina, y la oncoproteína c-H-Ras desempeña un efecto promotor sobre esta sustancia^{69,70}.

Es sabido que los déficits de los genes con capacidad reparadora del ADN dañado pueden conducir a la inestabilidad genética y a la carcinogénesis⁷¹⁻⁷³. Se ha comprobado que la sobreexpresión del gen ERCC1 provoca a resistencia a gemcitabina/cisplatino en pacientes de cáncer pulmonar de células no pequeñas. La sobreexpresión del gen XPD (Xeroderma pigmentosum tipo D), se asocia a resistencia a cisplatino en diferentes células tumorales humanas⁷⁴.

Respuestas farmacológicas anómalas por déficits enzimáticos en los hematíes

La carencia o disminución de alguna de estas tres enzimas: glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G-6-PD), glutatión-reductasa o metahemoglobín-reductasa en el hematíe pueden llevar a la aparición de reacciones tóxicas por la administración de ciertos fármacos. En el déficit de G-6-PD, ligado al cromosoma X, está impedida la producción de NADPH favoreciéndose de este modo la producción de glutatión oxidado. En estas circunstancias se produce hemólisis al no estar compensado por el glutatión reducido el proceso de oxidación de determinados grupos químicos (p. ej., presencia de fármacos oxidantes). Los fármacos oxidantes actúan de modo similar al caso anterior si la deficiencia es de glutatión reductasa, pues el defecto origina directamente una disminución del glutatión reducido. La consecuencia del déficit de hemoglobín-reductasa es la acumulación de metahemoglobina al estar disminuida su reducción a hemoglobina.

Referencias bibliográficas

1. Jia H, Hingorani AD, Sharma P, Hopper R, Dickerson C, Trutwein D, Lloyd DD, Brown MJ. Association of the G(s)alpha gene with essential hypertension and response to beta-blockade. *Hypertension* 1999;34:8-14.
2. Nurnberger J, Dammer S, Mitchell A, Siffert W, Wenzel RR, Gossel M, Philipp T, Michel MC, Schafers RF. Effect of the C825T polymorphism of the G protein beta 3 subunit on the systolic blood pressure-lowering effect of clonidine in young, healthy male subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:53-60.
3. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001;37:739-43.
4. Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Goltser T, Shalem R, Schlafman M, Dorevitch A, Yakir A, Greenberg D, Lerner A, Lerer B. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6:225-229.
5. Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Inbar R, Neeman T, Schlafman M, Dorevitch A, Yakir A, Lerner A, Goltser T, Shelevoy A, Lerer B. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;152:408-413.
6. Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, Kirov G, Collier DA, Kerwin RW. Evidence for association

