



Medicina personalizada: farmacogenómica y farmacoepigénica

Tailored Medicine: Pharmogenomics and Pharmacogenetics

Recibido: junio 16 de 2011. Enviado para modificaciones: junio 21 de 2011. Aceptado: junio 23 de 2011.

El proyecto genoma humano, los avances y los desarrollos de las diferentes “ómicas”, apoyados en la medicina traslacional, han permitido el conocimiento y avance en muchos de los mecanismos moleculares de la fisiología y la patología en el humano. Basado en estos conocimientos se tienen muchas evidencias de que la mayor parte de la terapia con medicamentos puede ser individualizada sobre los estudios de variación del genoma humano, ya que solo entre el 30 % y 60 % de los pacientes tienen una respuesta común a dichas terapias (1).

En el Proyecto del Varioma Humano (HVP) se estudian polimorfismos de nucleótidos simple (SNP), generados en gran medida por efecto de la evolución, que dan origen a la variabilidad en el genotipo de la población; variaciones que pueden tener implicaciones en la adaptación de las especies a un medio o, por el contrario, pueden constituir la causa de muchas de las enfermedades (2). Estas variaciones son de gran interés biomédico en el estudio de diferentes genes relacionados con las enzimas que metabolizan los fármacos, los transportadores de los fármacos, entre otras áreas de interés biomédica.

Desde el 2000, se cuenta con bases de datos de farmacogenómica*, donde se encuentra información sobre la variación del genoma humano y la respuesta a los medicamentos, asociadas

The human genome program, the breakthroughs and developments of the various “omics”, with the support of translational medicine, have driven knowledge and progress with regards to many of the molecular mechanisms of human physiology and pathology. Based on this knowledge there is numerous evidence showing that drug therapy can be individualized based on the studies of the human genome variations, considering that only between 30 % to 60 % of the patients have a common answer to those therapies (1).

The Human Variome Project (HVP) studies the simple nucleotide polymorphisms (SNP) generated, to a large extent, by the effect of evolution and give rise to the variability of the genotype in the population; these variations may have implications in the adaptation of the species to a particular environment or, on the contrary, may become the cause for many diseases (2). These variations are of great biomedical interest for studying, among other areas, the different genes associated to the drug metabolizing enzymes.

The pharmacogenomics* database has been available since the year 2000 and provides information on the human genome variation and the response to drugs (3). Tailoring treatment based on these variations has implications in terms of the adverse effects to certain medicines, hospitalization time and the number of drug-related deaths

* PharmGKB, véase en <http://www.pharmgkb.org/>.

con estas (3). La individualización de las terapias, sobre la base de estas variaciones, tiene implicaciones en las reacciones adversas de los medicamentos, el tiempo de hospitalización y el número de muertes relacionadas con los diferentes medicamentos (4). Dichos estudios se han convertido en uno de los principales avances y promesas en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades.

La superfamilia de las enzimas del citocromo P450 (CYP) es uno de los principales blancos de estudio de la farmacogenómica (5). Estas enzimas son responsables del 75 % al 80 % de la fase I del metabolismo y del 75 % al 80 % del aclaramiento de diferentes fármacos utilizados en la clínica. Estas enzimas son codificadas por 57 tipos de genes y están involucradas en el metabolismo de sustancias exógenas, incluyendo los fármacos. La caracterización de los polimorfismos de las diferentes enzimas de la familia CPY es una de las bases para la determinación del concepto de medicina personalizada, sobre la cual se hace la selección del tipo, las dosis y los ajustes de los medicamentos.

Las diferentes variaciones en el genotipo en los genes CPY generan los cuatro fenotipos de metabolizadores, conocidos como metabolizadores ultrarrápidos, extensivos, intermediarios y lentos. Otro blanco de importancia biomédica es la enzima arilamina N-acetiltransferasa, la cual presenta relevancia en el campo de la farmacogenética por los diferentes polimorfismos descritos, los cuales se relacionan con fenotipos de acetilación lento o rápido, con elevado impacto en la toxicidad de diferentes medicamentos. Adicionalmente, se conocen las bases de datos en farmacogenética de diferentes transportadores de membrana, donde se muestra la variación genética de estos y la respuesta relacionada con dichas variaciones a los diferentes fármacos** (1).

Se ha reconocido por más de cincuenta años que los factores genéticos, en muchos casos, tienen influencia individual sobre la respuesta a los fármacos empleados en anestesia (6,7). Los

(4). These studies have become some of the main breakthroughs and promises for understanding, diagnosing and treating many diseases.

