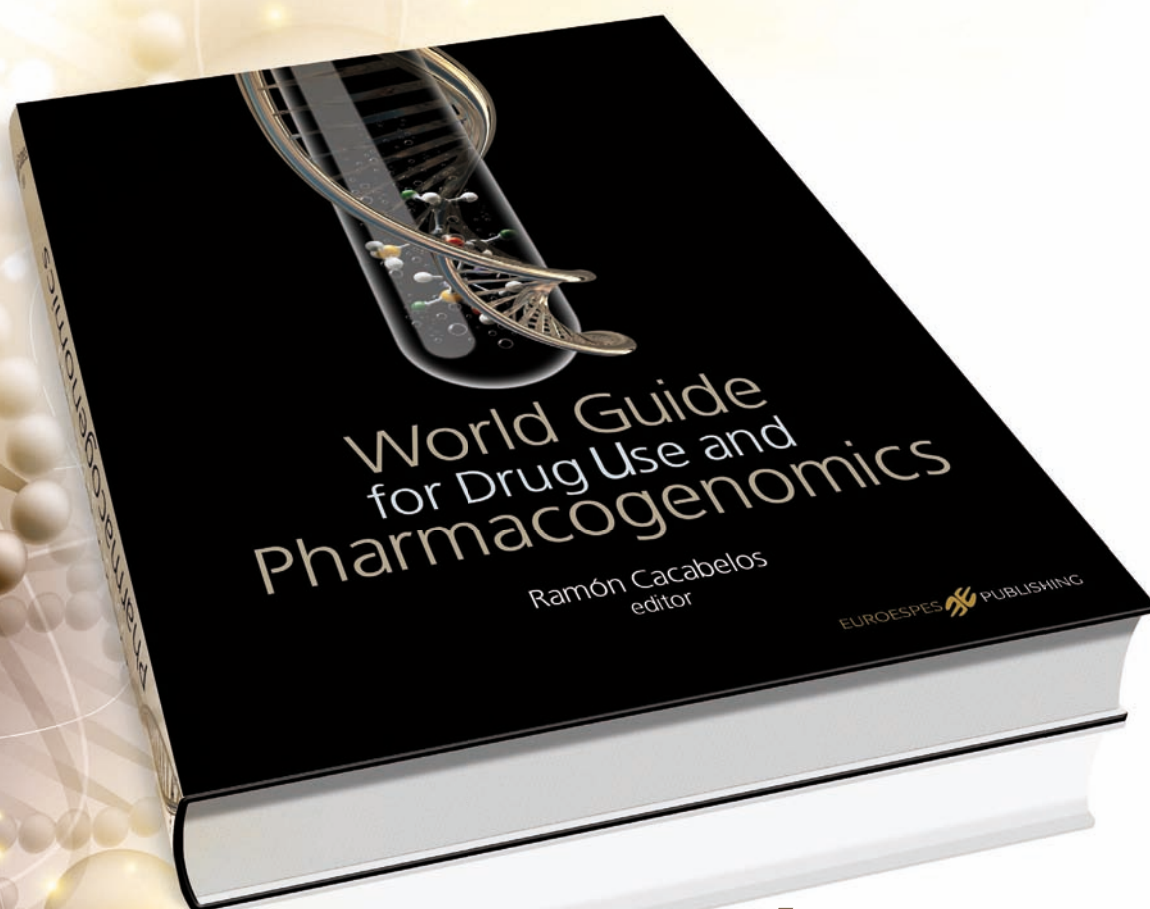


GenT

The EuroEspes Journal

THE ESSENTIAL GUIDE TO PHARMACOGENOMICS FOR MEDICAL PRACTICE

World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics



Primera Guía Mundial de Farmacogenómica

Más información: www.wgpgx.com



Propiedades Biológicas de Mineraxin



Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial



Utilidad de la familia de enzimas CYP3A como marcadores de interés en farmacogenética

EuroEspes

Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica

más de 12.000 pacientes
ya conocen su genómica



Plan de Prevención de la Demencia

Protocolo para el diagnóstico integral y el tratamiento multifactorial en pacientes con demencia (Alzheimer, vascular, carencial, metabólica).



Tarjeta Farmacogenética

La personalización de los tratamientos, dando el fármaco adecuado en la dosis óptima a cada persona, para mejorar su eficacia y evitar efectos adversos.



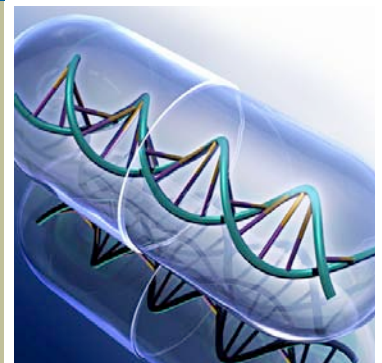
Plan PROFE

Plan para la identificación precoz, la prevención y tratamiento del fracaso escolar en niños, adolescentes y jóvenes.



Plan de Prevención del Riesgo Cerebral para Directivos

Programa pionero en la prevención del riesgo cerebral en altos ejecutivos basado en los avances de la medicina genómica.

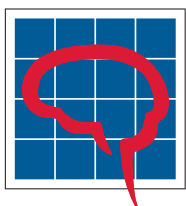


Plan de Prevención Genética del Síndrome Metabólico y los Accidentes Cerebrovasculares

Primer protocolo de prevención genética y medicina personalizada para combatir el Síndrome Metabólico que afecta a más de un 20% de la población.



EuroEspes



EuroEspes

1991-2011
XX Aniversario

Gracias por confiarnos su salud estos 20 años

Centro Médico EuroEspes
Instituto para Enfermedades
del Sistema Nervioso Central
y Medicina Genómica

Santa Marta de Babío
15165 Bergondo, La Coruña, España
Teléfono: 981 780 505 • Móvil: 608 322 207
Fax: 981 780 511
info@euroespes.com • www.euroespes.com



La Biblia de la Genómica

LA ELABORACIÓN de las Sagradas Escrituras requirió de muchos siglos y grandes eruditos para consolidarse como cuerpo de doctrina unificado que sirviese de guía moral y programática para los creyentes. Probablemente, la Biblia de la Genómica correrá una suerte similar. A los profetas precursores, Craig Venter y Francis Collins, cartógrafos del primer borrador del Genoma Humano, seguirá una pléyade de profetas menores, correctores, devotos y detractores que irán depurando el gran caos inicial para que la Doctrina Genómica vaya ganando adeptos y la comunidad científica primero y la comunidad médica después acaben aceptando los Principios de la Genómica y la importancia de su aplicación práctica para prevenir enfermedades, identificar riesgos y fortalezas, y personalizar tratamientos. Esta es la parte más ardua del Antiguo Testamento Genómico. Harán falta muchos Salomones, Isaías, Jeremías y Moiseses dispuestos a dar su vida por una causa mesiánica, pendientes de que un día haya un Mesías, y un Juan Bautista sin cabeza, capaces de ejemplarizar con su inmolación la trascendencia del acontecimiento científico más relevante desde el Renacimiento. Nuestra especie tiene por costumbre decapitar a los precursores; y ocurre, a veces, que la fe cala antes en los humildes, en la plebe, que en los sabios oficiales, que se resisten al cambio. Mendel, el padre de la genética (ni cura para la Iglesia ni científico reconocido para la ciencia oficial del momento) fue ignorado durante casi 100 años hasta que los DeVries, Bateson, Morgan y compañía resucitaron sus ideas y ayudaron a establecer las leyes de la genética mendeliana. Toda época tiene un Herodes, cobarde y asalariado, al servicio del Imperio, cuya debilidad mental y egolatría le imbuje de una fuerza destructora capaz de aniquilar cualquier atisbo de novedad, contestación o cuestionamiento del sistema. La Genó-

mica ha venido a revolucionar conceptos inmovilistas de la biología y dogmas médicos que no resisten el impacto de la modernidad. Desde el frente determinista, el atomismo moral y la pseudoética se han levantado murallas defensivas. La ortodoxia galénica ha ido sembrando el campo de minas para mutilar el avance de la ciencia agnóstica, escondiendo el rostro tras un velo de humanismo fundamentalista que camufla una cierta progeria intelectual. Por su parte, el puerilismo genómico ha

Project Consortium, de reciente aparición en el volumen 489 de *Nature*, del 6 de septiembre de 2012, que permitiría explicar casi un 80% de las funciones bioquímicas del genoma de nuestra especie. Hoy nadie discute que los 3.000 millones de bases que integran la arquitectura del Genoma Humano esconden los secretos de nuestro pasado y permiten anticipar algunos misterios de nuestro futuro; pero todavía son muchos los que dudan de la utilidad práctica de esa información codificada en nuestro ADN. Para los no creyentes, furibundos defensores de otra fe, la genómica debiera dejar de ser una amenaza a su paleoseguridad profesional, porque en realidad es una simple autopista del conocimiento, con aplicación en biotecnología,

“La Genómica ha venido a revolucionar conceptos inmovilistas de la biología y dogmas médicos que no resisten el impacto de la modernidad.”

incurrido en fantasías ilusionistas carentes del soporte científico necesario para convertirse en realidades tangibles; y una guerra soterrada se ha ido instaurando entre los fósiles del pasado y los cibergenios del futuro. Todavía falta mucho para que se profile el Nuevo Testamento de la Genómica, pero ya se van escribiendo importantes capítulos que servirán de cimientos a ese gran edificio que albergará al nuevo árbol de la sabiduría, que nos ayudará a entender quienes somos, de donde venimos y hacia donde vamos, aunque a muchos no le interese saberlo. Desde 1909 hasta hoy se han publicado más de 2.400.000 trabajos científicos sobre genética; y desde 1987 han aparecido 82.200 estudios sobre genómica. Desde aquel primer borrador del Genoma Humano editado por el *International Human Genome Sequencing Consortium*, aparecido en *Nature* en 2001, y los trabajos recolectados en el *Nature Collections* de 2006, se han producido importantes avances en el conocimiento de nuestro Genoma, cristalizando en la “Enciclopedia integrada de elementos de ADN en el Genoma Humano”, del *ENCODE*

ganadería, pesca, agricultura, industrias de biotransformación, química farmacéutica y, por supuesto, medicina. La Medicina Genómica viene a ayudarnos a entender ese 80-90% de patologías cuya naturaleza etiopatogénica sigue siendo desconocida para los médicos; nos trae nuevos instrumentos analíticos para identificar la posibilidad de padecer enfermedades ante las cuales podemos implantar programas preventivos para evitar su aparición o retrasar su inicio; nos facilita la posibilidad de establecer diagnósticos precoces; y nos aporta una nueva metodología para poder personalizar los tratamientos mediante la implementación de los métodos de trabajo que nos enseña la Farmacogenómica.

La misión de la *World Association of Genomic Medicine (WAGEM)* es sistematizar, protocolizar y transformar en instrumentos prácticos el conocimiento del Genoma Humano para que el médico, tanto en su labor diagnóstica como terapéutica, pueda optimizar los recursos disponibles en beneficio del bienestar de sus

Tarjeta
**Fármaco
Genética**[®]
PharmacoGenetic Card



Tratamiento personalizado

Dar el fármaco adecuado, en la dosis óptima, para mejorar su eficacia y evitar efectos adversos

Pídanos cita:



+34 902 154 476
+34 981 780 505

Más información:



www.eurospes.com
info@eurospes.com

Centro Médico EuroEspes:
Santa Marta de Babío s/n, 15165 Bergondo, La Coruña



EuroEspes

pacientes. En este sentido, hoy nos cabe la satisfacción de anunciar que **WAGEM**, en estrecha colaboración con un grupo de científicos del **Centro de Investigación Biomédica EuroEspes**, presente a la comunidad médica y científica internacional la primera Guía Mundial de Farmacogenómica (**World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics**)(WGPGX). Esta obra enciclopédica de 3.000 páginas, incluye 52.000 entradas en su índice, 7.750 fármacos de uso común aprobados por la FDA y la EMEA, 31.750 nombres comerciales de fármacos disponibles en más de 30 países, 1.891 categorías farmacéuticas, 4.450 genes relacionados con patologías humanas y metabolismo de fármacos, y 9.200 enfermedades que afectan a nuestra especie. Desde los trabajos pioneros de Price-Evans, Motulsky, Kalow, Goedde, West, Harris y Meyer en la década de los años sesenta hasta nuestros días se han publicado unos 13.000 estudios sobre farmacogenómica. La WGPGX recoge unas 20.000 referencias bibliográficas de los autores más destacados en los campos de la genómica y la farmacogenómica durante los últimos 50 años.

Esta primera Guía Mundial de Farmacogenómica es un prelude de lo que será el Nuevo Testamento Genómico, orientado al uso práctico de la Genómica para mejorar la fiabilidad del diagnóstico médico mediante la identificación de biomarcadores y la praxis farmacogenómica, que permita al médico prescribir los tratamientos farmacológicos de forma personalizada en base al perfil farmacogenético de sus pacientes. Si asumimos que en España sólo un 25% de la población es normometabolizadora para el 80-90% de los fármacos de uso cotidiano que se metabolizan vía CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9, ello implica que en el 75% de los casos los medicamentos que administramos por ensayo y error o hacen daño o no hacen nada, con el consecuente despilfarro farmacéutico e incremento de costes para paliar el daño causado por los efectos secundarios de los fármacos mal administrados. La implementación de la farmacogenómica en nuestro país, como estrategia de Estado, permitiría conseguir un ahorro en gasto farmacéutico del 30-36% en un horizonte de 3-5 años.

Para que esto ocurra hacen falta políticos bien aconsejados por sus asesores científicos capaces de entender que hay otra forma de hacer las cosas apoyados en el conocimiento científico, hacen falta médicos valientes y bien preparados que incorporen la genómica a su quehacer cotidiano, y hace falta una población educada que recupere la confianza en el sistema de salud, en la vocación de sus profesionales y en la inteligencia de sus administradores.

Decía Joseph Addison que el saber, después de la virtud, es ciertamente lo que eleva a un hombre a mayor altura que otro. Introducir conceptos y procedimientos nuevos en la actividad profesional no es fácil. Los conflictos de interés, la comodidad, el desconocimiento, la apatía, la desmotivación, el miedo y la ignorancia son malos consejeros, enemigos de la turbulencia del cambio.

Nunca como hoy el conocimiento ha sido tan accesible; y ya Aldous Huxley, a comienzos del siglo XX, mantenía que “saber es relativamente fácil; querer y obrar de acuerdo a lo que uno quisiera es siempre más duro”. La accesibilidad al conocimiento de la genómica no es difícil; lo verdaderamente complicado es transformar el conocimiento teórico en modelos operativos que ayuden a optimizar la praxis médica. “La sabiduría es hija de la experiencia”, afirmaba Leonardo da Vinci en la alborada renacentista. El sabio no espera a que otros lo hagan; eso es propio de los mediocres, que no se atreven a romper el molde de la costumbre. Según Bertrand Russell, “lo que los hombres realmente quieren no es el conocimiento sino la certidumbre”; pero en biología y medicina todo es una probabilidad adornada de incertidumbre dependiente, donde sólo el lenguaje de la experiencia tiene

“Tan difícil es para los ricos la sabiduría como para los sabios adquirir riqueza.”

El sabio teme la bonanza, decía Confucio; pero cuando descarga la tempestad camina sobre las olas y desafía los vientos. Desafiar las corrientes dominantes no es habitual en las sociedades acomodadas. Por eso mantenía Epicteto que “tan difícil es para los ricos la sabiduría como para los sabios adquirir riqueza”. Aún así, los tiempos han cambiado y nadie puede negar que el progreso tecnológico casi siempre va acompañado de beneficios para quien lo instaura y para quien lo disfruta. El conocimiento en sí mismo ya es un be-

autoridad moral hasta que una experiencia superior desbanca al dogma pretérito. En esta dinámica irá madurando la Medicina Genómica hasta lograr instaurarse majestuosamente en el epicentro de la gran tarea diagnóstico-terapéutica que compromete a todo médico. Entre tanto, los mortales que tenemos el privilegio de vivir en este periodo de transición evangélica, debiéramos reflexionar con Terencio aquello de que “la sabiduría consiste no sólo en ver lo que tienes ante ti, sino en prever lo que va a venir”.



Editor-Jefe

RAMÓN CACABELOS

Dirección

JAVIER SÁNCHEZ

Administración

ÁUREA PEREIRO

Secretario de Redacción

LEONIDES CANUET

Diseño y Producción

JAVIER MASOLIVER
PATRICIA RODRÍGUEZ

Edición Internacional

ADAM MCKAY

Relaciones Públicas

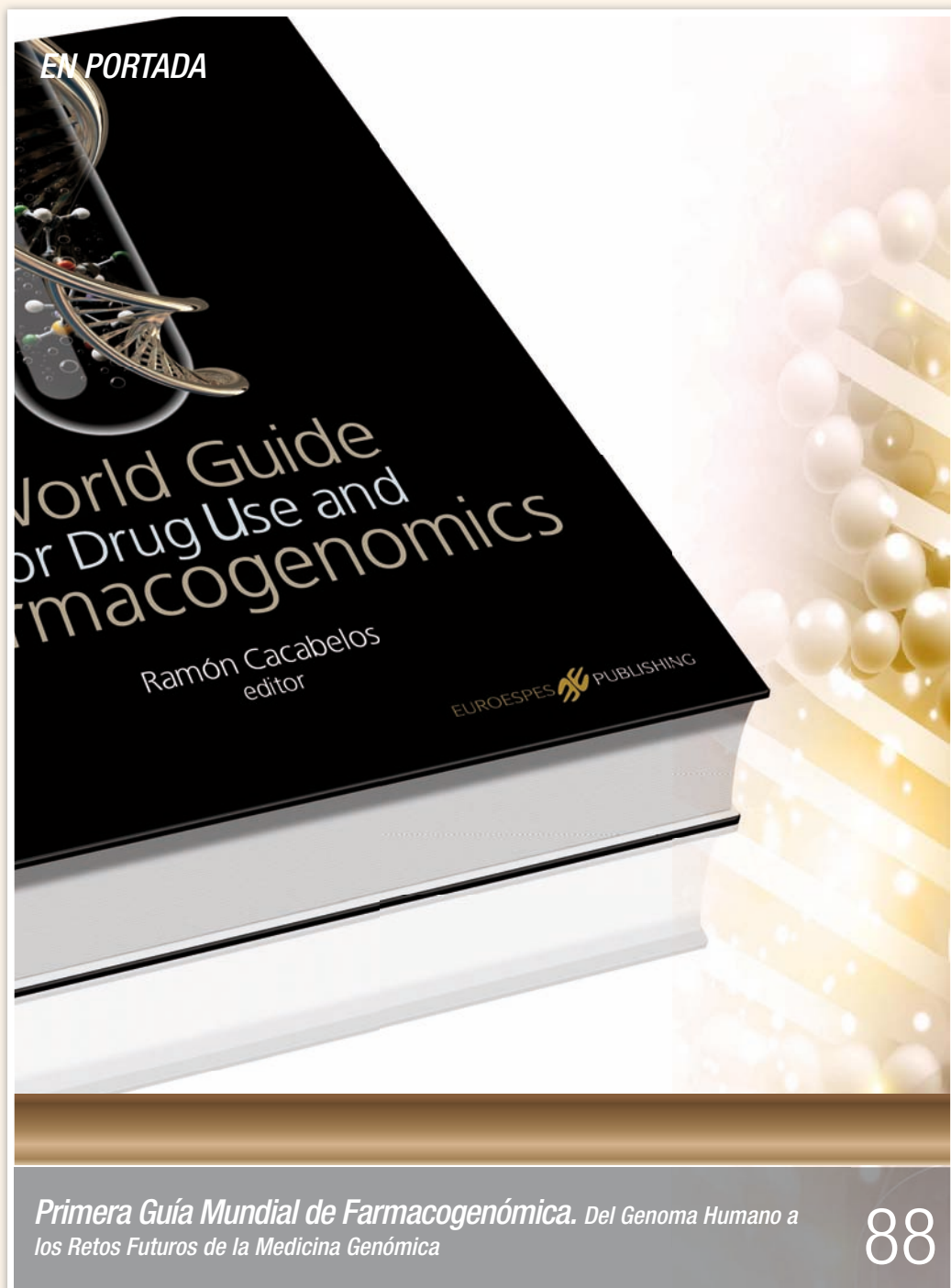
GLADYS BAHAMONDE

Personal Auxiliar

AMANDA BELLO
CARMEN FRAILE

Edición y Producción

EUROESPES PUBLISHING
EDIF. EUROESPES, P1
SANTA MARTA DE BABÍO S/N
BERGONDO, 15165-CORUÑA
info@euroespespublishing.com
www.euroespespublishing.com