- between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry* 1998;3:61-66.
7. Gutierrez B, Arranz MJ, Huezio-Diaz P, Dempster D, Matthiasson P, Travis M, Munro J, Osborne S, Kerwin RW. Novel mutations in 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes not associated with clozapine response. *Schizophr Res* 2002;58:93-97.
 8. Mancama D, Arranz MJ, Munro J, Osborne S, Makoff A, Collier D, Kerwin R. Investigation of promoter variants of the histamine 1 and 2 receptors in schizophrenia and clozapine response. *Neurosci Lett* 2002;333:207-211.
 9. Sofowora GG, Dishy V, Muszkat M, Xie HG, Kim RB, Harris PA, Prasad HC, Byrne DW, Nair UB, Wood AJ, Stein CM. A common beta₁-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:366-71.
 10. Martinez F D, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphism of the Beta₂-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997;100:3184-3188.
 11. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta₁- and alpha_{2C}-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1135-1142.
 12. Bond Ch, LaForge KS, Tian M, Meliad, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong JA, Leal SA, Tischfield JA, Kreek MJ, Yu L. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters μ -endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1998;95: 9608–9613.
 13. Wang D, Quillan JM, Winans K, Lucas JL, Sadee W. Single nucleotide polymorphisms in the human mu opioid receptor gene alter basal G protein coupling and calmodulin binding. *Biol Chem* 2001;276:34624-34630.
 14. Lamberts SW, Huizenga AT, de Lange P, de Jong FH, Koper JW. Clinical aspects of glucocorticoid sensitivity. *Steroids* 1996;61:157-160.
 15. Herrington DM, Howard TD, Hawkins GA, Reboussin DM, Xu J, Zheng SL, Brosnihan KB, Meyers DA, Bleecker ER. Estrogen-receptor polymorphisms and effects of estrogen replacement on high-density lipoprotein cholesterol in women with coronary disease. *N Engl J Med* 2002;346:967-974.
 16. Herrington DM, Howard TD. ER-alpha variants and the cardiovascular effects of hormone replacement therapy. *Pharmacogenomics*. 2003;4:269-277.
 17. Ruffert H, Olthoff D, Deutrich C, Thamm B, Froster U. In vitro contracture test and gene typing in diagnosing malignant hyperthermia. Each as an appropriate complement to the other method. *Anaesthesist* 2000;49:113-120.
 18. Otsu K, Nishida K, Kimura Y, Kuzuya T, Hori M, Kamada T, Tada M. The point mutation Arg615→Cys in the Caa2+ release channel of skeletal sarcoplasmic reticulum is responsible for hypersensitivity to caffeine and halothane in malignant hyperthermia. *J Biol Chem* 1994;269:9413-9415.
 19. Steinmann CM. A possible role for inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) in malignant hyperthermia. *Med Hypotheses* 1994;42:190-192.
 20. Missiaen L, Robberecht W, Bosch LV, Callewaert G, Parys JB, Wuytack F, Raeymaekers L, Nilius B, Eggermont J, Smedt HD. Abnormal intracellular Ca(2+) homeostasis and disease. *Cell Calcium* 2000;28:1-21.
 21. Moss AJ. The QT interval and torsade de pointes. *Drug Saf* 1999;21 Suppl 1:5-10; discussion 81-87.
 22. Janse MJ, Wilde AA. Molecular mechanisms of arrhythmias. *Rev Port Cardiol* 1998;17 Suppl 2:II41-46.
 23. Laitinen P, Fodstad H, Piippo K, Swan H, Toivonen L, Viitasalo M, Kaprio J, Kontula K. Survey of the coding region of the HERG gene in long QT syndrome reveals six novel mutations and an amino acid polymorphism with possible phenotypic effects. *Hum Mutat* 2000;15:580-581.
 24. Sanguinetti MC. Long QT syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanism in long QT syndrome type 1. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:710-712.
 25. Splawski I Timothy K, Vincent G, Atkinson D, Keating M. Molecular basis of long-QT syndrome associated with deafness. *N Eng J Med* 1997;336:1562-1567.
 26. Baudin B. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and drug response. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:853-856.
 27. McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, Palmer A, Wang JJ, MacGowan GA, Murali S, Rosenblum WD, London B, Feldman AM. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2001;103:1644-1647.
 28. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M, Glorioso N, Lanzani C, Manunta P, Righetti M, Rivera R, Stella P, Troffa C, Zagato L, Bianchi G. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;349:1353-1357.
 29. Glorioso N, Manunta P, Filigheddu F, Troffa C, Stella P, Barlassina C, Lombardi C, Soro A, Dettori F, Parpaglia PP, Alibrandi MT, Cusi D, Bianchi G. The role of alpha-adducin polymorphism in blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study. *Hypertension* 1999;34:649-54.
 30. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Ohman P, Nystrom F, Hagg A, Lind L. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Hypertens* 2002;20:657-663.
 31. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:210-213.
 32. Vandembroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-1457.
 33. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandembroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation on risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-1596.
 34. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-980.
 35. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-987.
 36. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, Lowe GD. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002;116:851-854.
 37. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;33:1793-1797.
 38. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. The GTH Study Group on Natural Inhibitors. *Thromb Haemost* 1994;71:548-552.
 39. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742-748.
 40. Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BH, Monique Verschuren WM, Kastelein JJ, Leufkens HG, de Boer A. Genetic polymorphisms: importance for response to

- HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 2002;163:213-222.
41. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, Bruschke AV, Lie KI, Kastelein JJ. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:86-93.
 42. Kondo I, Berg K, Drayna D, Lawn R. DNA polymorphism at the locus for human cholesteryl ester transfer protein (CETP) is associated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein levels. *Clin Genet* 1989;35:49-56.
 43. Hauser ER, Mooser V, Crossman DC, Haines JL, Jones CH, Winkelmann BR, Schmidt S, Scott WK, Roses AD, Pericak-Vance MA, Granger CB, Kraus WE; Design of the Genetics of Early Onset Cardiovascular Disease study. Design of the Genetics of Early Onset Cardiovascular Disease (GENE-CARD) study. *Am Heart J* 2003;145:602-613.
 44. Kim KW, Jhoo JH, Lee KU, Lee DY, Lee JH, Youn JY, Lee BJ, Han SH, Woo JI. Association between apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease in Koreans. *Neurosci Lett* 1999 31;277:145-8.
 45. Poirier J, Delisle MC, Quirion R, Aubert I, Farlow M, Lahiri D, Hui S, Bertrand, P, Nalbantoglu J, Gilfix BM, Gauthier S. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Nat Acad Sci* 1995;92:12260-12264.
 46. Belpomme D, Gauthier S, Pujade-Lauraine E, Facchini T, Goudier MJ, Krakowski I, Netter-Pinon G, Frenay M, Gousset C, Marie FN, Benmiloud M, Sturtz F. Verapamil increases the survival of patients with anthracycline-resistant metastatic breast carcinoma. *Ann Oncol* 2000;11:1471-1476.
 47. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, Wood NW, Sisodiya SM. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003;348:1442-1448.
 48. Andrade A, Flexner C. Drug Transporter, Drug Concentrations, and Drug Interactions. *The Hopkins HIV Report*. March 2001.
 49. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, Decosterd LA, Furrer H, Opravil M, Pantaleo G, Retelska D, Ruiz L, Schinkel AH, Vernazza P, Eap CB, Telenti A; Swiss HIV Cohort Study. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002;359:30-6.
 50. Morales Ortega X, Wolff Fernandez C, Leal Ibarra T, Montana Navarro N, Armas-Merino R. Porphyrin crisis: experience of 30 episodes. *Medicina (B Aires)* 1999;59:23-27.
 51. Bor M, Balogh K, Pusztai A, Tasnadi G, Hunyady L. Identification of acute intermittent porphyria carriers by molecular biologic methods. *Acta Physiol Hung* 1999;86:147-153.
 52. Whatley SD, Woolf JR, Elder GH. Comparison of complementary and genomic DNA sequencing for the detection of mutations in the HMBS gene in British patients with acute intermittent porphyria: identification of 25 novel mutations. *Hum Genet* 1999;104:505-510.
 53. Sarkany RP. Porphyrin. From Sir Walter Raleigh to molecular biology. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:235-241.
 54. Gamble JT, Wong SG, Dailey HA, Marks GS. Use of recombinant human ferrochelatase as a sensitive bioassay for N-alkylprotoporphyrin IX formed after interaction of porphyrinogenic xenobiotics with rat liver microsomes. *Can J Physiol Pharmacol* 2000;78:578-581.
 55. Penrose JF, Baldasaro MH. Leukotriene C4 synthase: A candidate gene for the aspirin-intolerant asthmatic phenotype. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:353-360.
 56. Yeoh, EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, Patel D, Mahfouz R, Behm FG, Raimondi SC, Relling MV, Patel A, Cheng C, Campana D, Wilkins D, Zhou X, Li J, Liu H, Pui C-H, Evans WE, Naeve C, Wong L, Downing JR. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002;1:133-143.
 57. Krajcinovic M, Labuda D, Sinnott D. Childhood acute lymphoblastic leukemia: genetic determinants of susceptibility and disease outcome. *Rev Environ Health* 2001;16:263-279.