The P450 cytochrome super family of enzymes is one of the key targets of analysis in pharmacogenomics (5). These are the enzymes responsible for 75 % to 80 % of Phase I metabolism and of 75 % to 80 % of the clearance of the various drugs used in the clinic. These enzymes are coded by 57 types of genes and are involved in the metabolism of exogenous substances, including drugs. The characterization of the polymorphisms of the various CPY family enzymes is one of the pillars of personalized medicine as a concept, which provides the foundation for selecting the type of drug, the dose and any adjustments thereof.

The different variations in the genotype of the CPY genes give rise to the four phenotypes of metabolizers known as ultrarapid, extensive, intermediate and slow. Another key biomedical target is the arilamine N-acetyltransferase enzyme that becomes relevant to pharmacogenetics due to the different polymorphisms described, which is related to slow/fast acetylation phenotypes and with the high toxicity impact of different drugs. Moreover, there are pharmacogenetic databases of various membrane transporters showing their genetic variation and the variation-associated response to different drugs** (1).

It has been know for over 50 years that in most cases genetic factors impact the individual response to the pharmacological agents used in anesthesia (6,7). The opioids used for many years in anesthesia and acute and chronic pain, are an example of the variations in terms of the dose used for individual patients. To a large extent, these variations have been explained on the basis of genetic heterogeneity that impacts the pharmacokinetics and pharmacodynamics of these drugs. Opioid μ -receptors mediate the neuromodulation processes through the inhibitory protein-G (Gi) mediated signals.

** Véase <http://pharmacogenetics.ucsf.edu/>.

opioides, empleados durante muchos años en el campo de la anestesia y el dolor agudo y crónico, son un ejemplo de la diferencia respecto a la dosis empleada por paciente. Estas variaciones, en gran medida, se han explicado sobre la base de la heterogeneidad genética, la cual tiene influencia sobre la farmacocinética y farmacodinámica de estos medicamentos. Los receptores μ de los opiodes median sus procesos neuromoduladores a través de señales mediadas por la proteína-G inhibitoria (Gi).

Se han descrito diferentes polimorfismos del receptor μ de los opioides, los cuales están relacionados con la diferencia de los pacientes a la respuesta de los opiodes. Uno de los polimorfismos o SNP conocidos del receptor μ es el c.118A.G (A118G), con una frecuencia alélica del 2 % - 40 %, dependiendo de la población étnica. Es posible que nuestra población requiera estudios masivos, bajo políticas del Estado, con los cuales se puedan tener bases de datos de nuestra variación génica de muchos de los genes relacionados con el metabolismo y transporte de medicamentos, en cada una de las áreas de la salud. Dichas políticas se vienen desarrollando en muchos países del mundo, con muchas expectativas para brindar unas condiciones óptimas en el tratamiento del paciente.

Por otro lado, en 1940, Conrad Hal Waddington, profesor de la Universidad de Cambridge, se refirió a la *epigenética* como la interacción causal en los aspectos moleculares que modulan la expresión de un genotipo en un fenotipo particular (8,9). La expresión diferencial de un subgrupo de proteínas de las cerca de 20.300 predichas, en aproximadamente 230 tipos celulares descritos en un organismo humano, se relacionan, entre otros, con la regulación de modificaciones epigenéticas, asociadas principalmente con el código de histonas y con el patrón de metilación de las islas CpG de los diferentes promotores que regulan la expresión génica (8,9).

Así, actualmente se acepta como definición de epigenética: “el estudio de los cambios en la función génica que son mitóticamente y/o meióticamente heredables y que no suponen cambios en la secuencia del ADN” (10). Por otro lado, el

Different μ -receptor polymorphisms of the opioid receptor have been described that are associated to the different response of patients to opioids. One of the known polymorphisms or SNP of the μ -receptor is c.118A.G (A118G), with an allele frequency of 2 % - 40%, depending on ethnicity. It may be possible that our population requires massive studies –consistent with governmental policies– for developing databases of our genetic variation with respect to the genes associated to drug metabolism and transport. Such government policies are being developed by many countries around the world, with high expectations to provide the best treatment to patients.

In 1940, Conrad Hal Waddington, professor at Cambridge University, defined epigenetics as the causal interaction of the molecular components that modulate the expression of a genotype into a particular phenotype (8,9). The differential expression of a subgroup of proteins from a total of around 20.300 into approximately 230 cell types described in a human organism, are related to the regulation of epigenetic changes mainly associated to the histone code and the methylation pattern of the CpG islets from the different promoters that govern the gene expression (8,9).