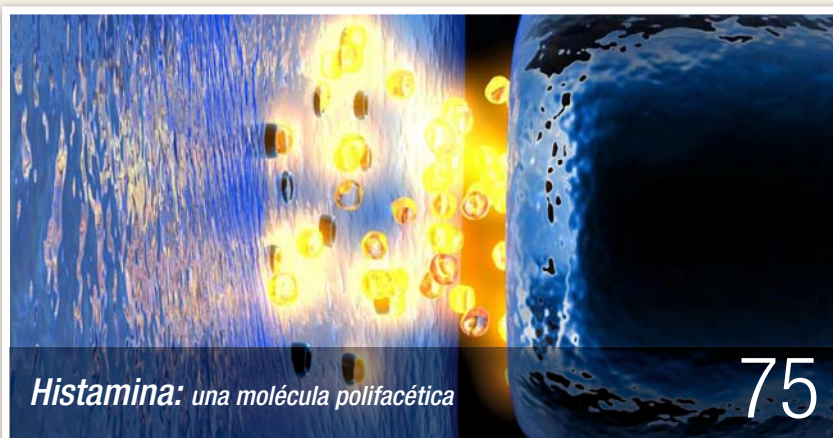
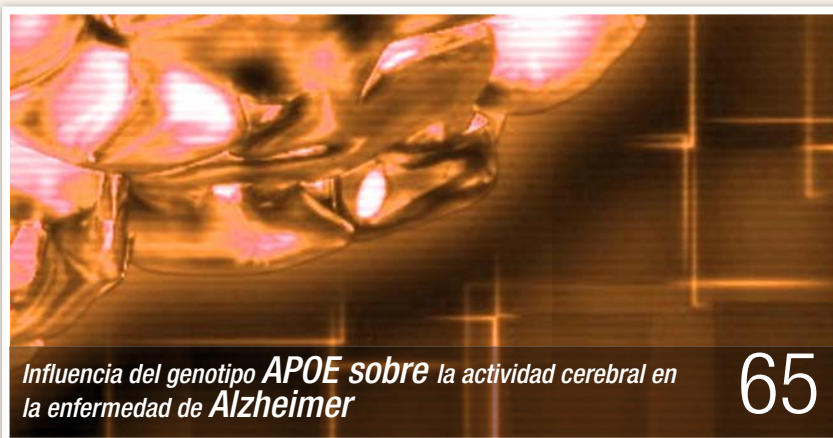
Primera Guía Mundial de Farmacogenómica. Del Genoma Humano a los Retos Futuros de la Medicina Genómica

88

CONSEJO EDITORIAL: Gjurmakch Aliev Stress Oxidativo Ramón Cacabelos Medicina Genómica Leonides Canuet Neurociencias Clínicas Pablo Carnota Neuro-Oftalmología Iván Carrera Neurociencias Básicas Juan Carlos Carril Genómica Humana y Genética Forense Dolores Corzo Bioquímica Médica y Tecnología Analítica Lucía Fernández-Novoa Genómica Médica José Augusto García-Agúndez Farmacogenómica Salvador Harguindey Cáncer Francisco Javier Jiménez-Gil Neurología Valter Lombardi Biotecnología de la Salud Francesco Marotta Envejecimiento Antonio Moreno Neuroimagen Rodolfo Rodríguez Neurocirugía Ramón Segura Cirugía Vasculat José Miguel Sempere Inmunología Manuel Suárez Tembra Medicina Interna Masatoshi Takeda Psiquiatría y Psicogeriatría Iván Tellado Diagnóstico Digital Juan Carlos Yáñez Cardiología.

COLABORADORES: Xavier Alcalá, Antón Álvarez, Pablo Álvarez de Linera, Eduardo Asensi Pallarés, Pablo Bourkaib, Jack de la Torre, Jesús Figueroa, Carmen Fraile, Günter Freeman, José Manuel Garaeta, Luís García Mañá, Luis Hombreiro, Ruth Llovo, Irene Lourido, Manuela Márquez, José María Martín, Ricardo Martínez, Kiko Novoa, Luís A. Outeiriño, Ricardo Palleiro, Víctor Pichel, Andreas Pfützner, Igor Pinedo García, José Antonio Quesada, Antón Reixa, Alejandro Romero, Fernando Sánchez Dragó, Sergio L. Sánchez Suárez, Clara Torrellas, Ana Isabel Vallejo, Carmen Vigo.

Gen-T no se responsabiliza de las opiniones y criterios emitidos por los autores, reservándose la propiedad de los trabajos publicados. Queda expresamente prohibida la reproducción parcial, literaria o iconográfica de cualquier contenido sin previa autorización del editor.



Opinión

03 Editorial

Noticias

08 Noticias EuroEspes

Ciencia

- 15 Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial
- 31 Propiedades Biológicas de Mineraxin
- 41 Diabetes Mellitus tipo 2
- 57 Derivados de Tacrina contra la enfermedad de Alzheimer
- 65 Influencia del genotipo **APOE** sobre la actividad cerebral en la enfermedad de Alzheimer
- 75 Histamina: una molécula polifacética
- 88 Primera Guía Mundial de Farmacogenómica. Del Genoma Humano a los Retos Futuros de la Medicina Genómica
- 115 Utilidad de la familia de enzimas **CYP3A** como marcadores de interés en farmacogenética
- 125 Farmacogenómica de los agentes transportadores **SLC**
- 143 Nuevas dianas terapéuticas en la lucha contra el cáncer
- 155 La Genética contra el crimen y la delincuencia. El análisis de trazas epiteliales de contacto sobre el tejido humano

Legem Sancire

163 Protección de datos y sanidad: un trabajo permanente y sin fisuras

Ut sapientibus placet

165 Creatividad, vocación y envidia en la medicina, la ciencia y la vida

Res Sacra Consilium

177 Ética de Progreso en Tiempo de Crisis

Tarjeta Farmacogenética EuroEspes digitalizada para personalizar el Tratamiento Médico

Científicos del Centro Médico EuroEspes, dirigidos por el Dr. Ramón Cacabelos, desarrollan la Tarjeta Farmacogenética digital para personalizar el uso de más de 1000 fármacos

En el año 2008, el Centro Médico EuroEspes, pionero a nivel mundial en la implantación de la Medicina Genómica, introdujo la primera Tarjeta Farmacogenética EuroEspes para el uso personalizado de fármacos. El grupo que dirige el Dr. Ramón Cacabelos, presenta ahora la versión digital de la Tarjeta Farmacogenética que permite conocer el perfil farmacogenómico individual y los fármacos que cada persona puede usar y los que debe evitar para optimizar la eficacia del tratamiento farmacológico y reducir la incidencia de reacciones adversas y efectos secundarios.

La nueva tarjeta digital incluye el perfil de los genes más importantes de la familia CYP (citocromo P450), responsables del metabolismo de los medicamentos, que identifican el carácter de metabolizador normal, intermedio, lento y rápido de cada persona. En la población española, sólo un 25% son metabolizadores normales; el 75% de la población presenta algún defecto genómico que hace a las personas más vulnerables a la aparición de efectos indeseables.

La nueva tarjeta incluye una lista de más de 1000 fármacos de uso común aprobados por la FDA americana y la EMEA europea, obtenidos de la base de datos de la primera Guía Mundial para Uso de Fármacos y Farmacogenómica (*World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*), editada en inglés por el Dr. Cacabelos, y publicada por EuroEspes Publishing, para la comunidad científica internacional.

Otra característica diferencial de la nueva tarjeta es la digitalización del contenido, que permite al usuario y a su médico acceder directamente, en cualquier ordenador, a la información del paciente, incluyendo historia clínica, informes médicos, imágenes, pruebas diagnósticas, perfil genómico y lista de fármacos que actúan como sustratos, inhibidores e inductores de las enzimas hepáticas responsables de su metabolización y eliminación.

Utilizando el nuevo formato digitalizado de la Tarjeta Farmacogenética, el Centro Médico EuroEspes también ofrece la posibilidad de realizar perfiles farmacogenómicos por fármacos o por patologías, especialmente útiles en pacientes crónicos que tienen la necesidad de ser medicados de forma permanente, como es el caso de pacientes con problemas cardiovasculares, oncológicos o neuropsiquiátricos.

Aparte del beneficio personal para el usuario y para el médico prescriptor, con la consecuente mejora en resultados terapéuticos y minimización de efectos adversos, este innovador instrumento biotecnológico, al optimizar el uso racional de fármacos, permitiría reducir el coste farmacéutico en un 15-30% y un 10% adicional derivado de gastos médicos asociados al tratamiento de los efectos adversos que provoca el uso indiscriminado de fármacos.



La Doble Vacuna de EuroEspes contra el Alzheimer

El International Journal of Alzheimer's Disease publica los resultados de la Vacuna EB-101 desarrollada por científicos del Centro Médico EuroEspes contra la enfermedad de Alzheimer.

La Vacuna EB-101 fue aprobada por la Oficina de Patentes de Estados Unidos en noviembre de 2011

La prestigiosa revista norteamericana, *International Journal of Alzheimer's Disease*, acaba de publicar en su último número (Volume 2012, Article ID 376138, 17 pages, doi:10.1155/2012/376138) los resultados científicos de la vacuna EB-101, desarrollada por el equipo que dirige el Dr. Ramón Cacabelos en el Centro Médico EuroEspes, que fue aprobada por la Oficina de Patentes de Estados Unidos en noviembre de 2011.

La vacuna EB-101 fue desarrollada en ratones transgénicos en cuyo genoma llevaban insertados dos de los genes humanos causantes de la enfermedad de Alzheimer. Esta vacuna se diferencia de otras en varios aspectos biotecnológicos. El proceso de inmunización se realizó con liposomas en cuyo interior se insertó el agente inmunógeno y un factor neurotrófico; con ello se consiguió una doble vacuna; la vacuna profiláctica evitó la aparición de la enfermedad, sin presentar efectos tóxicos. Uno de los problemas causantes del fracaso de vacunas previas era la aparición de casos de meningoencefalitis y hemorragias cerebrales, que se evitaron al 100% con la vacuna EB-101 de EuroEspes. Con la vacuna terapéutica administrada a animales transgénicos que habían desarrollado la enfermedad se logró reducir el daño cerebral en más de un 80%, con una reducción de los depósitos de proteína beta-amiloide, responsables de la enfermedad, en una proporción similar a la observada en la vacuna profiláctica.

Esta es la primera vacuna que se desarrolla en el mundo con el doble perfil profiláctico y terapéutico basada en las características organolépticas de los liposomas diseñados para transportar los agentes de la inmunización contra el Alzheimer sin causar daño cerebral secundario.

En el desarrollo de la vacuna EB-101 participaron los departamentos de Biotecnología (Dr. Valter Lombardi), Genómica y Farmacogenómica (Dra. Lucía Fernández-Novoa), y Neurociencias (Dr. Iván Carrera) de EuroEspes Biotecnología, con la colaboración de la Dra. Carmen Vigo, de Atlas, California, bajo la dirección del Dr. Ramón Cacabelos, Director del Centro Médico EuroEspes y Presidente de la Asociación Mundial de Medicina Genómica.

Según el Director Gerente de EuroEspes Biotecnología, Javier Sánchez, la vacuna EB-101 se encuentra actualmente en proceso de negociación para iniciar ensayos clínicos en Estados Unidos mediante convenios de colaboración o Joint-Ventures con multinacionales de la industria farmacéutica.

Nuevo proyecto para el desarrollo de herramientas farmacogenómicas que permitan la personalización del tratamiento farmacológico en enfermedades prevalente

Al Departamento de Genómica Médica de EuroEspes Biotecnología, liderado por el Dr. Juan Carlos Carril, le ha sido otorgada una subvención plurianual de los proyectos INN-A (IGAPE), para la financiación de un programa de investigación orientado al desarrollo de nuevas herramientas de caracterización farmacogenómica para la personalización de los tratamientos farmacológicos de patologías prevalentes. La subvención, que supera los 100.000 euros, implica un importante apoyo de la Administración Autonómica a los proyectos de Investigación y Desarrollo en los cuales está inmersa esta empresa biotecnológica del Grupo EuroEspes.



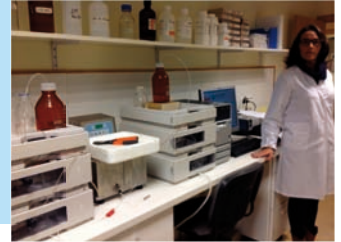
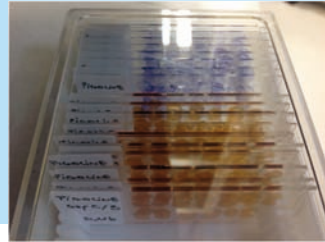
Equipo de investigadores que participaron en el desarrollo de la vacuna EuroEspes EB-101 contra el Alzheimer. De izquierda a derecha: Ignacio Etcheverría, Iván Carrera, Carmen Vigo, Ramón Cacabelos y Valter Lombardi.



Dr. Juan Carlos Carril, Director del Departamento de Genómica Médica de EuroEspes Biotecnología

El BioBanco EuroEspes se consolida como uno de los más importantes Bancos de Muestras Biológicas y ADN de Europa

El Centro de Investigación Biomédica EuroEspes y EuroEspes Biotecnología (Ebiotec) han obtenido la acreditación oficial para su BioBanco de Muestras, de acuerdo a la ley que acaba de ser aprobada recientemente, lo cual convierte a ambas instituciones en centros pioneros en España para el almacenamiento de muestras biológicas. Los BioBancos contienen muestras de fluidos corporales, tejidos y ADN de personas sanas y enfermas que, bajo estrictos criterios de confidencialidad y consentimiento informado, depositan estas muestras en el BioBanco con el fin de ser custodiadas por la institución receptora de forma permanente o para ser utilizadas en proyectos de investigación biomédica. El BioBanco EuroEspes contiene más de 8.000 muestras de pacientes de España, Europa y países extracomunitarios. Las muestras de ADN del BioBanco EuroEspes se utilizan para importantes estudios de genómica y farmacogenómica de enfermedades del sistema nervioso central, cáncer y enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.



Convenio de colaboración entre EuroEspes y Laboratorios Reference para la comercialización de servicios de genómica médica y farmacogenómica en España

La Directora-Gerente del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Gladys Bahamonde, y el Director Técnico de Laboratorios Reference, Albert Torrens, han firmado un acuerdo de colaboración para liderar en España la oferta de servicios de genómica médica y farmacogenómica que den apoyo a la comunidad médica para el uso de biomarcadores genómicos que permitan realizar diagnósticos precoces de alta fiabilidad y personalizar el tratamiento farmacológico en base al perfil genómico de cada paciente. Laboratorios Reference, con su sede central en Barcelona, es un laboratorio líder en la península ibérica, que se caracteriza por su espíritu innovador, incorporando permanentemente nuevas tecnologías de apoyo al diagnóstico y al tratamiento, y por dar un servicio de excelencia a las mejores instituciones del país.

EuroEspes pone en marcha su División Internacional, dirigida por el Dr. Gjumrakch Aliev, de la Universidad de Atlanta, en Estados Unidos

El Consejo de Administración de EuroEspes, presidido por el Dr. Ramón Cacabelos, ha aprobado la creación de una División Internacional dedicada a la expansión del grupo en Europa, América y Asia. El Dr. Gjumrakch Aliev, profesor de la Universidad de Atlanta, en USA, ha sido designado para promocionar las áreas de genómica médica, farmacogenómica, biomarcadores para enfermedades del sistema nervioso central y desarrollo de bioproductos nutracéuticos en los que el Grupo EuroEspes, a través del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes y EuroEspes Biotecnología (Ebiotec), ostenta un relevante liderazgo internacional.

EuroEspes incrementa su inversión en I+D un 40%

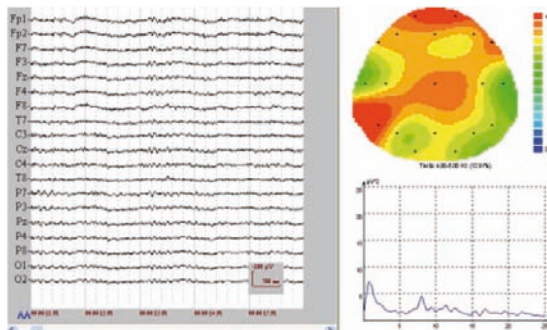
El Director Financiero del Grupo EuroEspes, Javier Sánchez, ha puesto de manifiesto que en 2012 las empresas del Grupo han incrementado su inversión en Investigación y Desarrollo (I+D) en más de un 40% con respecto a 2011. Teniendo en cuenta la presión que la crisis económica vigente ejerce sobre las empresas del sector médico y biotecnológico, EuroEspes y sus filiales han decidido apostar por una política de inversión en I+D, reducción del gasto corriente en políticas nacionales, y aumento de inversión en proyectos internacionales. La Dirección Financiera considera que esta estrategia empresarial es la que mejores resultados puede dar a largo plazo. Las áreas de inversión prioritarias son la genómica médica, la farmacogenómica, el desarrollo de nuevos bioproductos nutracéuticos, y la biotecnología de la salud. Ebiotec, por ejemplo, está logrando colocar anualmente en el mercado un nuevo nutracéutico con impacto sobre la salud. En el Centro Médico EuroEspes, en 2012, se ha desarrollado la Tarjeta Farmacogenómica Digital, en colaboración con científicos de EuroEspes Biotecnología; y un proyecto con aplicación clínica para ver la relación entre la función cerebral de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y su perfil genómico.



