Farmacogenética en el tratamiento del asma

J.J. Tellería Orriols y A. Blanco Quirós

Área de Pediatría de la Universidad de Valladolid. Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM). Universidad de Valladolid. CSIC. España.

El término *farmacogenética* se aplica al estudio de la contribución de las diferencias genéticas entre individuos a la variabilidad en la respuesta a fármacos y su objetivo es identificar la asociación entre una característica genética y una determinada respuesta. La farmacoterapia basada en la constitución genética individual puede repercutir de forma importante en la reducción de las reacciones adversas y ofrece una oportunidad evidente para una terapia más eficaz.

Esta respuesta variable se refiere habitualmente a la eficacia o a la toxicidad del fármaco y la característica genética suele ser un polimorfismo en un gen o en un determinado *locus* de los conocidos como SNP *(single nucleotide polymorphism)* que se reparten a lo largo del genoma con una periodicidad aproximada de 1 cada 1.000 pares de bases.

El número de SNP identificados se incrementa rápidamente y la información relativa a estos polimorfismos se puede encontrar en bases de datos *online* como la SNP *Consortium Database (http://snp.csl.org).*

Para una enfermedad determinada, se pueden observar diferencias en la respuesta a un fármaco, tanto entre individuos (variabilidad interindividual), como en un paciente determinado al repetir el tratamiento (variabilidad intraindividual). En general, la variabilidad interindividual es la mayor de las dos. Entre las posibles explicaciones para esta variabilidad en la respuesta a una terapia concreta, además de la diferente constitución genética de cada individuo, se incluyen aspectos como la gravedad de la enfermedad, factores ambientales, interacción con otros medicamentos o con otras enfermedades intercurrentes.

Sin embargo, en un estudio de respuesta a un β_2-adrenérgico, a un glucocorticoide y a un antagonista de los leucotrienos, el análisis de la repetitividad en la respuesta definida como la fracción de la variabilidad del total de la población que resulta de las diferencias entre individuos indica que una fracción de entre el 60 y el 80% sería de naturaleza genética[1].

Los mecanismos por los cuales los polimorfismos genéticos causan diferentes respuestas a fármacos, pueden ser diferentes. En primer lugar, hay variantes genéticas asociadas con alteraciones de la absorción, la distribución o el metabolismo de la droga, lo que provocaría un incremento o disminución de su acción, que puede llegar en casos extremos a alcanzar el grado de toxicidad o su inactivación. En otros casos, determinados polimorfismos pueden estar asociados a la existencia de efectos indeseados independientes de su indicación o acción terapéutica[2]. Finalmente, otro de los mecanismos por los que la respuesta puede variar entre diferentes pacientes son las variantes genéticas en la diana sobre la que actúa el fármaco. Estas variaciones pueden influir en la eficacia del mecanismo fisiológico modificado por la acción del fármaco, así como en los fenómenos de sensibilidad y taquifilaxia.

Los genes relacionados con la variabilidad en la respuesta a la administración de un determinado medicamento pueden identificarse por los mismos métodos que los relacionados con cualquier otro rasgo fenotípico: el estudio de genes candidatos y los estudios de desequilibrio de ligamiento a SNP. Los individuos portadores de un determinado alelo de un gen relacionado con una determinada respuesta al tratamiento heredan al mismo tiempo que este alelo, otras variantes específicas de SNP cercanas que constituyen un haplotipo. El fenómeno del desequilibrio de ligamiento consiste en que determinadas combinaciones de alelos en diferentes *loci* se encuentran con mayor frecuencia de la esperada según una distribución aleatoria. Estos estudios permiten la construcción de perfiles de SNP en desequilibrio de ligamiento que podrán utilizarse en estudios de asociación que permitan predecir la respuesta a un tratamiento concreto.

Hasta el presente, son los estudios de genes candidatos los que se han utilizado con mayor asiduidad en la identificación de variantes asociadas a la respuesta a la terapia antiasmática. Requieren menor número de muestras y de determinaciones por muestra que las anteriores y son,

Correspondencia: Dr. J.J. Tellería Orriols.
Área de Pediatría. Hospital Río Hortega.
Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: telleria@med.uva.es

Recibido en enero de 2006.
Aceptado para su publicación en enero de 2006.

por tanto, más abordables hoy en día, aunque la automatización progresiva de los procesos, los chips para análisis de ADN y el abaratamiento del precio por determinación harán que los estudios de desequilibrio de ligamiento sean utilizados con mayor asiduidad.

Los estudios de genes candidatos se suelen dirigir al estudio de los polimorfismos en genes relacionados directamente con la respuesta de una determinada terapia contra el asma, como pueden ser los esteroides inhalados, los antagonistas o inhibidores de los leucotrienos o los β_2-adrenérgicos. Entre estos polimorfismos, se deben incluir tanto los que pueden modificar el sitio de acción del fármaco (el receptor), como su disponibilidad (como los genes del grupo del citocromo P-450).

Así, los pacientes homozigotos para arginina en la posición 16 del receptor para los β_2-adrenérgicos (ADRB-2), se han relacionado con una mayor respuesta broncodilatadora[3,4], mientras que el haplotipo arginina 16 glutamina 27 parece asociarse con la probabilidad de desarrollar taquifilaxia[5] a este grupo de fármacos.

En este mismo sentido, determinados polimorfismos en los receptores muscarínicos M_2 y M_3 modularían la respuesta a anticolinérgicos[6], o los de la fosfodiesterasa PDE4D, estarían relacionada con la acción broncodilatadora de la teofilina, sin afectar su efecto antiinflamatorio[7]. Por su parte, el citocromo P-450 interviene en el metabolismo de varios de los fármacos más usados en el tratamiento del asma, como el salmeterol, la budesonida, la teofilina y el montelukast.