Thus, epigenetics is actually defined as: “the study of changes in the gene function that are mitotically and/or meiotically inherited and entail changes in the DNA sequence” (10). Furthermore, the Human Epigenome Project (HEP), a public-private consortium proposal, seeks to identify and classify the pattern of methylation of every gene in most tissues, throughout the human genome (10).

Epigenetic changes are mostly reversible changes that vary with age, play an important role in silencing and expressing of coding and non-coding regions. These are associated to histone variants, post-transductional changes in some histone amino acids, related to changes in the methylation, acetylation, sumoilation, phosphorylation, ubiquitination, and ADP-ribosylation patterns, among others, in addition to covalent changes with methyl groups in the cytokines of the CpG islets (11).

Proyecto Epigenoma Humano (HEP), una propuesta de un consorcio público-privado, busca identificar y clasificar a lo largo de todo el genoma humano el patrón de metilación de todos los genes de la mayoría de los tejidos (10).

Las modificaciones epigenéticas, en su mayor parte modificaciones reversibles que varían con la edad, desempeñan un papel importante en el silenciamiento y expresión de regiones codificantes y no codificantes. Estas se asocian con variantes de las histonas, modificaciones postraduccionales en algunos aminoácidos de las histonas, relacionados con cambios en los patrones de metilación, acetilación, sumoilación, fosforilación, ubiquitinación, ADP-ribosilación, entre otras, y modificaciones covalentes con grupos metilos en las citocinas de las islas CpG (11).

Se sabe que las regiones promotoras de los genes silenciados poseen más citocinas metiladas cuando se comparan con genes activos, modificaciones, por lo tanto, implicadas en la represión transcripcional (11). Estos factores epigenéticos afectan la expresión de enzimas metabolizadoras y transportadores de fármacos, la expresión de diferentes receptores nucleares que afectan la respuesta de los diversos fármacos.

Los patrones epigenéticos se pueden mantener o suprimir entre generaciones, los cuales tienen efectos tanto benéficos como perjudiciales en la población, y, por lo tanto, relevancia en la clínica. Los avances en las investigaciones en epigenética y epigenómica han tenido un impacto significativo en la farmacología, y en consecuencia, en el desarrollo de un área denominada *farmacoepigénica*, la cual estudia las bases epigenéticas de la variación a la respuesta a fármacos y la farmacoepigénica (9,10).

Se han demostrado las implicaciones de los cambios en los perfiles epigenéticos y su relación con patologías como cáncer, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y diabetes. Diferentes compuestos han sido empleados, principalmente en estudios de cáncer, como inhibidores de metilación del ADN e inhibidores de las enzimas desacetilasas de histonas, entre los que se incluyen los compuestos azacitidine, decitabine, vorinostat y romidepsin. Mediante mecanismos

It has been known that the regions that promote the silenced genes have more methylated cytosines when compared to active gene modifications and are thus involved in transcriptional repression (11). These epigenetic factors affect the expression of metabolizing and drug-transporting enzymes, the expression of nuclear receptors that influence the response of the various drugs.

The epigenetic patterns may be maintained or deleted between generations and these may have beneficial or detrimental impacts among the population; hence their clinical relevance. Breakthroughs in epigenetics and epigenomics research have had a significant impact in pharmacology and, consequently, in the development of an area called pharmacoepigénica devoted to studying the epigenetic basis for the diverse response to drugs and pharmacoepigénics (9,10).

The implications of the changes in epigenetic profiles and their association to diseases such as cancer, coronary disease, CVA and diabetes have been clearly demonstrated. Different compounds have been used, mainly in cancer studies, such as DNA methylation inhibitors and histone deacetylase enzyme inhibitors, including the azacytidine compounds, decitabine, vorinostat and romidepsin. Pro or antinociceptive gene expression can be silenced via epigenetic mechanisms. Moreover, it is through epigenetic mechanisms that the expression of CYP enzymes is regulated and many of these are associated to the metabolism of analgesics.

Pharmacoepigénomic approaches are particularly useful when the pharmacogenetics or the variation in the genome sequence is unable to explain drug response variability. Pharmacoepigénomics studies the response variations of individuals to drugs on the basis of epigenomics, drug-related expression profile changes, the mechanism of action and any adverse reactions to drugs, in addition to the search for new therapeutic targets.

Studies are particularly focused to learning about the epigenetic regulation of the enzymes involved in the metabolism of drugs and of other

epigenéticos se puede silenciar la expresión de genes pro o antinociceptivos. Además, mediante mecanismos epigenéticos se regula la expresión de enzimas del CYP, muchas de las cuales están relacionadas con el metabolismo de analgésicos.