Dr. Gjumrakch Aliev, Director de la División Internacional de EuroEspes

Fusión de la Fundación EuroEspes y la Fundación Ebiotec

Con 20 años de vida, los actuales patronos de la Fundación EuroEspes y de la Fundación Ebiotec han acordado fusionar ambas fundaciones en una sola de mayor tamaño, que sirva eficientemente sus objetivos constitucionales. Las principales funciones de la nueva Fundación EuroEspes son educativas, culturales, sociales y científicas. A lo largo de 2 décadas la Fundación EuroEspes ha servido de vehículo para la difusión del conocimiento médico y científico; ha financiado programas culturales; ha dado soporte económico a poblaciones desfavorecidas, como personas con daño cerebral, trastornos del sistema nervioso central y demencia, que requerían asistencia médica y carecían de recursos; ha mantenido la Conferencia Anual EuroEspes y el Meeting de la Asociación Mundial de Medicina Genómica; ha apoyado a sociedades científicas nacionales e internacionales; y ha dado soporte a programas educativos de la Cátedra EuroEspes de Biotecnología y Genómica en la Universidad Camilo José Cela.



Genética de los receptores de histamina en pacientes con enfermedades del sistema nervioso

La Dra. Lucía Fernández-Novoa, del Departamento de Genómica Médica y Farmacogenómica de EuroEspes Biotecnología, ha realizado un importante proyecto de investigación sobre la genética de los receptores de histamina y el impacto que esta amina biógena y diversos polimorfismos presentes en los receptores H1 y H2 de histamina tienen en procesos alérgicos y en enfermedades del sistema nervioso central. Los resultados obtenidos permitirán en un futuro mejorar las condiciones de los pacientes con diferentes formas de enfermedad alérgica, dermatopatías, trastornos inmunológicos y enfermedades cerebrales en las cuales la histamina puede potencialmente influir sobre eventos patogénicos.



Dra. Lucía Fernández-Novoa, Departamento de Genómica Médica y Farmacogenómica, EuroEspes Biotecnología

Genómica de la Demencia y función de los genes APOE y CYP2D6 en la farmacogenética de la enfermedad de Alzheimer

El *International Journal of Alzheimer's Disease* ha publicado recientemente (ID 518901, doi:10.1155/2012/518901) un extenso estudio sobre la genómica de la demencia y el papel que los genes APOE y CYP2D6 juegan en la eficacia y seguridad de los tratamientos que se administran a pacientes con enfermedad de Alzheimer. Este trabajo multidisciplinar ha sido realizado en el Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, bajo la dirección del Dr. Ramón Cacabelos. Los co-autores del estudio son Rocío Martínez, Lucía Fernández-Novoa, Juan C. Carri, Valter Lombardi, Iván Carrera, Lola Corzo, Iván Tellado, y Adam McKay por parte de EuroEspes, el Prof. Jerzy Leszek de la Universidad de Wrocław en Polonia, y el Prof. Masatoshi Takeda de la Universidad de Osaka en Japón.



Prof. Masatoshi Takeda, Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Osaka, Japón



Prof. Ramón Cacabelos, Catedrático de Biotecnología y Genómica de la Universidad Camilo José Cela, Madrid, y Presidente de EuroEspes, Coruña

Propiedades del E-MHK-0103, un bioproducto derivado del mejillón



Dra. Lola Corzo, Directora del Departamento de Bioquímica Médica y Análisis Clínicos del Centro Médico EuroEspes

La Dra. Lola Corzo, Directora del Departamento de Bioquímica Médica y Análisis Clínicos del Centro Médico EuroEspes, ha realizado un importante estudio sobre las propiedades biológicas del E-MHK-0103. Este producto nutracéutico, desarrollado por científicos de EuroEspes Biotecnología, resulta de la biotransformación de la especie marina *M. galloprovincialis*, una variante de mejillón que abunda en las rías gallegas. Inicialmente, el E-MHK-0103 fue desarrollado por sus propiedades mineralizantes, pero estudios posteriores demuestran que

este bioproducto posee un poderoso efecto antioxidante, actuando también como regulador hormonal.

Farmacogenómica y Vacuna anti-Alzheimer en la Fundación Fernández-Cruz

La Fundación Fernández-Cruz, reúne en su sesión anual a las personalidades más destacadas, cuyas contribuciones científicas aportan nuevos conocimientos a la medicina. Bajo el liderazgo del Prof. Arturo Fernández-Cruz, este año, se congregaron en Madrid para celebrar la XXXI Lección Memorial distinguidos médicos y científicos nacionales y extranjeros. La Sesión Plenaria fue asignada al Dr. José Ordovás, de la Universidad de Tufts, en Boston. Como cierre de sesión, en Hot Topics, el Prof. Ramón Cacabelos, Catedrático de Biología y Genómica de la Universidad Camilo José Cela y Presidente de EuroEspes, disertó sobre la vacuna desarrollada por los científicos del Grupo EuroEspes y el impacto que la farmacogenómica tiene en la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos que habitualmente reciben los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA).



Prof. Arturo Fernández-Cruz

En la patogenia de la EA convergen diversos factores, entre los cuales destaca el componente heredo-familiar. Más de 200 genes, distribuidos a lo largo del genoma humano, han sido relacionados con la EA. Mutaciones en los genes APP, PSEN1 y PSEN2 son responsables de formas familiares de EA, mientras que la presencia del alelo 4 en el gen del APOE constituye el principal

factor de riesgo para demencia en un 30-40% de la población. Diversos SNPs en otros muchos genes añaden o restan riesgo a la manifestación neuropatológica de la EA, caracterizada por la presencia de placas seniles (depósitos de proteína beta-amiloide) en hipocampo y neocórtex, formación de ovillos neurofibrilares (hiperfosforilación de la proteína Tau), pérdida de contactos sinápticos y muerte neuronal selectiva, acompañada de déficits en neurotransmisores y factores neurotróficos, stress oxidativo y reacciones inflamatorias.

En los últimos 20 años una importante cantidad de recursos financieros y humanos ha sido invertida en la búsqueda de tratamientos farmacológicos, dando como resultado la aprobación de 5 fármacos (tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina) de uso común y cuestionable relación coste/eficacia. En los últimos 10 años se ha prestado especial atención al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas orientadas a eliminar los depósitos de beta-amiloide presentes en las placas seniles, a los que se atribuye un alto poder patogénico. En este sentido se han desarrollado nuevos productos que afectan a la cascada metabólica del APP que da lugar al péptido Abeta1-42 (inhibidores de beta- y gamma-secretase, potenciadores de alfa-secretasa), con resultados pobres, y procedimientos de inmunoterapia pasiva y activa, mediante el desarrollo de vacunas, para prevenir la formación de depósitos amiloideos. La última vacuna de la serie fue desarrollada por científicos del Centro Médico EuroEspes de Coruña, y registrada en la Oficina de Patentes de Estados Unidos en 2011. La EB-101 es una vacuna bivalente, con actividad profiláctica y terapéutica, lograda por medio de un proceso de inmunización en animales transgénicos en los que el inmunógeno es encapsulado en liposomas ricos en STP.

Independientemente de la estrategia utilizada en el tratamiento de la EA, la respuesta terapéutica o inmunológica es genotipo-dependiente y varía en función del perfil farmacogenético de cada paciente. En España, sólo un 25% de la población es normometabolizadora para bioproductos y/o agentes químicos que se metabolizan vía CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19. Factores farmacogenéticos son responsables del 30-90% en la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica de medicamentos comunes.

La incorporación del perfil farmacogenético a la historia clínica de los pacientes es una práctica que debiera convertirse en rutina para optimizar recursos terapéuticos.

La Asociación Mundial de Medicina Genómica y EuroEspes Publishing lanzan la primera Guía Mundial de Farmacogenómica

La Asociación Mundial de Medicina Genómica (*World Association of Genomic Medicine*) (WAGEM) se creó en 2008 con motivo de la celebración de la III Conferencia Anual EuroEspes y I Reunión de la Asociación Mundial de Medicina Genómica, a la que asistieron destacados científicos de Europa, USA y Japón. Uno de los compromisos adquiridos por la WAGEM en 2008, en colaboración con EuroEspes Publishing, fue concluir la primera guía mundial de farmacogenómica que sirviese como instrumento educativo a la clase médica en la implementación de procedimientos farmacogenéticos y tratamiento farmacológico personalizado.

Este objetivo ha sido conseguido en 2012 con el lanzamiento de la *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics (WGDUPGx)*. Esta guía es el resultado de 5 años de trabajo multidisciplinar en el que ha participado un nutrido número de personas y expertos. La finalidad del proyecto era conseguir un instrumento útil y práctico para el médico prescriptor, para la industria farmacéutica en su esfuerzo investigador para obtener fármacos eficaces y seguros, para los farmacéuticos –por la importante labor educativa que les corresponde realizar en el correcto uso de fármacos– y para las administraciones de los estados y las agencias reguladoras (FDA, EMEA, KOSEISHO, etc).

El resultado final es un volumen de más de 3000 páginas, un CD-ROM, y una Web interactiva, en la que los usuarios podrán encontrar los 1500 fármacos más prescritos en el mundo, los 600 genes más relevantes en el metabolismo de los fármacos, más de 2000 genes relacionados con las enfermedades más frecuentes o con cualquier enfermedad en la que la genómica ejerza algún efecto patogénico, y más de 4000 sustancias químicas y naturales que de forma directa o indirecta pueden afectar a la salud humana.

La WGDUPGx se organiza en 5 grandes apartados: (i) fármacos, (ii) genes, (iii) apéndices, (iv) un índice de más de 50.000 entradas, y (v) 20.000 referencias y websites documentales. La información por fármaco incluye: nombre comercial (en Europa, América, Asia), nombre químico, categoría farmacéutica, mecanismo de

acción, uso terapéutico, precauciones en embarazo y lactancia, contraindicaciones, reacciones adversas, farmacogenética, interacciones farmacológicas, interacciones con alimentos y nutracéuticos, dosis, farmacocinética, farmacodinámica, consideraciones especiales, y combinaciones farmacéuticas. La información sobre los genes incluyen: nomenclatura oficial, símbolos alternativos, locus genómico, código OMIM, código PharmGKB, estructura del gen, RNA, proteína (tamaño, familia, categoría, dominios), función del gen-proteína, enfermedades relacionadas, fármacos relacionados, modelos animales, variantes alélicas, evolución del gen, y farmacogenómica (relación con enfermedades y fármacos).

Este instrumento, para la personalización del uso de fármacos en base al genoma individual de cada persona, establecerá una frontera entre los procedimientos del pasado (prescripción por ensayo y error, protocolo de evidencia) y los procedimientos del futuro (la optimización de los recursos terapéuticos mediante el uso de la información genómica para administrar a cada paciente el medicamento más idóneo en su dosis óptima, con lo que se reducirán los efectos adversos de los medicamentos, el uso inadecuado de fármacos y los costes farmacéuticos).

Esta primera guía mundial de farmacogenómica, además de instrumento para optimizar la prescripción de fármacos, sirve a la comunidad médica para entender el impacto irremediable que la genómica tiene en la enfermedad humana y en la forma de tratar a los enfermos.

Esta obra, primera del megaproyecto EuroPharmaGenics de EuroEspes Publishing y la World Association of Genomic Medicine, se comercializará a través de una potente plataforma web (www.epg.com), en 3 formatos: libro, CD, y suscripción online y descarga online.



Prof. Ramón Cacabelos, Editor-Jefe de la World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics y Presidente de la World Association of Genomic Medicine



Javier Sánchez, Director Gerente de EuroEspes Publishing y Director Financiero del Grupo EuroEspes

El Departamento de Biotecnología de la Salud de Ebiotec, dirigido por el Dr. Valter Lombardi, participa en un Consorcio Europeo para el desarrollo de bioproductos de origen marino (Marex)

El Dr. Valter Lombardi, Director del Departamento de Biotecnología de la Salud de EuroEspes Biotecnología (Ebiotec) es responsable de una parte del proyecto Marex, adscrito a un Consorcio Europeo integrado por diversos países de la Unión y otros países extracomunitarios, para el desarrollo de bioproductos derivados del mar. Ebiotec es una de las empresas europeas con mayor *pipeline* de bioderivados marinos con acción nutracéutica. Muchos de estos productos, como LipoEsar, DefenVid, Mineraxin o AntiGan han sido desarrollados en el Departamento de Biotecnología de Ebiotec.

El *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (ID 826178, doi:10.1155/2012/826178) ha publicado un interesante trabajo dirigido por Lombardi en el que se demuestran los efectos preventivos del agente FR91, propiedad de Laboratorios Geamed, sobre la colitis experimental.



Dr. Valter Lombardi, Director del Departamento de Biotecnología de la Salud de EuroEspes Biotecnología (Ebiotec)

Influencia del gen APOE sobre la actividad cerebral en pacientes con enfermedad de Alzheimer

La prestigiosa revista internacional *PlosOne* ha publicado en su número de septiembre de 2012 (doi:10.1371/journal.pone.0046289) un interesante estudio del Dr. Leo Canuet, Director del Departamento de Diagnóstico Digital del Centro Médico EuroEspes, en el que se demuestra el efecto que las variantes alélicas del gen APOE ejercen sobre la actividad bioeléctrica cerebral en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Este estudio es el primero de una serie de trabajos que derivan de un proyecto liderado por el Dr. Ramón Cacabelos, en el que se pretende demostrar la correlación genotipo-fenotipo en enfermedades del sistema nervioso central. El Dr. Canuet se formó en la Universidad de Osaka, en Japón, bajo la tutela del Prof. Masatoshi Takeda, estrecho colaborador del Dr. Cacabelos, desde hace más de 20 años, y se incorporó recientemente al equipo médico de EuroEspes.



Dr. Leo Canuet, Director del Departamento de Diagnóstico Digital del Centro Médico EuroEspes

El Centro Médico EuroEspes inaugura el Departamento de Medicina Interna, dirigido por el Dr. Manuel Suárez Tembra

Siguiendo su política de institución multidisciplinar, el Centro de Investigación Biomédica EuroEspes e Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, incorpora a su División de Especialidades Médicas el Departamento de Medicina Interna bajo la dirección del Dr. Manuel Suárez Tembra. El Dr. Suárez Tembra es un acreditado especialista con especial interés en patologías prevalentes como la diabetes, la hipercolesterolemia, el síndrome metabólico, la obesidad y patologías asociadas, así como en la incorporación de la farmacogenómica a la actividad clínica para personalizar los tratamientos farmacológicos.

Dr. Manuel Suárez Tembra, Director del Departamento de Medicina Interna del Centro Médico EuroEspes



E-Favalin-10729, un nuevo bioproducto con poderosa acción dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson

Científicos del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes y de EuroEspes Biotecnología (Ebiotec), dirigidos por el Dr. Ramón Cacabelos, han desarrollado un nuevo producto nutracéutico para potenciar la actividad dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson. E-Favalin-10729 es un bioproducto extraído por procedimientos biotecnológicos no desnaturalizantes de un género de Vicia faba cultivado en especiales condiciones geoclimáticas. En estudios preclínicos, E-Favalin-10729 ejerce un poderoso efecto neuroprotector sobre neuronas dopaminérgicas en modelos animales de enfermedad de Parkinson. El pacientes parkinsonianos la administración oral de E-Favalin-10729 muestra un efecto similar al obtenido con L-Dopa, pero carece de las complicaciones y efectos secundarios que produce la administración exógena de L-Dopa en estos pacientes.



Pluralidad de personajes en la VI Conferencia Anual EuroEspes



Dra. Carmen Vigo

La VI Conferencia Anual EuroEspes congregó a personajes del mundo académico, jurídico, la economía, la ciencia, la medicina, el arte y la literatura. La Conferencia, presidida por el Dr. Ramón Cacabelos, contó en su acto inaugural con la presencia del Dr. Carrero, expresidente del Colegio de Médicos de La Coruña y presidente de Previsión Sanitaria Nacional, Rafael Cortés-Elvira, Rector de la Universidad Camilo José Cela, y Pablo Álvarez de Linera, Subsecretario del Consejo de Administración de EuroEspes. La Conferencia se centró en dos temas principales, la vacuna EB-101 desarrollada por científicos del Grupo EuroEspes, cuyos resultados fueron presentados por el Dr. Iván Carrea, Director del Departamento de Neurociencias de EuroEspes Biotecnología, y la versión digital en CD de la primera Guía Mundial de Farmacogenómica, en cuyo desarrollo participa el grupo Coremain. Entre los científicos invitados se encontraban la Dra. Carmen Vigo, de California, que había participado en el desarrollo de la vacuna EB-101, el Dr. José Miguel Sempere, de la Universidad de Alicante y habitual colaborador en trabajos de Inmunología, y el Dr. Gjurmkrch Aliev, de Atlanta, propuesto como nuevo director de la División Internacional de EuroEspes. La Clausura del acto corrió a cargo de D. Carlos Martínez-Izquierdo, Presidente de la Caja Rural de Soria, Roberto Pereira Costa, Decano-Presidente del Colegio de Economistas de La Coruña, y Fernando Sánchez-Dragó, que puso arte y magia al evento científico.



Fernando Sánchez-Dragó y Ramón Cacabelos



Fernando Sánchez-Dragó



Dr. Miguel Carrero, Presidente de Previsión Sanitaria Nacional



Carlos Martínez-Izquierdo, Presidente de la Caja Rural de Soria



Rafael Cortés Elvira, Rector de la Universidad Camilo José Cela



Dr. José Miguel Sempere



Pablo Álvarez de Linera

La Brújula de Onda Cero, con Carlos Alsina, en el Centro Médico EuroEspes

Carlos Alsina y el equipo del programa de La Brújula de Onda Cero, así como destacados representantes de la cadena y su director regional Nacho Capeans, visitaron el Centro Médico EuroEspes y emitieron el programa desde la sede de EuroEspes en Bergondo, Coruña. El programa congregó a gran cantidad de radio oyentes que tuvieron la oportunidad de ver a sus ídolos en persona. Alsina estuvo acompañado de su equipo habitual, con Pilar Cernuda, Javier Caraballo y José Antonio Vera, actual Presidente de la Agencia Efe, como contertulios. En una larga entrevista con el Dr. Cacabelos, Alsina abordó los desafíos de la ciencia médica, el papel de la genómica y la farmacogenómica en el futuro de la medicina, la problemática sociosanitaria y socioeconómica de la demencia en España y otros temas de candente actualidad que cautivaron hasta media noche a la nutrida audiencia venida de diferentes puntos de la provincia de La Coruña y otras localidades gallegas.



Ramón Cacabelos y Carlos Alsina en el Salón de Actos del Centro Médico EuroEspes



Pilar Cernuda, Carlos Alsina y Ramón Cacabelos durante la emisión de La Brújula desde el Salón de Actos del Centro Médico EuroEspes



Ramón Cacabelos y Carlos Alsina antes del comienzo de La Brújula



Audiencia de La Brújula de Onda Cero, programa dirigido por Carlos Alsina y emitido desde el Salón de Actos del Centro Médico EuroEspes

Proyección internacional de EuroEspes

Con su entrada en el Mercado Alternativo Bursátil (MAB) en febrero de 2011, uno de los objetivos del Grupo EuroEspes era expandir su proyección internacional y potenciar su liderazgo en Genómica, Farmacogenómica y Nutracéutica. En 2012, además de crear su División Internacional, EuroEspes ha potenciado su presencia en diversos países europeos, en los países del Golfo Pérsico y en Asia, especialmente en Japón, donde la empresa Savaage, presidida por Mr. Yoshinori Nakasato, comercializa diversos productos fabricados por EuroEspes Biotecnología en su Planta de Producción de Bergondo, Coruña.