 58. Ishida Y, Kawakami K, Tanaka Y, Kanehira E, Omura K, Watanabe G. Association of thymidylate synthase gene polymorphism with its mRNA and protein expression and with prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res* 2002;22:2805-2809.
 59. Turner BC, Harrold E, Matloff E, Smith T, Gumbs AA, Beinfeld M, Ward B, Skolnick M, Glazer PM, Thomas A, Haffty BG. BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1/BRCA2 mutations. *J Clin Oncol* 1999;17:3017-24.
 60. Miesfeldt S, Turner BL, Lovell MA, Cooper MR, Lescallett J, Jones SM. A novel BRCA1 mutation in an identical twin pair with similar clinical histories. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;100:43-8.
 61. Turner BC, Glazer PM, Haffty BG. BRCA1/BRCA2 in breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:3689.
 62. Manion MK, Hockenbery DM. Targeting bcl-2-related proteins in cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2003;2:S105-14.
 63. Meert AP, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Mascaux C, Verdebout JM, Delmotte P, Lafitte JJ, Sculier JP. The role of HER-2/neu expression on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2003;89:959-65.
 64. Takai N, Miyazaki T, Nishida M, Nasu K, Miyakawa I. Survivin expression correlates with clinical stage, histological grade, invasive behavior and survival rate in endometrial carcinoma. *Cancer Lett* 2002;184:105-16.
 65. Yu J, Leung WK, Ebert MP, Ng EK, Go MY, Wang HB, Chung SC, Malfertheiner P, Sung JJ. Increased expression of survivin in gastric cancer patients and in first degree relatives. *Br J Cancer* 2002;87:91-7.
 66. Sasaki T, Lopes MB, Hankins GR, Helm GA. Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002;104:105-9.
 67. Ikehara M, Oshita F, Kameda Y, Ito H, Ohgane N, Suzuki R, Saito H, Yamada K, Noda K, Mitsuda A. Expression of survivin correlated with vessel invasion is a marker of poor prognosis in small adenocarcinoma of the lung. *Oncol Rep* 2002;9:835-8.
 68. Zaffaroni N, Pennati M, Colella G, Perego P, Supino R, Gatti L, Pilotti S, Zunino F, Daidone MG. Expression of the antiapoptotic gene survivin correlates with taxol resistance in human ovarian cancer. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:1406-12.
 69. Mirza A, McGuirk M, Hockenberry TN, Wu Q, Ashar H, Black S, Wen SF, Wang L, Kirschmeier P, Bishop WR, Nielsen LL, Pickett CB, Liu S. Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. *Oncogene* 2002;21:2613-22.
 70. Sommer KW, Schamberger CJ, Schmidt GE, Sasgary S, Cerni C. Inhibitor of apoptosis protein (IAP) survivin is up-regulated by oncogenic c-H-Ras. *Oncogene* 2003;22:4266-80.
 71. Xing D, Tan W, Lin D. Genetic polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer among Chinese population (review). *Oncol Rep* 2003;10:1615-23.
 72. Gao WM, Romkes M, Day RD, Siegfried JM, Luketich JD, Mady HH, Melhem MF, Keohavong P. Association of the DNA repair gene XPD Asp312Asn polymorphism with p53 gene mutations in tobacco-related non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* 2003;24:1671-1676.
 73. Gao WM, Romkes M, Day RD, Siegfried JM, Luketich JD, Mady HH, Melhem MF, Keohavong P. Association of the DNA repair gene XPD Asp312Asn polymorphism with p53 gene mutations in tobacco-related non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis* 2003;24:1671-1676.
 74. Rosell R, Crino L, Danenberg K, Scagliotti G, Bepler G, Taron M, Alberola V, Provencio M, Camps C, De Marinis F, Sanchez JJ, Penas R. Targeted therapy in combination with gemcitabine in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003;304 Suppl 10:19-25.