Las aproximaciones de la farmacoepigenómica son particularmente útiles cuando la farmacogenética o variación en la secuencia del genoma no puede explicar la variabilidad en la respuesta a los medicamentos. La farmacoepigenómica estudia la variación de la respuesta de los individuos a los fármacos sobre la base de la epigenómica, los cambios en los perfiles de expresión por efecto de los fármacos, el mecanismo de acción y las reacciones adversas de fármacos, además de la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos.

Los estudios van dirigidos especialmente al conocimiento de la regulación epigenética de las enzimas involucradas en el metabolismo de fármacos y el de otras proteínas que afectan la respuesta de los fármacos. Por lo tanto, es importante llamar la atención al fortalecimiento de programas masivos en red sobre investigación biomédica, para la generación de nuestras propias bases de datos relacionadas con la farmacogenómica y farmacoepigenómica. Es claro que existen muchos grupos en el país que vienen desarrollando iniciativas de esta naturaleza, pero deben ser fortalecidos por medio de programas macro para ser visibles ante las necesidades del Estado en el área de la salud.

La respuesta diferencial de los pacientes a los medicamentos anestésicos, a los del cuidado crítico, a los de dolor, entre otros, bajo estos preceptos, está relacionado también con el metabolismo individual que tiene programado genéticamente cada paciente de dichos fármacos. Este campo de investigación es novedoso en dichas disciplinas y su uso se quiere promover cada vez más, en aras de hacer un ejercicio de la medicina más racional (11-13).

La invitación es, entonces, a promover más la inclusión de la farmacogenómica y la farmacoepigenética en la investigación y en la enseñanza de la variabilidad individual de las respuestas de nuestros pacientes a los tratamientos.

proteins affecting drug response. Thus, it is crucial to highlight the importance of strengthening massive network-based programs on biomedical research, aimed at developing our own pharmacogenomics and pharmacoepigenomics databases. Evidently, there are several groups in the country working in this direction, however these must be strengthened via macro programs to make them more visible versus the needs of the State in the area of healthcare.

The differential response of patients to anesthetic agents, to critical care medicines, to painkillers, among others, are according to these concepts also related to the individual metabolism that is genetically programmed in every patient using these drugs. This indeed a novel area of research for these disciplines and it must be increasingly fostered towards a more rational medical practice (11-13).

This is then an invitation to further encourage the inclusion of pharmacogenomics and pharmacogenetics in research and education programs dealing with the variability of our patient's individual response to treatment.

Susana B. Bravo

PhD, Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina-Instituto de Investigaciones Sanitarias (IDIS), Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Correo electrónico: susanabelen.bravo@usc.es

Jorge E. Caminos

PhD, Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Correspondencia: Cra. 30 No. 45-03

Facultad de Medicina. Of. 205. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jecaminosp@unal.edu.co

Javier Hernando Eslava Schmalbach

PhD, Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jheslavas@bt.unal.edu.co

REFERENCES

1. Sim SC, Altman RB, Ingelman-Sundberg M. Databases in the area of pharmacogenetics. *Hum Mutat.* 2011;32:526-31.
2. Oetting WS. Clinical genetics & human genome variation: the 2008 Human Genome Variation Society scientific meeting. *Hum Mutat.* 2009;30:852-6.
3. Pinto N, Dolan ME. Clinically relevant genetic variations in drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab.* 2011;12:487-97.
4. Boone PM, Wiszniewski W, Lupski JR. Genomic medicine and neurological disease. *Hum Genet.* 2011 [Epub ahead of print].
5. Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism and toxicology-with emphasis on cytochrome p450. *Toxicol Sci.* 2011;120:1-13.
6. Searle R, Hopkins PM. Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009;103:14-25.
7. Restrepo JG, García-Martín E, Martínez C, et al. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab.* 2009;10:236-46.
8. Carlquist JF, Anderson JL. Pharmacogenetic mechanisms underlying unanticipated drug responses. *Discov Med.* 2011;11:469-78.
9. Gómez A, Ingelman-Sundberg M. Pharmacoepigene-
tics: its role in interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:426-30.
10. Baer-Dubowska W, Majchrzak-Celinska A, Cichocki M. Pharmacoepigene-
tics: a new approach to predicting individual drug responses and targeting new drugs. *Pharmacol Rep.* 2011;63:293-304.
11. Martín-Subero JI, Esteller M. Profiling epigenetic alterations in disease. *Adv Exp Med Biol.* 2011;711:162-77.
12. Searle R, Hopkins PM. Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009;103:14-25.
13. Restrepo JG, García-Martín E, Martínez C, et al. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab.* 2009;10:236-46.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Financiación: Universidad Nacional de Colombia.