Ramón Cacabelos con Jassem Mubarak en Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos



Delegación de representantes de la Asociación Japonesa de Hospitales Psiquiátricos, presidida por el Dr. Takeshi Sameshima, de visita en el Centro Médico EuroEspes



Ramón Cacabelos y Masatoshi Takeda, con colegas japoneses, en la Embajada de Japón en Melbourne, Australia



Mr. Yoshinori Takasato, Presidente de Savaage, la empresa que comercializa los productos nutracéuticos de Ebiotec en Japón

Impacto internacional de los estudios realizados en el Centro Médico EuroEspes sobre farmacogenómica de enfermedades cerebrales

Durante los últimos 20 años, el Centro Médico EuroEspes ha realizado más de 50 proyectos de investigación para la industria nacional e internacional. Gran parte de estos estudios se dedicaban a la búsqueda de nuevos tratamientos para la enfermedad de Alzheimer. Alguno de los productos investigados fueron CDP-Colina, tacrina, donepezilo, memantina y cerebrolisina. En los últimos 10 años, uno de los proyectos prioritarios del Grupo EuroEspes fue la investigación de protocolos de farmacogenética para la personalización del tratamiento farmacológico en enfermedades del sistema nervioso central. En 2010, el Centro Médico EuroEspes era líder mundial en producción científica de trabajos relacionados con farmacogenómica de enfermedades cerebrales, con más de un 40% de la producción mundial. En 2012, varios trabajos publicados en revistas científicas de ámbito internacional han tenido un gran impacto en el sector, marcando las pautas que deben seguirse en el futuro para el abordaje

terapéutico de diversas enfermedades del sistema nervioso. Algunas de las publicaciones más destacadas en 2012 fueron las siguientes:

Cacabelos R, Martínez-Bouza R, Carril JC, Fernández-Novoa L, Lombardi V, Carrera I, Corzo L, McKay A. Genomics and Pharmacogenomics of brain disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2012, 13:674-725.

Cacabelos R. Pharmacogenomics of central nervous system (CNS) drugs. *Drug Development Research*, doi:10.1002/ddr.21039.

Cacabelos R, Martínez R, Fernández-Novoa L, Carril JC, Lombardi V, Carrera I, Corzo L, Tellado I, Leszeck J, McKay A, Takeda M. Genomics of dementia: APOE- and CYP2D6-related pharmacogenetics. *International Journal of Alzheimer's Disease*, doi:10.1155/2012/518901.

Normalice sus grasas
de forma natural

LipoEsar[®]

nutracéutico

LA SALUD
QUE VIENE DEL MAR

LipoEsar[®]

Es un nutracéutico compuesto por Sardilipina[®] (E-SAR-94010[®]), un extracto lipoproteico obtenido mediante procesos biotecnológicos no desnaturalizantes a partir de la especie *S. pilchardus*. Diversos estudios preclínicos y clínicos demuestran la actividad hipolipemiante y anti-arteriosclerótica de este bioproducto, regulando el metabolismo lipídico mediante la reducción de los niveles de colesterol. Los estudios nutrigenéticos confirman que su actividad depende del gen *APOE*, el cual está involucrado en el transporte de colesterol. LipoEsar[®] no contiene conservantes, gluten ni lactosa.

Referencias:

- Drugs of the Future 1999; 24:167-76.
- AgroFOOD 2008; 19:37-40.
- Pharmaceuticals 2010; 3:3040-100.


ebiotec
9 0 2 1 0 3 7 2 6
www.ebiotec.com



Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial

Clara Torrellas, Carmen Fraile, Juan Carlos Carril, Lucía Fernández Novoa, Ramón Cacabelos.
Centro de Investigación Biomédica Eurospes, Instituto para las Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, 15165, Bergondo, Coruña

La hipertensión arterial (HTA), como primer factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares que presentan el mayor índice de mortalidad a nivel mundial, es padecida por un 26% de la población. De esta elevada prevalencia tan sólo un escaso porcentaje consigue controlar eficientemente su tensión arterial (TA) con un tratamiento farmacológico adecuado. La farmacogenética, como herramienta para identificar qué polimorfismos se asocian con la respuesta terapéutica de los antihipertensivos

en cada paciente, podría contribuir a reducir esta problemática. Presentamos aquí un estudio epidemiológico de la prevalencia de HTA y de su tratamiento farmacológico, tratando de averiguar la tasa de error que los facultativos pueden cometer al desconocer el perfil genómico del paciente para la metabolización de los fármacos. La muestra utilizada estuvo formada por 1115 personas de las cuales 332 cumplieron los criterios definidos para HTA. Se registró la pauta farmacológica >

que cada paciente seguía previamente a su visita a nuestro centro, y se analizó su perfil farmacogenético. Del 30% de pacientes con HTA, un 61% no estaba tomando el agente antihipertensivo idóneo para su metabolización, según su idiosincrasia genética. La integración de pruebas farmacogenéticas en el manejo clínico de la HTA, puede favorecer la respuesta terapéutica de los fármacos administrados aumentando el control de la TA y reduciendo los efectos adversos de los antihipertensivos.



El perfil genético del paciente permitirá seleccionar el principio activo más adecuado para la reducción de la tensión arterial

Introducción

El ascenso de la enfermedad cardiovascular hasta la primera posición entre las enfermedades con mayor morbilidad y mortalidad a nivel internacional¹ hace que el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) alcance una prioridad mayúscula dentro del ámbito de la salud, por

considerarse el factor de riesgo más importante de dichas patologías². No obstante, tanto por su calificativo de “enemigo silencioso”, reflejo de la escasez e inespecificidad de las manifestaciones clínicas de la HTA, como por la habitual ausencia de una eficacia completa de la farmacoterapia empleada para su control, hace que la terapéutica de este desorden orgánico suponga un reto médico que requiere la búsqueda de nuevas perspectivas³. Dentro de ellas, emerge la farmacogenética como uno de los nuevos enfoques con mayor potencialidad. Numerosos estudios realizados en los últimos años, reflejan, por un lado, la heterogeneidad interindividual de los mecanismos responsables de la HTA^{4,5}, y, por otro, la significativa variabilidad que manifiestan los diferentes pacientes en el metabolismo de los antihipertensivos⁶. En este sentido, los expertos de esta nueva disciplina proponen que contar con información acerca del perfil genético del paciente permitirá seleccionar el principio activo más adecuado para la reducción de la tensión arterial (TA), maximizando la respuesta terapéutica, a la vez que se minimizan los posibles efectos adversos del tratamiento.

Tabla 1. Genes potencialmente asociados a la HTA

Gen	Nombre	Locus	OMIM
ACSM3	acyl-CoA synthetase medium-chain family member 3	16p13.11	145505
ADD1	adducin 1 (alpha)	4p16.3	102680
AGT	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	1q42.2	106150
AGTR1	angiotensin II receptor, type 1	3q24	106165
ATP1B1	ATPase, Na ⁺ /K ⁺ transporting, beta 1 polypeptide	1q24	182330
CYP3A5	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5	7q21.1	605325
ECE1	endothelin converting enzyme 1	1p36.1	600423
GNB3	guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3	12p13	139130
HSD11B2	hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 2	16q22	614232
HTNB	hypertension with brachydactyly	12p12.2-p11.2	112410
HYT1	hypertension, essential, susceptibility to, 1	17q	603918
HYT2	hypertension, essential, susceptibility to, 2	15q	604329
HYT3	hypertension, essential, susceptibility to, 3	2p25-p24	607329
HYT4	hypertension, essential, susceptibility to, 4	12p12.2-p12.1	608742
HYT5	hypertension, essential, susceptibility to, 5	20q11-q13	610261
HYT6	hypertension, essential, susceptibility to, 6	5p13-q12	610262
HYT7	hypertension, essential, susceptibility to, 7	3p14.1-q12.3	610948
HYT8	hypertension, essential, susceptibility to, 8	18q21.2	611014
KCNMB1	potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, beta member 1	5q34	603951
NOS2	nitric oxide synthase 2, inducible	17q11.2-q12	163730
NOS3	nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)	7q36	163729
NPR3	natriuretic peptide receptor C/guanylate cyclase C (atrionatriuretic peptide receptor C)	5p14-p13	108962
NR3C2	nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2	4q31.1	600983
PNMT	phenylethanolamine N-methyltransferase	17q	171190
PTGIS	prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase	20q13.13	601699
RETN	resistin	19p13.2	605565
RGS5	regulator of G-protein signaling 5	1q23.3	603276
SELE	selectin E	1q24.2	131210

Fuente: Cacabelos R (Ed). World guide for drug use and pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña, 2012.

No obstante, algunas investigaciones muestran que la problemática en el tratamiento de la HTA, no sólo radica en el grado de control que se logre sobre la misma, sino también en el bajo índice de detección de tal alteración. El Comité Conjunto Norteamericano sobre Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento de la HTA (JNC-VII)⁷ señaló que alrededor del 40% de los pacientes con hipertensión no seguían ningún tratamiento, de los cuales un 30% ni siquiera conocía su alteración. Así, aunque en los últimos años hemos sido testigos de un incremento en el conocimiento, transmisión e intentos de regulación de dicha alteración, la atención primaria todavía dista de alcanzar niveles óptimos en esta área⁸. Así, además de potenciar esta tendencia preventiva, el énfasis en el análisis de la genómica y su aplicación no sólo al conocimiento del metabolismo de los fármacos, sino a la predicción, diagnóstico y pronóstico de la HTA⁹, podría suponer ventajas sustanciales en la detección de dicho cuadro, con la consiguiente reducción de la tasa de enfermedad cardiovascular.

Conceptos básicos

Hipertensión Arterial

Se ha definido la hipertensión arterial como una elevación anómala y sostenida de la fuerza que la sangre ejerce sobre las paredes del vaso sanguíneo por el que fluye. A esta fuerza en condiciones normales se le conoce con el término de tensión arterial, fluctuando en dos fases: la tensión arterial sistólica que aparece después de la contracción cardíaca, y la tensión arterial diastólica, tensión de la sangre sobre la arteria cuando circula por ella entre cada latido¹⁰.

A pesar de la arbitrariedad que supone fijar un punto de corte que defina de manera operativa la HTA, es preciso considerar determinadas cifras que faciliten la práctica clínica. Con este objetivo la guía del JNC-IV⁷ identifica la normalidad en relación a la TA con 120/80 mmHg, considerando como un paciente hipertenso aquel cuya cifra de TA iguale o supere los 140/90 mmHg. No obstante, estos valores no se ajustan de manera homogénea a la inmensa tipología de pacientes que puede padecer esta alteración, existiendo población con un mayor riesgo cardiovascular cuyos criterios diagnósticos deben alcanzar niveles más estrictos¹¹.

En función de su etiología, podemos distinguir dos categorías de HTA. El grupo más frecuente corresponde a la HTA primaria o esencial en la que se desconoce la causa concreta que genera la alteración dentro de la interacción de factores ambientales y genéticos responsables. En menor medida, aparece la HTA secundaria en la que la etiología puede identificarse, y la elevación de la TA se considera subyacente a otra alteración orgánica (renal, endocrina, etc.)¹⁰.

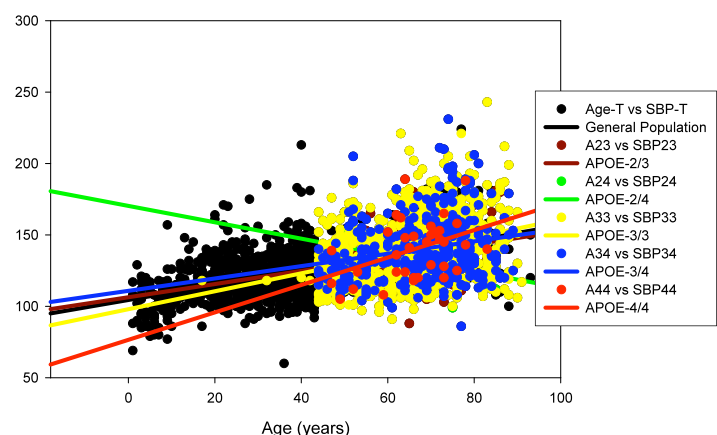
Epidemiología

Aunque en todas las publicaciones examinadas la HTA aparece como un síndrome de alta prevalencia, debemos matizar que estas tasas varían de manera importante de unos estudios a otros, en función del valor de tensión arterial por encima del cual se define el trastorno. Considerando los criterios internacionales de la guía JNC-VII previamente mencionada, Kearney y cols.² encontraron que el 26% de la población mundial padecía de HTA, pronosticando un aumento para los próximos años, que algunos autores¹² han tratado de explicar aludiendo al constante envejecimiento de la población y al aumento de la obesidad.

Los análisis epidemiológicos realizados en la población española, presentan tasas ligeramente superiores a las internacionales, alcanzándose hasta un 35% de la población¹³, e intermedias si únicamente se toman en consideración países europeos¹⁴. La edad aparece como uno de los factores determinantes en la prevalencia de HTA en nuestro país, exhibiéndose una correlación directa entre ambas variables, al hallarse una frecuencia del síndrome del 15-20% en la población a partir de 15 años, del 30 al 36% en edades superiores a los 45 años y del 45-48% en la población de 65 o más años¹⁵.

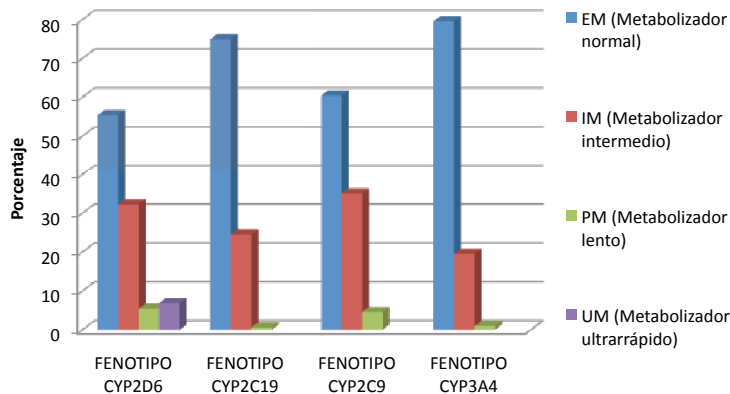
Las cifras de tensión arterial aumentan con la edad (*Figura 1*), y son múltiples los factores que influyen en este incremento progresivo asociado a la edad (*Tabla 1*). La HTA esencial tiene un importante componente heredo-familiar con gran número de genes potencialmente involucrados (*Tabla 1*). Un gen de especial interés es el APOE, cuyo alelo 4 representa un factor de riesgo para patologías cardiovasculares, arterioesclerosis y demencia (*Figura 1*).

Figura 1. Cambios en la tensión arterial sistólica en función de la edad y del genotipo APOE en la población general y en pacientes con demencia



Fuente: R. Cacabelos, Pharmacogenomics 2004; 5:1049-105

Figura 2. Porcentaje de los fenotipos metabolizadores asociados a las variantes polimórficas de los genes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4 en pacientes con HTA.



Tratamiento farmacológico de la hipertensión

El abordaje terapéutico de la HTA persigue la prevención de las posibles complicaciones que la elevación de la tensión arterial puede generar sobre los órganos diana. La intervención terapéutica puede ser farmacológica, no farmacológica o ambas.

A pesar de la existencia de múltiples agentes activos con efecto positivo sobre la tensión arterial, solo algunas categorías de antihipertensivos se consideran tratamientos de elección en este cuadro (Tabla 3):

1. Diuréticos: Actúan a nivel renal favoreciendo la excreción de sodio y agua, lo que implica una reducción del volumen extracelular y posteriormente de la resistencia del flujo sanguíneo en los vasos, lográndose de esta manera una disminución en la TA¹⁶.



El objetivo del tratamiento de la HTA es prevenir sus posibles complicaciones en los órganos diana

2. Antagonistas beta-adrenérgicos: Al igual que otros agentes antihipertensivos, los también llamados beta-bloqueantes intervienen en la HTA a partir de la inhibición simpática. Se encargan de bloquear acciones catecolaminérgicas que se ejercen al estimular diferentes tipos de receptores beta-adrenérgicos. En función del principio activo administrado y del tipo de receptor sobre el que este actúe, se podrá producir, entre otros efectos, una reducción de la contractilidad miocárdica y del gasto cardíaco, una vasodilatación, una inhibición de la actividad de la re-

nina plasmática y/o una disminución del tono broncodilatador, repercutiendo todo ello en los niveles de TA¹⁷.

3. Agentes bloqueantes de los canales de calcio: Inhiben la entrada de los iones de calcio al interior de las células del músculo liso, reduciendo la contractilidad del mismo en la pared de los vasos sanguíneos, lo que a su vez produce una vasodilatación que disminuye la TA¹⁸. Estas sustancias pueden iniciar su acción de una forma excesivamente rápida, por lo que sólo suele recomendarse el uso de aquellas de liberación prolongada¹³.

4. Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. Dentro de este eje de acción se enmarcan dos categorías con entidad propia, que tratan de reducir la vasoconstricción que la angiotensina II produce en las arterias. Este efecto se consigue, entre otras maneras, a partir de la disminución de la producción de la enzima que actúa en la transformación de la angiotensina II a partir de su precursora (por parte de los *Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)*) o bien bloqueando selectivamente los receptores de la misma una vez que ésta ya se ha formado (*acción de los Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)*)¹⁹.

5. Otras categorías de fármacos antihipertensivos. Existen otras categorías farmacológicas con efectos reductores de la TA que las principales guías internacionales de hipertensión consideran categorías secundarias en el tratamiento de la HTA. Se trata de los alfa-bloqueantes, de los fármacos de acción central y de los vasodilatadores arteriales directos¹³.

En algunas ocasiones, para alcanzar una reducción de la TA hasta el umbral deseado es necesaria la asociación de más de un principio activo. El tratamiento combinado a su vez conlleva otros beneficios añadidos como son la prolongación del efecto, el uso de dosis menores de cada agente, con la subyacente disminución de los efectos secundarios, así como un mayor cumplimiento terapéutico¹³.

Farmacogenética de los antihipertensivos asociada a la familia Citocromo P-450 (CYP-450)

La farmacogenética y la farmacogenómica nacen como dos ramas científicas complementarias. La primera se centra en el estudio de los genes responsables del metabolismo de los fármacos y en cómo éstos interactúan con los primeros; mientras que la farmacogenómica busca conocer qué genes causan una enfermedad o contribuyen a su expresión fenotípica, así como la forma de influir farmacológicamente sobre la expresión anómala de dichos genes. En definitiva, ambas áreas tratan de explorar la respuesta diferencial de las personas ante los fármacos y como éstos afectan de manera variable a los individuos²⁰.

Con la administración de un principio activo, se desencadenan una serie de procesos, entre los cuales, la metabolización, se sitúa como uno de los más estudiados. Esta fase depende, entre otros factores, de las variaciones en el genoma del individuo que son responsables de la respuesta a una determinada concentración del fármaco en el sitio de acción. Concretamente, la metabolización de los agentes antihipertensivos tiene lugar principalmente en el hígado a través de dos tipos de reacciones: las de fase I, mediadas por enzimas que causan oxidación, reducción e hidrólisis; y las de fase II, reacciones de conjugación originadas por enzimas que actúan por acetilación, glucuronidación, sulfatación y metilación²⁰.