Sin embargo, la variabilidad a algunas drogas, aunque aparentemente de causa genética, dada la escasa variabilidad intraindividual, no se ha podido explicar satisfactoriamente por ninguno de estos mecanismos. En un estudio[8] reciente, un tercio de los pacientes mostraron una respuesta deficiente (medida como variación de volumen forzado en el primer segundo [FEV_1] o respuesta al test de metacolina) a esteroides inhalados. Lo más interesante de este trabajo es el hecho de que una mala respuesta para uno de los parámetros no implica otro tanto para el otro parámetro. Esta observación sugiere que el origen de variabilidad en la respuesta a fármacos que no ha podido ser explicada aún, como la corticorresistencia, o la ausencia de respuesta al tratamiento con antagonistas de los leucotrienos, por lo que debe buscarse en la variabilidad de la propia enfermedad.

El asma es una enfermedad compleja en la que pueden verse involucradas diferentes rutas patogénicas, relacionadas, a su vez, con otros rasgos asociados al asma, como la hiperreactividad bronquial o la respuesta mediada por inmunoglobulina E (IgE) a determinados alérgenos. Así, la interleucina 4 (IL-4), mediadora de la respuesta IgE, actúa sobre su receptor IL-4R, una de cuyas subunidades es compartida por la IL-13, y ésta se ha relacionado con la resistencia a corticoides. El estudio de los polimorfismos de IL-4R como los de IL-13 puede por tanto ser de interés en los pacientes corticorresistentes[9,10]. Es decir, el beneficio del uso de un fármaco podría estar ligado a la implicación en cada paciente de la ruta patogénica sobre la que actúa; por ejemplo, los antagonistas de los leucotrienos y la síntesis de estos mediadores, o la eficacia del tratamiento esteroideo y la síntesis de determinadas citocinas.

La ineficacia de un medicamento en determinados pacientes *resistentes* podría estar relacionada tanto con una actividad excesiva de la ruta patogénica sobre la que actúa como, por el contrario, que sean otros los mecanismos patogénicos implicados.

Las principales dificultades que presenta la realización de estudios de asociación entre polimorfismos genéticos y respuesta a fármacos son dos: por una parte la definición del fenotipo por estudiar, tanto el del paciente (edad, gravedad de la enfermedad, edad al diagnóstico, evolución, etc.) como de la respuesta, todos ellos son aspectos difíciles de clasificar por ser variantes cuantitativas, no cualitativas. Dado que el asma es una enfermedad compleja, es indudable que la población estudiada será siempre heterogénea. Si se restringe en exceso el fenotipo objeto de estudio, la muestra será más homogénea, pero será más difícil reclutar casos; si, por el contrario, los criterios de inclusión son poco restrictivos, la muestra será más heterogénea y será necesario un número elevado de casos para obtener resultados significativos.

Por otra parte, a menudo no son polimorfismos concretos los que modulan la respuesta a una droga, sino determinadas combinaciones de éstos (haplotipos). Su estudio obliga a subdividir la muestra en subgrupos y, por tanto, a aumentar el tamaño de la muestra.

El abordaje farmacogenético del asma tiene como objeto la identificación de marcadores que sean capaces de ser utilizados para el mejor control de la enfermedad. Como la respuesta al tratamiento parece ser específica para cada parámetro, se deberá evaluar el éxito o no del tratamiento para cada parámetro. Entre ellos, los más valiosos para monitorizar la respuesta son la intensificación de la terapia y la disminución del porcentaje de FEV_1. Ambos medidos a lo largo del tiempo, permiten un adecuado control del progreso de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento[11].

Los objetivos de la farmacogenética en relación con la enfermedad asmática son: identificar pacientes de riesgo de enfermedad progresiva, definir el mejor tratamiento en cada caso e identificar predictores de respuesta inmediata y a largo plazo (taquifilaxia). Toda la información deberá permitir un abordaje más preciso en la selección del tratamiento adecuado para cada paciente y cada tipo de asma.

Si este abordaje es útil en la práctica clínica o no dependerá por una parte de la relación coste-beneficio, y por otra, de los beneficios que los nuevos conceptos y puntos de vista de la farmacogenética sean capaces de proporcionar para el mejor control de la enfermedad en los pacientes asmáticos.

Bibliografía

1. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. Br Med Bull. 2000;56:1054-70.
2. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood. 1996;88: 3698-703.
3. Martínez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the β_2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. J Clin Invest. 1997;100:3184-8.
4. Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. Asthma Clinical Research Network. N Engl J Med. 1996;335:841-7.
5. Tellería JJ, Blanco-Quirós A, Muntión S, Garrote JA, Arranz E, Armentia A, et al. Tachyphylaxis to β_2-agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by β_2-adrenoceptor gene polymorphisms. Resp Med. 2006. En prensa.
6. Fenech A, Hall IP. Pharmacogenetics of asthma. Br J Clin Pharmacol. 2002;53:3-15.
7. Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2005;365:167-75.
8. Szefler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:410-8.
9. Martínez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;103:355-61.
10. Spahn JD, Szefler SJ, Surs W, Doherty DE, Nimmagadda SR, Leung DY. A novel action of IL-13: Induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity. J Immunol. 1996;157:2654-9.
11. Szefler SJ. Pediatric asthma: An approach to pharmacogenetics analysis. Chest. 2003;123 Suppl 3:434-8.