Las isoenzimas del citocromo P450 tienen como función catalizar reacciones de la fase I en los microsomas hepáticos. Las enzimas principales de dicho citocromo, se encargan de oxidar las moléculas para aumentar su solubilidad en agua y así poder excretarlas. Dentro de esta gran familia sabemos que las enzimas codificadas en los genes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 son las responsables del 60-80% de la metabolización de los fármacos antihipertensivos que actúan como sustratos mayores de estas enzimas (Tabla 3). En la tabla 2 se describen las distintas vías de metabolización por enzimas del citocromo P450 de los principales agentes antihipertensivos²⁰.

Los polimorfismos, o variaciones en la secuencia de ADN en las enzimas metabolizadoras de los fármacos, dan lugar a cuatro subgrupos de fenotipos diferentes en la habilidad para realizar dicha metabolización de los fármacos, en general, y los antihipertensivos, en particular: (a) Metabolizadores normales (EM): El genotipo consiste en dos alelos activos, dando lugar a un enzima funcional. Responden al fármaco con normalidad en las dosis convencionales; (b) Metabolizadores intermedios (IM): El genotipo está formado por un alelo activo y otro inactivo, de manera que se ve mermada su dotación enzimática funcional. Al disminuir la capacidad de metabolización del fármaco, se debe reducir también la dosis del medicamento para equipararse a la respuesta de los EM; (c) Metabolizadores lentos (PM): El genotipo está formado por dos alelos inactivos, dando lugar a la pérdida de enzima funcional. En este caso, el individuo no consigue metabolizar el fármaco y por tanto debe descartarse el empleo de esta sustancia y sustituirse por otra alternativa que se metaboli-

Tabla 2. Vías de metabolización de agentes antihipertensivos por enzimas del citocromo P450

CYP2D6	CYP3A4/5	CYP2C19	CYP2C9	OTRA VÍA CYP
Betaxolol	Amlodipino	Carvedilol	Candesartán	Benazepril
Bisoprolol	Bisoprolol	Doxazosina	Carvedilol	Betaxolol
Captopril	Captopril	Losartán	Diltiazem	Candesartán
Carvedilol	Carvedilol	Propranolol	Irbesartán	Clorotiazida
Diltiazem	Diltiazem	Telmisartán	Losartán	Guanabenz
Doxazosina	Doxazosina	Timolol	Olmesartán	Hidroclorotiazida
Nebivolol	Enalapril		Telmisartán	Irbesartán
Propranolol	Eplerenona		Torasemida	Losartán
Timolol	Espironolactona		Valsartán	Propranolol
Triamtireno	Felodipino		Verapamilo	Quinapril
	Indapamida			Ramipril
	Irbesartán			Triamtireno
	Isradipino			Verapamilo
	Losartán			
	Nicardipino			
	Nifedipino			
	Nimodipino			
	Nisoldipino			
	Triamtireno			

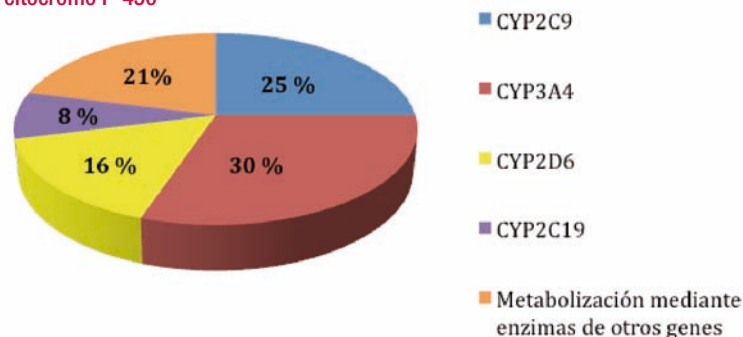
Fuente: Cacabelos R (Ed). World guide for drug use and pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña, 2012.

ce por un enzima diferente; y (d) Metabolizador ultrarrápido (UM): El genotipo está formado por más de dos alelos activos dando lugar a una mayor dotación enzimática. La actividad metabólica alcanza gran rapidez, disminuyendo el efecto del fármaco en el organismo al ser destruido prematuramente²⁰.

Algunos fármacos tienen un efecto inductor o inhibidor de las enzimas implicadas, aumentando o disminuyendo su actividad²⁰ (Tabla 3).

Cualquier tratamiento crónico, como el de la HTA, adquiere una mayor complejidad por verse involucrados más factores a lo largo del tiempo (la dieta, el estilo de vida, la función de otros órganos diana, etc.) que dificultan la definición de los genes involucrados en el metabolismo de los fármacos pautados, así como el descubrimiento de los polimorfismos relacionados con la heterogeneidad de la respuesta a los mismos²¹.

Figura 3. Distribución de antihipertensivos metabolizados por enzimas del citocromo P-450



Estudio epidemiológico en población española

Objetivos

Dadas las alarmantes cifras recogidas en la bibliografía internacional en base a la detección y control óptimo de la HTA, nos propusimos analizar la farmacoepidemiología de la población de pacientes que con esta patología acuden al Centro de Investigación Biomédica Euroespes (CIBE), institución especializada en Medicina Genómica y Farmacogenómica, tratando de ir más allá de una simple descripción comparativa de la situación, mediante el estudio de la influencia del conocimiento del perfil farmacogenético en la prescripción de fármacos antihipertensivos.

Nos planteamos los siguientes objetivos: (a) identificar la prevalencia de HTA dentro de la población de pacientes del CIBE de nueva inscripción en los últimos años, (b) detectar el porcentaje de casos con HTA que acudieron al centro sin tratamiento (c) conocer el patrón de prescripción farmacológica para la HTA en la población española en los últimos años, y (d) valorar la tasa de error en las pautas de uso de agentes antihipertensivos ante el desconocimiento del perfil farmacogenético de los pacientes.

Participantes y Método

La población estudiada estuvo compuesta por 1115 pacientes que acudieron a consulta en el CIBE entre los años 2008-2012. De este total, se seleccionó una muestra de 332 pacientes utilizando un muestreo discrecional basado en los criterios diagnósticos de HTA. Tratando de evitar posibles falsos negativos, en base a la heterogeneidad tanto demográfica como clínica de los pacientes considerados en el estudio, así como por la amplia experiencia del Centro Médico en la valoración de la HTA en este perfil de pacientes, se optó por un punto de corte ligeramente más estricto que aquel propuesto de manera estándar por las principales guías internacionales para el tratamiento de la HTA. Se clasificó como pacientes hipertensos aquellos mayores de 30 años con una tensión arterial superior a 150/85 mm Hg.

Como parte de la entrevista clínica, se recogió la pauta farmacológica indicada para cada paciente en el periodo previo a la visita al CIBE, y como parte del protocolo médico, se identificó el perfil genético de cada individuo para el metabolismo de los fármacos. Sobre esta base, se clasificó como inadecuada aquella prescripción antihipertensiva metabolizada por un gen con alelos anómalos; es decir, se consideró la existencia de un error en la pauta farmacológica, la indicación de un principio activo para un paciente concreto cuyo fenotipo del gen encargado del metabolismo de dicho fármaco se categorizara como UM, IM o PM.

Con esta información se generó una base de datos procesada mediante el programa SPSS 15.0, con el que se realizó un cálculo de las frecuencias y porcentajes de las diferentes variables analizadas en nuestra investigación.

Resultados

De la población inicial constituida por 1115 pacientes con una media de edad de 48 años (DE: 21) y con una proporción similar en función del género (mujeres 48.9% y varones 51.1%), un 29.76% de los individuos cumplieron los criterios propuestos para el diagnóstico de HTA.

Centrándonos únicamente en la muestra de pacientes hipertensos, cuyo promedio de edad aumenta hasta los 65 años (DE: 13.27), encontramos un ligero predominio del género femenino (54.5%) frente al masculino (45.5%), y un elevado índice de masa corporal (IMC), con una cifra media de 29 kg/m², situándose un 83.2% de estos pacientes en los intervalos de sobrepeso, de los cuales el 35.2% alcanza la categoría de obesidad.

La descripción de las características farmacogenómicas analizadas en la muestra con HTA, se refleja en la figura 2.

Aparece una menor proporción de fenotipos normo-metabolizadores asociados a los genes CYP2D6 y CYP2C9 con unas cifras de 55.4% y 60.4% respectivamente, frente a la distribución de frecuencias alélicas no anómalas del CYP2C19 (EM: 74.9%) y el CYP3A4 (EM: 79.56%).

Del total de la población hipertensa estudiada, tan sólo un 40.4% estaba recibiendo algún tratamiento para el control de HTA antes de su llegada al CIBE. Entre las categorías farmacológicas más comúnmente prescritas en la casuística (*Tabla 4*), encontramos principalmente a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, seguidos de los agentes bloqueantes del calcio y los antagonistas beta-adrenérgicos. Dentro del tratamiento farmacológico combinado, destacan las asociaciones de cualquiera de los principios activos de los principales grupos terapéuticos con el diurético hidroclorotiazida, en especial su unión con los beta-bloqueantes. No obstante, aparece una marcada supremacía de la monoterapia (77.3%), frente al uso de los polifármacos (21.3%) en los hábitos de prescripción antihipertensiva en la población española.

El estudio de las rutas enzimáticas de metabolización de cada uno de los fármacos prescritos en nuestra muestra, indica que un 78.95% de los principios activos pautados lo hacían a través de los principales genes de la familia CYP, teniendo una mención especial el CYP2C9 y el CYP3A4 (*Figura 3*).

Asimismo, considerando únicamente el análisis genómico de aquellos pacientes hipertensos con un tratamiento previo de fármacos metabolizados por alguno de los principales genes CYPs,

y excluyendo las transformaciones enzimáticas realizadas por otras vías genéticas, se obtuvo una significativa tasa de error del 61.21% en la pauta farmacológica realizada con el habitual criterio médico de ensayo-error (*Figura 4*).

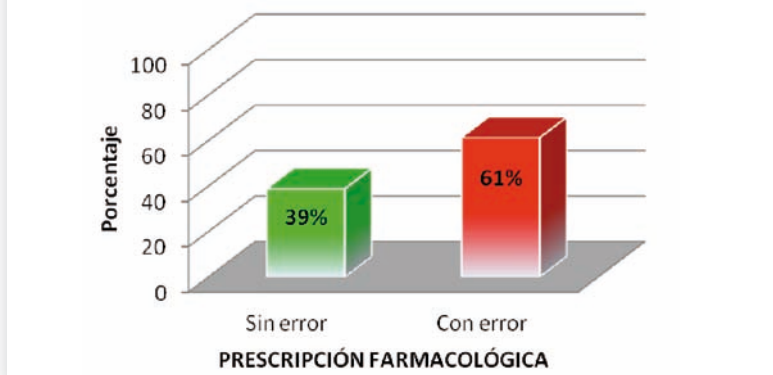
La distribución de dicho error en función de cada uno de los genes CYPs examinados puede verse en la figura 5.

Discusión

El primer dato relevante que arroja nuestro estudio, está relacionado con la elevada prevalencia que presenta la HTA en nuestro país, alcanzando casi el 30% de la población mayor de 30 años. Resultados equivalentes aparecen de forma recurrente en publicaciones sobre la epidemiología de esta patología en España^{13,22} y en el resto de los países desarrollados²³. No obstante, la preocupante magnitud de esta problemática, no queda exclusivamente limitada a la frecuencia de aparición de este síndrome sino, entre otros aspectos, a la elevada asiduidad con la que la enfermedad no se detecta o simplemente no se trata a nivel farmacológico. El análisis de la terapéutica de nuestra muestra, reveló que casi un 60% de los pacientes con HTA no estaban recibiendo ningún tratamiento para reducir la TA previamente a su llegada a nuestro centro. Estudios nacionales previos, reflejan una ligera disminución de este infra-manejo farmacológico en la última década desde valores cercanos al 70%^{2,22}, posiblemente gracias al mayor conocimiento y conciencia del problema por parte del personal médico y la mayor evidencia de la eficiencia clínica de los principios activos disponibles. Sin embargo, a pesar de estos avances, las cifras actuales acerca de la ausencia de tratamiento continúan siendo sorprendentemente elevadas⁸.

A pesar de las recomendaciones de las principales guías internacionales para el manejo de la HTA^{7,11,13}, que sugieren el uso de combinaciones de agentes antihipertensivos para el control de la TA, el presente estudio refleja una importante superioridad de la elección de monoterapia en las pautas prescriptivas de la población española. Destacan las indicaciones de principios activos pertenecientes a las categorías de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, de los antagonistas del calcio y de los antagonistas beta-adrenérgicos. Esta tendencia en la prescripción de antihipertensivos presenta similitudes con el patrón de uso encontrado en investigaciones realizadas en otras poblaciones españolas en los últimos años^{24,25} donde los fármacos de acción sobre el eje renina-angiotensina, de reciente aparición, se superponen a la indicación de los grupos clásicos (especialmente los diuréticos). El predominio de los ARAII sobre los IECA podría ser debido a la demostración en los estudios que consideran el tratamiento antihipertensivo a nivel general²⁶.

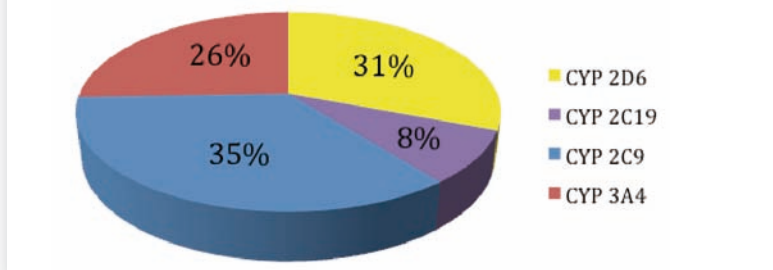
Figura 4. Tasa de error en la prescripción farmacológica de antihipertensivos en una población española desde 2008-2012 desconociendo el perfil farmacogenético de los pacientes



Los estudios comparativos realizados a nivel poblacional que han sido expuestos en la última guía publicada por la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología¹¹, no reflejan las diferencias significativas entre los principales categorías farmacológicas antihipertensivas, que sí muestra la práctica clínica individualizada. Esta disociación podría ser un reflejo de cómo la predisposición genética de cada paciente influye en las enzimas metabolizadoras de los fármacos afectando a la eficacia y efectos secundarios de los mismos. En este sentido, la exploración de las variantes polimórficas de los genes de la familia CYP en nuestra muestra de pacientes con HTA, informó de una notable heterogeneidad de los fenotipos metabolizadores de los fármacos, encontrando los mayores índices de función enzimática normal en las rutas de biotransformación pertenecientes a los genes CYP3A4 (80%) y CYP2C19 (75%), seguidas de la del gen CYP2C9 (60%) y finalmente del gen CYP2D6 (55%). Este patrón encontrado en población clínica, resulta compatible con el hallado en población española general²⁰, por lo tanto, esta distribución implicaría una mayor probabilidad de ineficacia terapéutica si se administra un antihipertensivo metabolizado por las vías CYP2D6 y CYP2C9.

Avanzando en esta línea, resulta interesante conocer qué ruta enzimática siguen los principios activos más importantes en el tratamiento

Figura 5. Tasa de error en la prescripción farmacológica de antihipertensivos en una muestra española sin conocimiento del perfil farmacogenético de los CYPs responsables del metabolismo de los fármacos



de la HTA, durante su metabolización. Así, la exploración de cada uno de los agentes activos indicados para nuestra muestra con el objetivo de determinar si actuaban como sustratos mayores de algunos de los genes CYPs analizados, informó de una mayor proporción de metabolización por la vía del gen CYP3A4, seguida de la ruta del gen CYP2C9. Por tanto, dada la amplia cantidad de agentes antihipertensivos que utilizan esta última vía metabólica, la cual además presenta mutaciones en un porcentaje considerable de la población, no resulta difícil deducir que serán este tipo de fármacos los que en mayor medida presenten ineficacia terapéutica, explicándose así la mayor concentración de error prescriptivo, que en nuestra investigación encontramos en la vía metabolizadora correspondiente al gen CYP2C9. Asimismo, resulta relevante mencionar, cómo a

pesar de ser responsable de la metabolización de un escaso de número de principios activos en nuestro estudio, el gen CYP2D6 acumuló casi el mismo porcentaje de error que el gen anterior, dada su elevada variación genética.

Finalmente, atendiendo a la tesis central de nuestra investigación que requiere considerar el análisis genómico de la población estudiada en su conjunto, podemos exponer la existencia de una tasa de error en la pauta farmacológica de antihipertensivos de un 61% cuando se siguen los clásicos criterios prescriptivos de ensayo-error. Estas cifras resultan acordes con el escaso éxito conseguido en el control de la TA en pacientes con una adherencia adecuada a la farmacoterapia indicada, obteniéndose tan sólo una normalización del nivel de TA entre un 25-40% de los casos^{27, 28, 29}. Una de las causas de los pobres beneficios obtenidos, se basa en el desconocimiento por parte de la mayor parte de los facultativos, de la variabilidad interindividual en la respuesta a los antihipertensivos en función de los distintos fenotipos metabolizadores que presentan los pacientes con HTA³⁰.



La prescripción farmacológica mediante criterios clásicos de ensayo-error alcanza una tasa de error del 61%

Tabla 3. Farmacogenética de agentes antihipertensivos

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Acebutolol	Agentes beta-bloqueantes.	ACE ADRB1 ADRB2 GNAS			CYP2D6 (débil)	
Acetazolamida	Diuréticos. inhibidores de anhidrasa carbónica.	CAs			CA CYP3A4 (débil)	
Acido etacrínico	Diuréticos que actúan sobre el asa de Henle.	ABCC1 ABCC2 ATP1A1 GSTA1 GSTA2 GSTM1 GSTP1 GSTT1 SLC12A1				
Amilorida	Diuréticos ahorradores de potasio.	SCNN1G	ABCB1 ACCNs CFTR ERBB2			
Amlodipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio.	ABCB1 ADD1 CYP3A4/5 NPPA	AGT CACNs	CYP3A4/5 (mayor)	ABCB1 CYP1A1 (moderado) CYP1A2 (moderado) CYP2A6 (débil) CYP2B6 (moderado) CYP2C8 (débil) CYP2C9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP3A4/5 (moderado)	
Atenolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ACE ACE2 ADRB1 ADRB2 AGT BDKRB2 EDN1 GNAS GNB3 LDLR	APOB CYP2C9 ERAP1 GRK5			

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Benazepril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE ADD1 ADRB2 AGT AGTR1 CYP11B2 MTHFR MTR	ACE2	CYP11B2 (mayor)	ACE	
Betaxolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 AGT BDKRB2 CYP1A2 CYP2D6 GNAS	ADRB2	CYP1A2 (mayor) CYP2D6 (mayor)	CYP2D6 (débil)	
Bisoprolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ACE ADRB1 AGT BDKRB2 CYP2D6 CYP3A4/5 GNAS		CYP2D6 (menor) CYP3A4 (mayor)		
Bumetanida	Diuréticos que actúan sobre el asa de Henle.	SCNN1G SLC12A3	CFTR PTGS1 REN SLC12A1 SLC12A2 SLC19A1 SLC22A7			
Candesartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ACE AGTR1 CYP2C9 CYP11B2	ABCB1 AGT BDKRB2 NOS3 TGFB1	CYP1A1 (mayor) CYP2C9 (mayor) CYP11B2 (mayor) UGT1A3 UGT1A5 UGT2B7	ABCG2 CYP2C8 (débil) CYP2C9 (fuerte)	
Captopril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE ACE2 CYP3A4/5 CYP11B2	AGT BDKRB2 CHRNA2 NOS3 REN	CYP2D6 (mayor)	ACE CYP11B2 (fuerte)	
Carvedilol	Antagonistas adrenérgicos mixtos.	ABCB1 ADRB1 ADRB2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 UGT1A1 UGT2B7	ADRA1A GRK5 MMP2 NOX1	ABCB1 CYP1A2 (mayor) CYP2C9 (menor) CYP2C19 (mayor) CYP2D6 (mayor) CYP2E1 (menor) CYP3A4 (menor) UGT1A1 UGT1A4 UGT1A6 UGT2B7	ABCB1	
Clonidina:	Alfa-agonistas centrales.	GNB3	ADRA2A ADRA2C CFTR FOS IL10 IL1B TNF			
Clorotiazida	Tiazida.	ADD1 ADRB1 ADRB2 ACE AGT CYP11B2 GNB3 NOS3 SCNN1G WNK1		CYP11B2 (mayor)		
Clortalidona	Tiazida.	ACE ADD1 AGT NPPA				
Cilazapril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE				
Diazóxido	Agentes hipotensivos. Vasodilatadores directos.	ABCC8 ABCC9 HNF4A IL6 IL10 KCNJ11 TNF				

Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Diltiazem	Agentes bloqueantes de los canales de calcio.	ABCB1 CYP2D6 CYP3A4/5	CACNA IL12B SLC01B1	ABCB1 CYB5s (mayor) CYP2C8 (mayor) CYP2C9 (mayor) CYP2D6 (mayor) CYP3A4 (mayor)	ABCB1 CYB5s (fuerte) CYP2C9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP3A4 (fuerte)	
Doxazosina	Antagonistas alfa-adrenérgicos.	ACE ADD1 CYP3A4/5 NPPA	ABCB1 ADRA1A	CYP2C19 (mayor) CYP2D6 (menor) CYP3A4 (mayor)		
Enalapril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE AGTR1 AGT CYP3A4/5 IL6	ADRB2 BDKRB2 NOS3 SLC22A8	CYP3A4 (menor)	ACE	
Eplerenona	Diuréticos ahorradores de potasio. Antagonistas del receptor aldosterona.	CYP3A4/5	CYP11B2 NOS3 NPPA NR3C2	CYP3A4 (mayor)		
Eprosartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.		ABCB1 ABCG2 ACE AGTR1		CYP2C9 (débil)	CYP2C9 (débil)
Esmolol	Agentes bloqueantes beta-adrenérgicos.	ADRB1 CYP2D6				
Espironolactona	Diuréticos antihipertensivos.	ABCB1 ABCB11 ABCC2 ABCC3 ACE AR CYP2C8 CYP3A4 CYP7A1 NR3C2 SCNN1G UGT1A1 UGT1A6		CYP11B2 (fuerte)		
Felodipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	CACNA1C NR112	CYP3A4/5 (mayor)	ABCB1 CYP2C8 (moderado) CYP2C9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP3A4 (moderado)	
Fosinopril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE	AGT AGTR1 BDKRB2 NOS3 PDE1C			
Furosemida	Diuréticos antihipertensivos.	SCNN1G SLC12A3	ABCC2 ABCC3 ABCC4 COL1A1 FOS GABRA6 IFNA1 IGF1 IL6 IL10 KDR LTA MMP2 NOS3 PDGFRA PDGFRB PTGER4 PTGS1 PTGS2 REN SCN1B SCNN1B SLC12A1 SLC12A1 SLC22A6 SLC22A7 TGFB1 TNF TNFRSF1A TNFRSF1B UGT1A3 UGT1A7 UGT1A10 VCAM1 VEGFA			

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Guanabenz	Agonistas alfa-adrenérgicos.	CYP1A2	ADRA2A UGTs	CYP1A2 (mayor)		
Hidralazina	Agentes hipotensivos. Vasodilatadores directos.	NAT2	AGPAT2 AGT AKR1C4 APC CHRNA1 COL1A1 ESR1 GSTP1 HBB HFE HIF1A HLA-A HLA-B IL6 IL10 MAOA MGMT NR3C1 PDGFRB SLC6A2 SLC12A3 SLC22A16 TNF TP53	NAT2	CEL CYP3A4 (moderado)	
Hidroclorotiazida	Tiazidas.	ACE ADD1 ADRB1 ADRB2 AGT CYP11B2 GNB3 NOS3 SCNN1G WNK1	ABCC4 ACE2 CYP11B2 GRIA3 PTGS2 REN SLC22A6			
Indapamida	Diuréticos antihipertensivos.		KCNE1 KCNQ1	CYP3A4 (mayor)		
Irbesartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ADRA1A AGTR1 APOB BDKRB2 CYP2C9 CYP11B2 ERAP1 EDN1 NPPA	ABCB1 ABCG2 AGT APOE LDLR NOS3 TGFB1	CYP2C9 (mayor) CYP3A4 (menor) CYP11B2 (mayor)	CYP1A2 (débil) CYP2C8 (moderado) CYP2C9 (fuerte) CYP2D6 (débil) CYP3A4 (débil)	
Isradipino	Antagonistas del calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	CACNA1C NR1I2	CYP3A4 (mayor)	CYP3A4 (moderado)	
Labetalol	Antagonistas adrenérgicos mixtos.		ADRA ADRB1 ADRB2 UGT1A1 UGT2B7			
Lisinopril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ADD1 AGTR1 CYP3A4/5	AGT BDKRB2 MMP3 NOS3 NPPA	ABCB1 CYP3A4/5 (mayor)	ACE ACE2	
Losartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ACE AGTR1 CYP2C9 REN	ABCB1 ABCG2 ADD1 AGT AGTR2 BDKRB2 CYP2C8 CYP2D6 EDN1 FOS MMP2 NOS3 PDGFRB TGFB1 TNF	CYP1A2 (menor) CYP2C9 (mayor) CYP2C19 (menor) CYP3A4/5 (mayor) UGT1A1 UGT1A3 UGT1A10 UGT2B7 UGT2B17	CYP1A2 (débil) CYP2C8 (moderado) CYP2C9 (débil) CYP2C19 (débil) CYP3A4 (débil) CYP11B2 (fuerte)	
Manitol	Diuréticos osmóticos.	ABCB1				
Meticloziazida	Tiazida.	SLC12A3				
Metildopa	Agonistas alfa-adrenérgicos.	CFH COMT	ADRA2A ADRB2 GSTA1 GSTM1 GSTP1	COMT CYP3A4 (mayor)		

Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Metolazona	Tiazida.	SLC12A3 CA7 CA12 CA13				
Metoprolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 CYP2D6 GRK5	ABCB1 ADRA2C ACE KCNH2	CYP2C19 (menor) CYP2D6 (mayor)	CYP2D6 (débil)	
Minoxidil	Vasodilatadores directos.		KCNJ1 KCNJ5 UGTs	SULT1A1		
Moexipril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	AGT CES1		ACE ACE2		
Nadolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 ADRB2 ADRB3 IL10 IL12B		ABCB1		
Nebivolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	CYP2D6	ADRB1 UGTs	CYP2D6 (mayor)		NOS3
Nicardipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	CACNA1C CACNA1D CACNA2D1 CACNB2	ABCB1 CYP1A1 (menor) CYP1A2 (menor) CYP2B6 (menor) CYP2C8 (mayor) CYP2C9 (mayor) CYP2D6 (mayor) CYP2E1 (menor) CYP3A4 (mayor)	ABCB1 CYP1A1 (moderado) CYP2A6 (moderado) CYP2C8 (fuerte) CYP2C9 (fuerte) CYP2C19 (fuerte) CYP2D6 (fuerte) CYP3A4 (fuerte)	CYP1A2
Nifedipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5 SLC14A2	ABCC2 ABCC3 ACE ACE2 CACNA1C CYP2C8 CYP11B2 DRD2 FOS MMP2 SCN5A TP53	ABCB1 CYP2D6 (menor) CYP3A4/5 (mayor) POR	ABCB1 CYP1A2 (moderado) CYP2C9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP2E1 (débil) CYP3A4 (moderado)	
Nimodipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	APP CACNA1C DRD2	CYP3A4 (mayor)		
Nisoldipino	Agentes bloqueantes de los canales de calcio. Dihidropiridinas.	CYP3A4/5	CACNA1C	CYP3A4/5 (mayor)	ABCB1 CYP1A2 (moderado) CYP3A4 (moderado)	
Nitroprusiato	Agentes hipotensivos. Vasodilatadores directos.	ALDH2 APP BDKRB2 CHAT EDN1 FOS PTGS2 TP53				
Olmesartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	AGTR1 CYP2C9 SLC01B1	ABCB1 ABCG2 ACE2 APOE EDN1 SLC22A8 SLC01A2 TGFB1	CMBL CYP2C9 (mayor) SLC01B1		ABCC2
Peridonpril	Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE AGT AGTR1 MMP2 TGFB1				
Pindolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 ADRB2 ADRB3 GRK5 HTR1A HTR1B		CYP2D6 (mayor)	CYP2D6 (débil)	
Prazosin	Agentes bloqueantes alfa-adrenérgicos.	ADRA1A ADRA1B ADRA1D ADRA2A CYP1A1 FOS PPARGC1A		ABCB1 ABCG2		

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Propranolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB2 CYP1A2 CYP2C19 CYP2D6 GNAS KCNQ1	ADRB1 ADRB3 ALOX5 CFTR COMT CYP1A1 FOS GRK5 HTR1B HTR3B IL1B KCNE2 KCNH2 NPY PPARGC1A PTGS2 TNF	ABCB1 CYP1A2 (menor) CYP2C9 (menor) CYP2C19 (menor) CYP2D6 (mayor) CYP3A4 (menor) UGT2B7	ABCB1 CYP1A2 (débil) CYP2D6 (débil)	
Quinapril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE AGT AGTR1 BDKBR2 CYP11B2	NR1I2 TGFB1	CYP11B2 (mayor)	ACE	
Ramipril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE AGT AGTR1 BDKBR2 CYP11B2	APOE COL1A1 MMP2 NOS3 REN TGFB1	CYP11B2 (mayor)	ACE	
Sotalol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 KCNE2 KCNH2 KCNQ1 SCN5A	CHRM2 GNAS KCNE1 KCNJ11			
Telmisartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ACE AGT BDKRB2 CYP2C9 CYP11B2 ERAP1	ABCB1 AGTR1 PPARG UGT1A1	ABCG2 CYP2C9 (fuerte) CYP2C19 (débil)		
Terazosina	Antagonistas alfa-adrenérgicos.		ADRA1A ADRA1B ADRA1D			
Timolol	Antagonistas beta-adrenérgicos.	ADRB1 CYP2D6 GNAS		CYP2C19 (menor) CYP2D6 (mayor)	CYP2D6 (débil)	
Torasemida	Diuréticos antihipertensivos.	CYP2C9	ADD1 CYP11B2 SCNN1G SLC12A1 SLC12A3	CYP2C8 (menor) CYP2C9 (mayor) SLC01B1	CYP2C19 (débil)	
Trandolapril	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.	ACE ADD1 CES1				
Triamtireno	Diuréticos ahorradores de potasio.	SCNN1A SCNN1B SCNN1D SCNN1G		CYP1A2 (mayor) CYP2A6 (mayor) CYP2D6 (menor) CYP3A4 (menor)		CYP1A2
Urea	Diuréticos osmóticos.	ARG1 KDR	SLC14A2			
Valsartán	Antagonista de los receptores de la angiotensina II.	ACE AGT AGT2R1 BDKRB2 CYP2C9 CYP11B2 GNB3 SLC01B1	ABCC2 AGTR1 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 ERAP1 SLC01B3 STAT3 TGFB1	CYP2C9 (mayor) CYP11B2 (mayor) SLC01B1	CYP2C9 (débil)	

Importancia de la farmacogenética en el tratamiento de la hipertensión arterial

Fármaco	Categoría Farmacológica	Genes relacionados	Otros genes	Sustratos de	Inhibidores	Inductores
Verapamilo	Agentes bloqueantes de los canales de calcio.	<p><i>ABCB1</i> <i>ADRB1</i> <i>CYP3A4/5</i> <i>KCNMB1</i> <i>NOS1AP</i></p>	<p><i>ABCC3</i> <i>ADRB2</i> <i>CACNA1C</i> <i>CACNs</i> <i>CFTR</i> <i>LDLR</i> <i>RET</i> <i>SLCO1B1</i> <i>SOD2</i> <i>TGFβ1</i> <i>TNF</i></p>	<p><i>ABCB1</i> <i>CYP1A2</i> (mayor) <i>CYP2B6</i> (menor) <i>CYP2C8</i> (mayor) <i>CYP2C9</i> (mayor) <i>CYP2C18</i> (mayor) <i>CYP2C19</i> (mayor) <i>CYP2E1</i> (menor) <i>CYP2J2</i> (mayor) <i>CYP3A4</i> (mayor) <i>CYP3A5</i> (mayor) <i>CYP3A7</i> (mayor)</p>	<p><i>ABCB1</i> <i>ABCC1</i> <i>ABCC2</i> <i>CYP1A2</i> (débil) <i>CYP2C8</i> (moderado) <i>CYP2C9</i> (moderado) <i>CYP2D6</i> (moderado) <i>CYP3A4</i> (moderado) <i>CYP3A5</i> (fuerte) <i>CYP3A7</i> (fuerte)</p>	<i>ABCB1</i>

Símbolos:

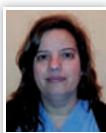
ABCA1: ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1; *ABCB1*: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1; *ABCB11*: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11; *ABCC1*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 1; *ABCC2*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2; *ABCC3*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3; *ABCC4*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 4; *ABCC8*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 8; *ABCC9*: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 9; *ABCG2*: ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 2; *ACE*: angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1; *ACE2*: angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 2; *ADD1*: adducin 1 (alpha); *ADRA1A*: adrenergic, alpha-1A-, receptor; *ADRA1B*: adrenoceptor alpha 1B; *ADRA1D*: adrenoceptor alpha 1D; *ADRA2A*: adrenergic, alpha-2A-, receptor; *ADRA2C*: adrenergic, alpha-2C-, receptor; *ADRB1*: adrenergic, beta-1-, receptor; *ADRB2*: adrenergic, beta-2-, receptor, surface; *ADRB3*: adrenergic, beta-3-, receptor; *AGPAT2*: 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2 (lysophosphatidic acid acetyltransferase, beta); *AGT*: angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8); *AGTR1*: angiotensin II receptor, type 1; *AGTR2*: angiotensin II receptor, type 2; *AKR1C4*: aldo-keto reductase family 1, member C4 (chlorocone reductase; 3-alpha hydroxysteroid dehydrogenase, type 1; dihydrodiol dehydrogenase 4); *ALDH2*: aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial); *ALOX5*: arachidonate 5-lipoxygenase; *APC*: adenomatous polyposis coli; *APOA1*: apolipoprotein A-I; *APOA5*: apolipoprotein A-V; *APOB*: apolipoprotein B (including Ag(x) antigen); *APOC3*: apolipoprotein C-III; *APOE*: apolipoprotein E; *APP*: amyloid beta (A4) precursor protein; *AR*: androgen receptor; *ARG1*: arginase, liver; *ATP1A1*: ATPase, Na⁺/K⁺ transporting, alpha 1 polypeptide; *BDKRB2*: bradykinin receptor B2; *CA7*: carbonic anhydrase VII; *CA12*: carbonic anhydrase XII; *CA13*: carbonic anhydrase XIII; *CACNA1C*: calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit; *CACNA1D*: calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1D subunit; *CACNA2D1*: calcium channel, voltage-dependent, alpha 2/delta subunit 1; *CACNB2*: calcium channel, voltage-dependent, beta 2 subunit; *CES1*: carboxylesterase 1; *CETP*: cholesteryl ester transfer protein, plasma; *CFH*: complement factor H; *CFTR*: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7); *CHAT*: choline O-acetyltransferase; *CHRM2*: cholinergic receptor, muscarinic 2; *CHRNA1*: cholinergic receptor, nicotinic, alpha 1 (muscle); *COL1A1*: collagen, type I, alpha 1; *COMT*: catechol-O-methyltransferase; *CRP*: C-reactive protein, pentraxin-related; *CYP1A1*: cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1; *CYP1A2*: cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2; *CYP2A6*: cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6; *CYP2B6*: cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6; *CYP2C8*: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8; *CYP2C9*: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9; *CYP2C18*: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 18; *CYP2C19*: cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19; *CYP2D6*: cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6; *CYP2J2*: cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2; *CYP2E1*: cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1; *CYP3A4*: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4; *CYP3A5*: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5; *CYP3A7*: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 7; *CYP7A1*: cytochrome P450, family 7, subfamily A, polypeptide 1; *CYP11B2*: cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2; *DRD2*: dopamine receptor D2; *EDN1*: endothelin 1; *ERAP1*: endoplasmic reticulum aminopeptidase 1; *ERBB2*: v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian); *ESR1*: estrogen receptor 1; *FGF*: fibroblast growth factor; *FOS*: FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog; *GABRA6*: gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 6; *GNAS*: GNAS complex locus; *GNB3*: guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3; *GRIA3*: glutamate receptor, ionotropic, AMPA 3; *GRK5*: protein-coupled receptor kinase 5; *GSTA1*: glutathione S-transferase alpha 1; *GSTA2*: glutathione S-transferase alpha 2; *GSTM1*: glutathione S-transferase mu 1; *GSTP1*: glutathione S-transferase pi 1; *GSTT1*: glutathione S-transferase theta 1; *HBB*: hemoglobin, beta; *HFE*: hemochromatosis; *HIF1A*: hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor); *HLA-A*: major histocompatibility complex, class I, A; *HLA-B*: major histocompatibility complex, class I, B; *HNF4A*: hepatocyte nuclear factor 4, alpha; *HTR1A*: 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A; *HTR1B*: 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1B; *HTR3B*: 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 3B; *IFNA1*: interferon, alpha 1; *IGF1*: insulin-like growth factor 1 (somatomedin C); *IL1B*: interleukin 1, beta; *IL6*: interleukin 6 (interferon, beta 2); *IL10*: interleukin 10; *IL12B*: interleukin 12B (natural killer cell stimulatory factor 2, cytotoxic lymphocyte maturation factor 2, p40); *ITGB3*: integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa, antigen CD61); *KCNE1*: potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 1; *KCNE2*: potassium voltage-gated channel, Isk-related family, member 2; *KCNH2*: potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2; *KCNJ1*: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 1; *KCNJ5*: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 5; *KCNJ11*: potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11; *KCNMB1*: potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, beta member 1; *KCNQ1*: potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1; *KDR*: kinase insert domain receptor (a type III receptor tyrosine kinase); *LDLR*: low density lipoprotein receptor; *LIPC*: lipase, hepatic; *LTA*: lymphotoxin alpha (TNF superfamily, member 1); *MAOA*: monoamine oxidase A; *MGMT*: O-6-methylguanine-DNA methyltransferase; *MMP2*: matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A, 72kDa gelatinase); *MMP3*: matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1, progelatinase); *MTHFR*: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH); *MTR*: 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase; *MTTP*: microsomal triglyceride transfer protein; *NAT2*: N-acetyltransferase 2 (arylamine N-acetyltransferase); *NOS1AP*: nitric oxide synthase 1 (neuronal) adaptor protein; *NOS3*: nitric oxide synthase 3 (endothelial cell); *NOX1*: NADPH oxidase 1; *NPPA*: natriuretic peptide precursor A; *NPY*: neuropeptide Y; *NR1I2*: nuclear receptor subfamily 1, group I, member 2; *NR3C1*: nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor); *NR3C2*: nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2; *PDE1C*: phosphodiesterase 1C, calmodulin-dependent 70kDa; *PDGFRA*: platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide; *PDGFRB*: platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide; *PON1*: paraoxonase 1; *PPARG*: peroxisome proliferator-activated receptor gamma; *PPARGC1A*: peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha; *PTGER4*: prostaglandin E receptor 4 (subtype EP4); *PTGS1*: prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); *PTGS2*: prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); *REN*: rennin; *RET*: ret proto-oncogene; *SCN1B*: sodium channel, voltage-gated, type I, beta; *SCN5A*: sodium channel, voltage-gated, type V, alpha subunit; *SCNN1A*: sodium channel, non-voltage-gated 1 alpha subunit; *SCNN1B*: sodium channel, non-voltage-gated 1, beta subunit; *SCNN1D*: sodium channel, non-voltage-gated 1, delta subunit; *SCNN1G*: sodium channel, non-voltage-gated 1, gamma; *SLC6A2*: solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2; *SLC12A1*: solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporters), member 1; *SLC12A2*: solute carrier family 12 (sodium/potassium/chloride transporters), member 2; *SLC12A3*: solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters), member 3; *SLC14A2*: solute carrier family 14 (urea transporter), member 2; *SLC19A1*: solute carrier family 19 (folate transporter), member 1; *SLC22A6*: solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 6; *SLC22A7*: solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 7; *SLC22A8*: solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 8; *SLC22A16*: solute carrier family 22 (organic cation/carnitine transporter), member 16; *SLC01A2*: solute carrier organic anion transporter family, member 1A2; *SLC01B1*: solute carrier organic anion transporter family, member 1B1; *SLC01B3*: solute carrier organic anion transporter family, member 1B3; *SOD2*: superoxide dismutase 2, mitochondrial; *STAT3*: signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor); *TGFβ1*: transforming growth factor, beta 1; *TNF*: tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2); *TNFRSF1A*: tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A; *TNFRSF1B*: tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B; *TP53*: tumor protein p53; *UGT1A1*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1; *UGT1A3*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A3; *UGT1A6*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6; *UGT1A7*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A7; *UGT1A10*: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A10; *UGT2B7*: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7; *USP5*: ubiquitin specific peptidase 5 (isopeptidase T); *VCAM1*: vascular cell adhesion molecule 1; *VEGFA*: vascular endothelial growth factor A; *WNK1*: WNK lysine deficient protein kinase 1

Fuente: Cacabelos R (Ed). World guide for drug use and pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña, 2012.

Tabla 4. Distribución de grupos terapéuticos y principios activos más prescritos en HTA

Monofármacos Antihipertensivos	N	%	Principios activos más prescritos
Antagonista de los receptores de la angiotensina II	38	23.46	Losartán (13), Valsartán (8)
Agentes bloqueantes de los canales de calcio	32	19.75	Amlodipino (15), Diltiazem (8)
Antagonistas beta-adrenérgicos	31	19.14	Bisoprolol (13), Atenolol (8)
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	25	15.43	Enalapril (15)
Diuréticos antihipertensivos	19	12.96	Diuréticos de asa: Furosemida (6), Toresamida (5); Tiazidas: Indapamida (5)
Otras categorías: Vasodilatadores, Antagonistas alfa adrenérgicos, Antagonistas adrenérgicos mixtos, Fármacos de acción central	15	9.26	Vasodilatadores: Minidoxil (1); Antagonistas alfa adrenérgicos: Doxazosina mesilato (7); Antagonistas adrenérgicos mixtos: Carvedilol (4); Fármacos de acción central
Antihipertensivos combinados	N	%	Principios activos más prescritos
Antagonista de los receptores de la angiotensina II + Diuréticos antihipertensivos	29	61.70	Combinaciones con Hidroclorotiazida: Valsartán, Hidroclorotiazida (9), Irbesartán, Hidroclorotiazida (6)
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina + Diuréticos antihipertensivos	7	14.89	Enalapril maleato, Hidroclorotiazida (4)
Combinación de diuréticos antihipertensivos	5	10.64	Amilorida hidrocloreuro, Hidroclorotiazida (4)
Agentes bloqueantes de los canales de calcio + Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	2	4.26	
Antagonistas beta-adrenérgicos + Diuréticos antihipertensivos	2	4.26	
Agentes bloqueantes de los canales de calcio + Estatinas	1	2.13	
Agentes bloqueadores de los canales de calcio + Antagonistas beta-adrenérgicos	1	2.13	





Carmen Fraile

basedatos@eurospes.com



Clara Torrellas

neuropsicologia2@eurospes.com

Conclusiones

A la vista de estos resultados, parece obvia la necesidad de introducir cambios en el manejo de la HTA que aboguen por una prevención y control de la misma desde una perspectiva más eficiente. Priorizar la importancia de esta patología, así como reemplazar el habitual esquema prescriptivo basado en el método de ensayo error, por una intervención que contemple el perfil farmacogenético del paciente, supone ventajas incalculables para la salud de ese gran porcentaje de paciente con HTA, así como una reducción importante de los costes económicos que en la actualidad soporta el sistema de salud. ■

Referencias Bibliográficas:

1. World Health Organization. Mortality estimates by cause, age, and sex for the year 2008. Geneva, 2011.
2. Kearney PM, Whelton M, Ryden K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-23.
3. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Bohm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24:336-44.
4. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1871-8.
5. Sharma P, Fatibene J, Ferraro F et al. A genome-wide search for susceptibility loci to human essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35:1291-6.
6. Bianchi G, Staessen JA, Ferrari P. Pharmacogenomics of primary hypertension: The lesson from the past to look toward the future. *Pharmacogenomics* 2003; 4:279-96.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 complete report. *Hypertension* 2003; 42:1206-52.
8. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM et al. CLUE Study Group Investigators. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension* 2004; 43:1338-44.
9. Pratt RE, Dzau VJ. Genomics and hypertension: concepts, potentials, and opportunities. *Hypertension* 1999; 33:238-47.
10. Tortora W. El sistema Cardiovascular. En: Principios de Anatomía y Fisiología. Oxford University Press, México, 2002:696-8.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.
12. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004; 44:398-404.
13. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial SEH-LELHA. Guía española de hipertensión arterial 2005. *Hipertensión* 2005; 22 Supl 2:1-84.
14. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, Canada, and the Unites States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.
15. Saez M, Barceló MA. Coste de la hipertensión arterial en España. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2012. doi: 10.1016/j.hipert.2012.07.003.
16. Morales-Olivas FJ. Papel actual de los diuréticos en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2008; 25:198-204.
17. Prichard BN, Cruickshank JM, Graham BR. Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of hypertension. *Blood Press* 2001; 10:366-86.
18. Grossman E, Messerli F. Calcium Antagonists. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 34-47.
19. Gorostidi M, Concejo B, Prieto MA, Marín R. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. *Hipertensión* 2002; 19:129-38.
20. Cacabelos R (Ed). World guide for drug use and pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña, 2012.
21. Rodríguez Arcas MJ, García-Jiménez E, Martínez-Martínez J, Conesa-Zamora P. Papel del citocromo P450 en la farmacocinética y en la farmacogenética de los fármacos antihipertensivos. *Farm Hosp* 2011; 35:84-92.
22. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión* 2005; 22:353-62.
23. Messerli F, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370:591-603.
24. Gabriel Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Librero J. Variabilidad en la utilización de antihipertensivos entre las zonas básicas de salud de la Comunidad Valenciana. *Gac Sanit* 2010; 24:397-403.
25. Ruiz JC, Ariza MA, Aguilera B, Leal M, Gómez R, Abellán J. Análisis del uso racional de antihipertensivos en la región de Murcia. *Aten Primaria* 2012; 44:272-9.
26. Gorostidi M, Concejo B, Prieto MA, Marín R. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Una revisión farmacoterapéutica. *Hipertensión* 2002; 19:129-38.
27. Hajjar J, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. *Annu Rev Public Health* 2006; 27:465-90.
28. Llísterri JL, Rodríguez-Roca GC, Alonso FJ et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin* 2008; 130:681-7.
29. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Bohm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24:336-44.
30. Materson BJ. Variability in response to antihypertensive drugs. *Am J Med* 2007; 120:10-20.



Propiedades Biológicas de Mineraxin

Lola Corzo^a, Susana Rodríguez^a, Valter Lombardi^b, Ramón Alejo^b, Ramón Cacabelos^a

^aCentro de Investigación Biomédica EuroEspes, 15165 Bergondo, Coruña

^bEuroEspes Biotecnología (EBIOTEC), 15165 Bergondo, Coruña

INTRODUCCIÓN

M

ineraxin es un nutraceutico elaborado a partir del extracto liofilizado de las lipoproteinas del mejillon (*Mytilus galloprovincialis*) de la costa Atlantica. El termino nutraceutico fue acuñado por el Dr. Stephen DeFelice en 1989 a partir de las palabras "nutrición" y "farmaceutico". Se define nutraceutico como un producto de origen natural con propiedades biologicas activas, beneficiosas para la salud y con capacidad preventiva y/o terapeutica. Mineraxin es una importante fuente natural de nutrientes con

propiedades beneficiosas en diferentes areas de la salud. Los procesos no desnaturalizantes utilizados para conseguir el producto final garantizan las propiedades innatas de la materia prima. Se trata de un producto 100% natural, sin conservantes y sin efectos secundarios conocidos. A partir de las numerosas referencias cientificas sobre la composicion nutricional del mejillon y sus propiedades para la salud, hemos conocido su efecto beneficioso en problemas de huesos y articulaciones debido en gran parte a su alto contenido en glucosamina (un >

precursor del colágeno) y ácido hialurónico^{14,6}. Además, se ha demostrado que la glucosamina tiene efectos anti-inflamatorios comparables al de varios fármacos sintéticos habitualmente usados⁷. En un estudio reciente⁸, este efecto se atribuyó a su capacidad de inhibición sobre los leucotrienos y la actividad ciclooxigenasa



Se define nutraceutico como un producto de origen natural con propiedades biológicas activas, beneficiosas para la salud y con capacidad preventiva y/o terapéutica

1 y 2 (COX-1, COX-2), ayudando al control de la respuesta inflamatoria. Por otro lado, se ha demostrado que el estado del cartilago presente en las articulaciones es dependiente de la disposición de nutrientes de nuestro organismo: glucosa y aminoácidos, vitaminas (especialmente vitamina C), y elementos traza esenciales (zinc, magnesio y cobre)⁹. Hoy en día, hay también un creciente reconocimiento de la importancia de los factores nutricionales en el mantenimiento de la salud ósea y articular, y de que el desequilibrio nutricional combinado con anormalidades endocrinas puede estar involucrado en la patogénesis de la osteoartritis¹⁰⁻¹¹. Numerosos estudios han demostrado la actividad anti-inflamatoria de extractos lipídicos y aminoácidos derivados del mejillón en diferentes patologías como artrosis, quemaduras de la piel, asma o la curación de heridas^{3,4,12-15}. El alto contenido de vitaminas, especialmente vitaminas del complejo B, minerales, hierro y otras sustancias tales como el selenio y la vitamina E encontradas en los extractos lipoproteicos de Mineraxin le confiere además propiedades nutritivas, antianémicas y antioxidantes^{9,16,17,18} (Tabla 1). Durante los últimos años, se han publicado varios estudios sobre otros nutraceuticos marinos que demuestran su capacidad de mejorar la salud potenciando la respuesta inmune¹⁹ o regulando el metabolismo lipídico²⁰. Actualmente los nutraceuticos están recibiendo

su reconocimiento como productos beneficiosos en la enfermedad cardíaca coronaria, cáncer, osteoporosis y otras enfermedades crónicas y degenerativas como la diabetes, el Parkinson y el Alzheimer, entre otros²¹⁻²⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este trabajo es demostrar en humanos los efectos previamente atribuidos al Mineraxin mediante un estudio clínico. Hasta ahora muchos de ellos sólo se habían demostrado “*in vitro*” o en animales. Para ello nuestro grupo ha diseñado un proyecto con 91 mujeres en etapa perimenopáusicas que tomaban 750 mg/día de Mineraxin (3 cápsulas al día) durante 3 meses. La elección de esta población tuvo su origen, en primer lugar, por las características fisiológicas y sintomáticas típicas del período perimenopáusicas en el cual se ve afectado el metabolismo óseo, nutricional, hormonal, la sensibilidad emocional o la capacidad de mantener la masa corporal, mecanismos todos ellos involucrados en las propiedades de Mineraxin²⁵⁻²⁸. En segundo lugar, los magníficos resultados clínicos observados en mujeres perimenopáusicas suplementadas con Mineraxin. Con el propósito de evaluar con la mayor sensibilidad posible los efectos de Mineraxin se han valorado numerosos biomarcadores y después de una exhaustiva y compleja comparación entre ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos²⁹⁻³⁰ hemos seleccionado los siguientes marcadores séricos como los más sensibles para evaluar las funciones a estudio: Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Estradiol (E2) e Inhibina A (INH-A) para evaluar la respuesta hormonal asociada a la menopausia y sus síntomas³¹⁻³²; Hormona de Crecimiento ultrasensible (GH) y Factor de Crecimiento Insulina-1 (IGF-1), también llamado Somatomedina C, para la evaluación del eje hipotalámico-pituitario-óseo³³, Fosfatasa Alcalina Ósea (BAP), Calcio total (Ca) y β -CrossLaps (β -CTx), marcadores de formación y resorción ósea, respectivamente³⁴⁻³⁶; Estado Antioxidante Total (TAS) para estudiar la capacidad antioxidante relativa al Mineraxin³⁷⁻³⁸; Hierro (Fe) y Ferritina (FER) para evaluar los cambios en las reservas de hierro del organismo³⁹⁻⁴⁰; Cortisol (COR), hormona relacionada con el estrés⁴¹⁻⁴² alterada frecuentemente en mujeres perimenopáusicas y el Índice de Masa Corporal (IMC) para la acreditación del bajo poder calórico del Mineraxin. Los niveles séricos de FSH, LH, E2, GH, IGF-1, COR, FER, BAP, β -CTx e INH-A se determinaron mediante técnicas de inmunoquimioluminiscencia. La determinación de Ca, Fe y TAS tuvo lugar mediante espectrofotometría. Todos los parámetros fueron medidos en analizadores automáticos y con reactivos comerciales. Se aplicó el análisis estadístico no paramétrico test de Wilcoxon para muestras relacionadas.



RESULTADOS

Mejoría en los síntomas clínicos asociados a la menopausia

Se evaluaron los síntomas en nuestras participantes antes y después del tratamiento y se encontró que la mayoría de las pacientes presentaban una importante mejoría en su estado general. Especialmente se encuentra una significativa reducción en la frecuencia de los sofocos, una mayor estabilidad emocional y una disminución del dolor musculoesquelético.

Amortiguación o retraso de la caída estrogénica

A nivel bioquímico, después de 3 meses tomando Mineraxin se observa un aumento no significativo en la concentración sérica de E2 e INH-A y una disminución en los niveles de FSH y LH, perfil contrario al observado habitualmente en la etapa perimenopáusica³¹ (Figura 1). Sabemos que el primer cambio hormonal en la fase perimenopáusica avanzada es una disminución en los niveles de inhibinas, responsables del control de la FSH durante la premenopausia. Esta falta de control conduce a un aumento en los niveles de FSH, y como consecuencia, la posterior disminución de la concentración de estrógeno. El patrón hormonal observado post-Mineraxin podría indicar un retraso o una mayor amortiguación en la caída de estrógenos, causa de la mayoría de los síntomas adversos de la menopausia. El incremento de INH-A observado en las mujeres a tratamiento podría corresponder al primer cambio en esta cascada y, por lo tanto, a una de las causas de la inversión del patrón hormonal normal. Además la disminución de INH-A se ha relacionado más directamente que el resto de las hormonas con la degeneración ósea relativa a la menopausia³² y en este estudio encontramos también un beneficio de Mineraxin en el metabolismo óseo, como veremos más adelante.

Mantenimiento de la masa ósea y prevención de la osteoporosis

La hormona GH, mediada por la secreción hepática de IGF-1, regula el crecimiento óseo y muscular a través del eje hipotalámico-hipofisario-óseo. Se ha demostrado que la función hormonal de este eje puede estar influenciada por la dieta⁴³⁻⁴⁵. La ingesta de proteínas potencia la incorporación de aminoácidos de colágeno al hueso por la GH y la inclusión de vitaminas, calcio y fósforo en la dieta estimula el engrosamiento óseo⁴⁶⁻⁵⁰. En nuestro organismo, el crecimiento óseo está regulado por un equilibrio existente entre la formación y la resorción llamado recambio o turnover óseo. Los osteoblastos son responsables de la formación del hueso y los osteoclastos de su degeneración. Los estrógenos, andrógenos y el tándem GH/IGF-1 estimulan la actividad osteoblástica, mientras que la calcitonina y los estrógenos inhiben la

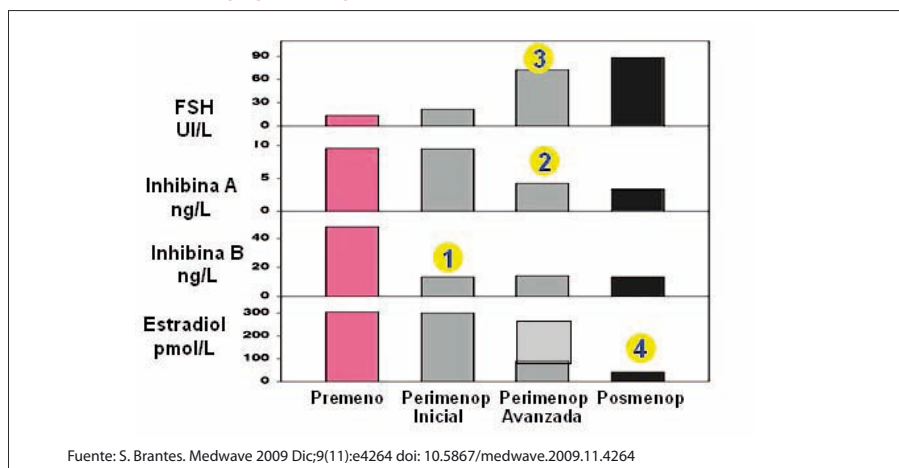
resorción⁵¹ (Figura 2). De acuerdo a referencias científicas, tanto los niveles séricos de GH como los de IGF-1 experimentan una disminución a lo largo de la vida⁵²⁻⁵⁴. En la etapa perimenopáusica, caracterizada por una disminución en la actividad estrogénica, el proceso degenerativo excede al de formación, invirtiéndose el recambio óseo característico de las edades tempranas donde la actividad anabólica es mucho mayor⁵⁵⁻⁵⁶. Este desequilibrio puede conducir a la osteoporosis si no se controla adecuadamente. Actualmente se ha demostrado que la dieta y los cambios de hábitos de vida pueden retrasar la caída de masa ósea asociada a la edad y, por lo tanto, disminuir los casos de osteoporosis⁵⁷⁻⁵⁸. Los niveles séricos de GH e IGF-1 presentan un aumento significativo después del tratamiento con Mineraxin (Figura 3). El análisis de los datos caso a caso revela que el aumento de GH es independiente los valores basales, mientras que los niveles de IGF-1 aumentan en la mayoría de los pacientes. Para profundizar en el estudio de los mecanismos de acción de Mineraxin sobre el hueso, se evaluó la tasa de recambio óseo. Para ello se eligieron tres biomarcadores: BAP, como

Tabla 1. Composición nutricional de Mineraxin

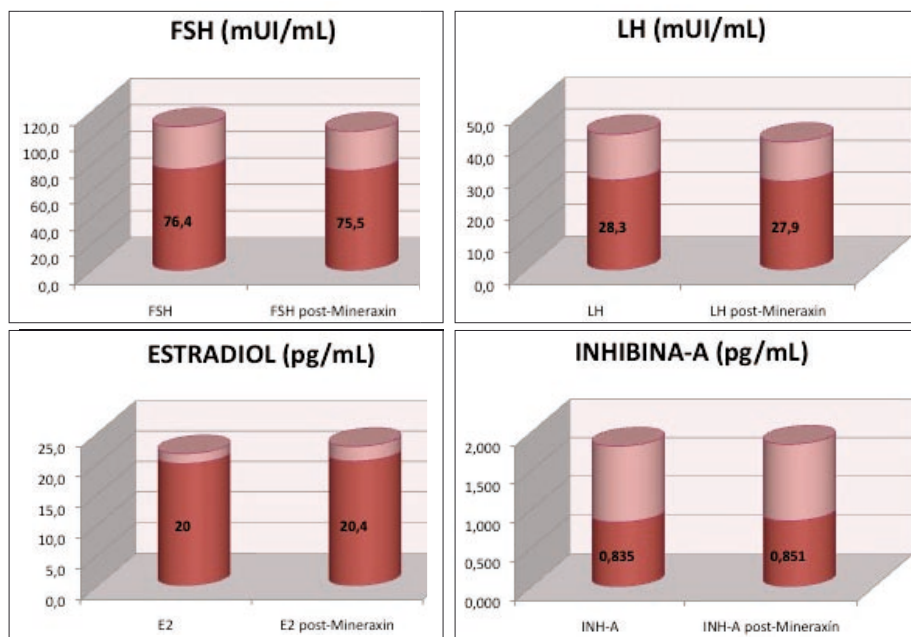
Energía	400 kcal	Carbohidratos	5-20 %
	1.672 kJ		
PROTEÍNAS: 50-75 %		LÍPIDOS: 5-15 %	
Aminoácidos % en proteínas		Ácidos Grasos Saturados por 100 g	
Alanina + Arginina	7,20	Mirístico	5,37
Fenilalanina	2,1	Pentadecanoico	0,68
Histidina	1,4	Palmitico	20,30
Isoleucina	2,1	Heptadecanoico	0,96
Leucina	2,8	Estearico	4,13
Lisina	3,0	Eicosanoico	0,77
Metionina	1,2	Lignocérico	0,68
Treonina	2,3	Ácidos Grasos Monoinsaturados por 100 g	
Triptófano	0,54	Oléico	5,83
Valina	2,1	Palmitoléico	11,76
Ácido Aspártico	5,1	Tetracosanoico	0,14
Ácido Glutámico	6,4	Eicosanoico	2,29
Glicina	3,1	Ácidos Grasos Poliinsaturados por 100 g	
Prolina	0,2	Linoléico	2,05
Serina	2,5	Eicosadienoico	0,74
Taurina	0,94	Linoléico	2,71
Tirosina	2,0	Eicosatrienoico	0,45
MINERALES por 100 g		Eicosapentaenoico (EPA)	21,53
Calcio	148,9 mg	Eicosatetraenoico	2,87
Cobre	840 mcg	Docosahexaenoico	8,98
Hierro	10,5 mg	VITAMINAS por 100 g	
Magnesio	545,4 mg	Ácido Pantoténico	3 mg
Potasio	404,2 mg	Ácido Fólico	32 mcg
Selenio	240 mcg	Vitamina B12	0,8 mcg
Sodio	1850,0 mg		
Zinc	27,2 mg		

Figura 1.

A. Transición hormonal en etapa perimenopáusica.



B. Patrón hormonal observado después de tomar Mineraxin



un marcador temprano de formación ósea, Ca y β -CTx, biomarcador de actividad resortiva muy sensible, más que otros marcadores frecuentemente utilizados⁸⁵⁻³⁶. Se observó una disminución en los tres biomarcadores estudiados, más pronunciada en los niveles séricos de β -CTx. Los datos mostraron un aumento moderado no significativo en la formación de hueso, más importante en las mujeres con niveles de Ca normales

o altos y una disminución notable de la actividad osteoclástica teniendo en cuenta el corto período de tratamiento (Figura 4). Estos datos definen a Mineraxin como un producto natural que ayuda al mantenimiento y estabilidad del hueso, útil en la prevención de la osteoporosis o como complemento al tratamiento en los casos de osteoporosis moderada o avanzada.

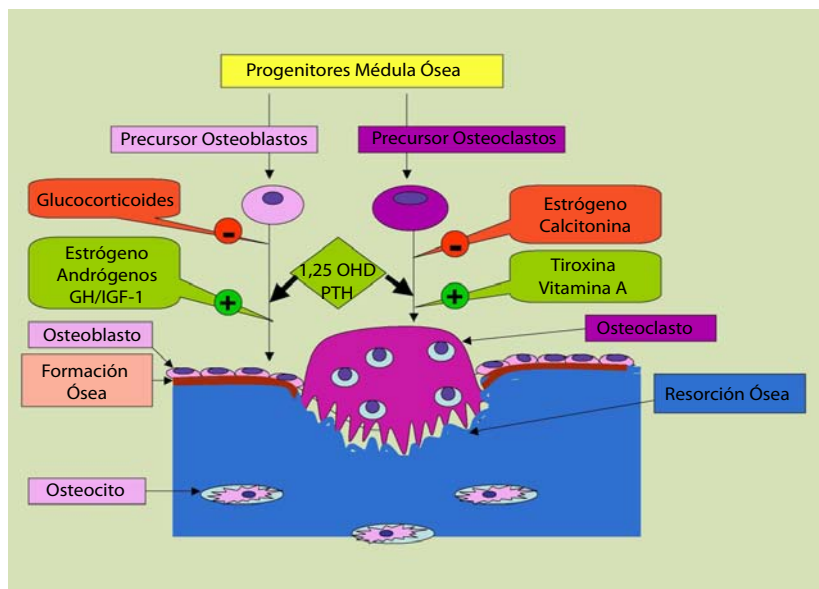
Alto poder antioxidante

Mineraxin presenta una composición rica en antioxidantes como selenio, zinc, y vitaminas C y E (Tabla 1). Sabemos que a lo largo de la vida tiene lugar un aumento de los procesos de oxidación lipídica y proteica que forman los radicales libres.



La dieta y los cambios de hábitos de vida pueden retrasar la caída de masa ósea asociada a la edad

Figura 2. Influencia hormonal en el recambio óseo.



Fuente: Modificado de Valsamis *et al.* Nutrition & Metabolism 2006 3:36.

El aumento desproporcionado de radicales libres puede dar lugar al llamado estrés oxidativo definido como un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) o radicales libres y la capacidad del sistema biológico para detoxificar o reparar rápidamente el daño resultante de su formación. El estrés oxidativo está implicado en situaciones fisiológicas como el envejecimiento, y en diversas patologías como isquemia, aterosclerosis, osteoporosis, cardiomiopatía, procesos degenerativos del SNC, infecciones, lesiones por radiación, y mutaciones de ADN con efectos carcinogénicos⁵⁹⁻⁶³. Estudios previos han demostrado la eficacia de los suplementos dietéticos y productos naturales en la lucha contra el estrés oxidativo en estas enfermedades⁵⁹⁻⁶⁰. Viarengo *et al.*, entre otros autores, analizaron la capacidad antioxidante de la especie *Mytilus galloprovincialis*¹⁷ aunque, hasta ahora, este efecto no se había demostrado en humanos. Para evaluar el verdadero poder antioxidante de Mineraxin, se determinaron los niveles séricos de TAS en las visitas basales y post-tratamiento de las mujeres a estudio. La utilidad de este marcador como indicador del estado antioxidante en humanos ha sido reconocido por otros autores en diferentes estudios^{37,38,64,65}. Un aumento estadísticamente significativo de TAS observado después de 3 meses tomando Mineraxin mostró el rápido e importante poder antioxidante del extracto marino (Figura 5). Conociendo la implicación del estrés oxidativo en la degeneración ósea asociada a la perimenopausa⁶³ podríamos pensar que el efecto positivo de Mineraxin sobre la estabilidad ósea podría estar en parte relacionado con su propiedad antioxidante.

Ligera reducción de Cortisol (hormona del estrés)

Los datos del estudio también mostraron una ligera reducción de los niveles séricos de COR después del tratamiento con Mineraxin, más prominente en aquellas mujeres con niveles elevados de COR basal. Las altas concentraciones de COR se corresponden con aquellas mujeres que presentan mayor nivel de ansiedad inicial⁴¹⁻⁴² (Figura 6). El cortisol se denomina hormona del estrés y se incrementa en la etapa perimenopáusica debido, en parte, a tener el mismo precursor que las hormonas sexuales y disminuir la síntesis de éstas. Cuando los niveles de cortisol permanecen crónicamente elevados pueden dar lugar a efectos adversos significativos sobre el comportamiento (cambios de humor, irritabilidad, ganas de llorar, etc.) o físicos como la fatiga, palpitaciones, problemas digestivos, dolores de cabeza y musculares, inmunodeficiencia o mayor riesgo de neurodegeneración⁶⁶ entre otros.

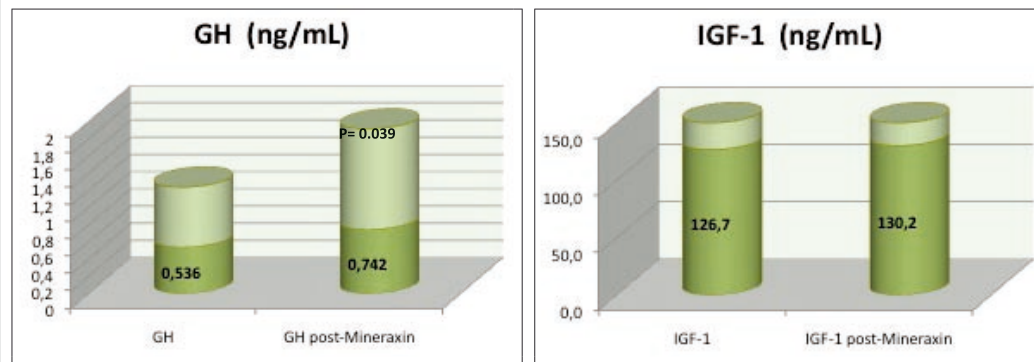
Prevención de estados carenciales de hierro

En el análisis cuantitativo de composición de Mineraxin destacamos su alto contenido en hierro (Tabla 1). El hierro tiene importantes funciones



...una ingesta rica en hierro, mediante la dieta o suplementos naturales, previene los estados carenciales y mejora la salud y la productividad de aquellas poblaciones a riesgo

Figura 3. Efecto de Mineraxin en los niveles séricos de GH e IGF-1

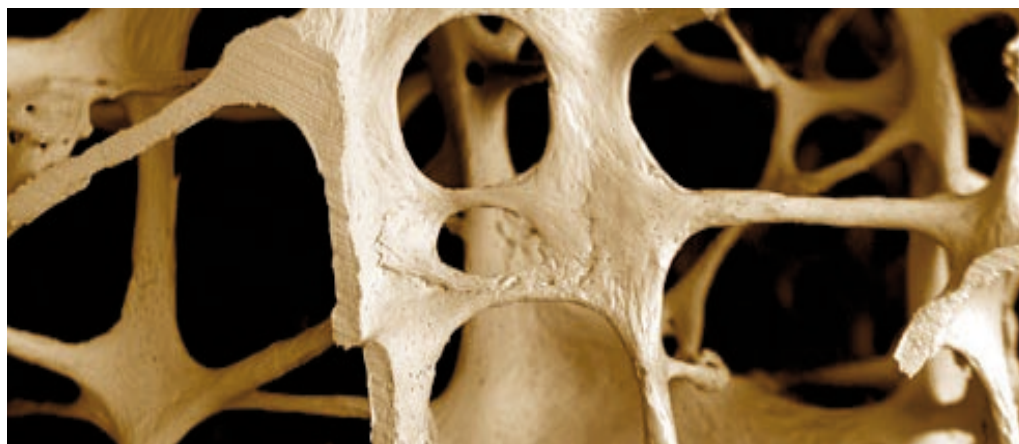


en nuestro cuerpo desde el transporte de oxígeno, metabolismo energético, capacidad de antioxidación, hasta la participación en la síntesis de ADN promoviendo la actividad de la ribonucleótido reductasa. El hierro se almacena en forma de ferritina. Los niveles séricos de ferritina nos informan sobre el estado del hierro en nuestro organismo. Los resultados muestran un aumento significativo de FER después del tratamiento con Mineraxin, especialmente en aquellos pacientes con bajos valores iniciales. No se observaron cambios en la mayoría de los pacientes con niveles basales elevados, según se puede observar en las gráficas dato a dato (Figura 7). Este comportamiento es muy interesante ya que la acumulación de hierro/ferritina en exceso podría ser perjudicial para nuestro organismo. Se han publicado numerosos estudios relacionando la suplementación excesiva de hierro con diferentes patologías, entre ellas: enfermedad vascular, cáncer, enfermedades infecciosas, neurodegenerativas, etc. aunque hasta hoy existe una gran controversia en los resultados y no hay evidencias claras que lo demuestren⁶⁷. El déficit de hierro es uno de los problemas nutricionales más frecuentes en

Europa. La prevención de estados anémicos frecuentes en ciertos grupos de riesgo como chicas jóvenes o ancianos, tiene una especial relevancia en las recomendaciones de salud pública de muchos países⁶⁸⁻⁶⁹. Se ha demostrado que una ingesta rica en hierro, mediante la dieta o suplementos naturales, previene los estados carenciales y mejora la salud y la productividad de aquellas poblaciones a riesgo⁷⁰. El complemento de la dieta con Mineraxin sería beneficioso en anemias ferropénicas, dietas con escaso aporte de hierro, estados de malnutrición, síndromes de malabsorción,... situaciones frecuentes en mujeres embarazadas o en período perimenopáusico, personas vegetarianas, atletas, niños en fase de crecimiento, mujeres jóvenes o ancianos.

Recomendable en dietas hipocalóricas

La ligera disminución observada en los datos de IMC desde el inicio del tratamiento hasta la finalización del estudio ratifica el bajo poder calorífico atribuido durante años al mejillón y convierte a Mineraxin en un producto altamente recomendado en dietas hipocalóricas por su alto valor nutritivo⁷¹⁻⁷².



Combatir la debilidad es un síntoma de fortaleza



MineraXin[®]
NUTRACÉUTICO

Figura 4. Marcadores de formación y resorción ósea después del tratamiento con Mineraxin

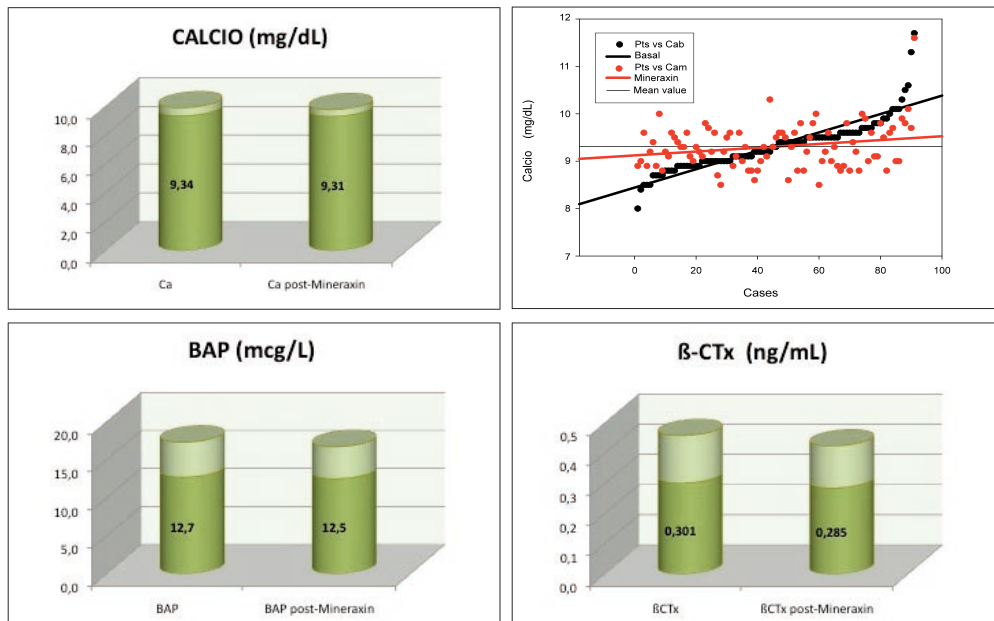


Figura 5. Mineraxin aumenta la capacidad antioxidante total (TAS) de las mujeres a estudio

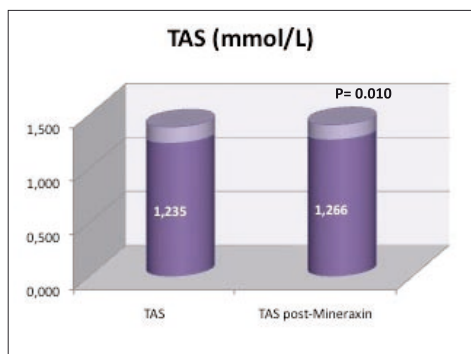


Figura 6. Mineraxin reduce los niveles elevados de cortisol sérico

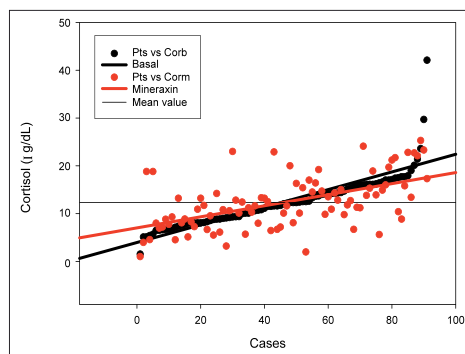
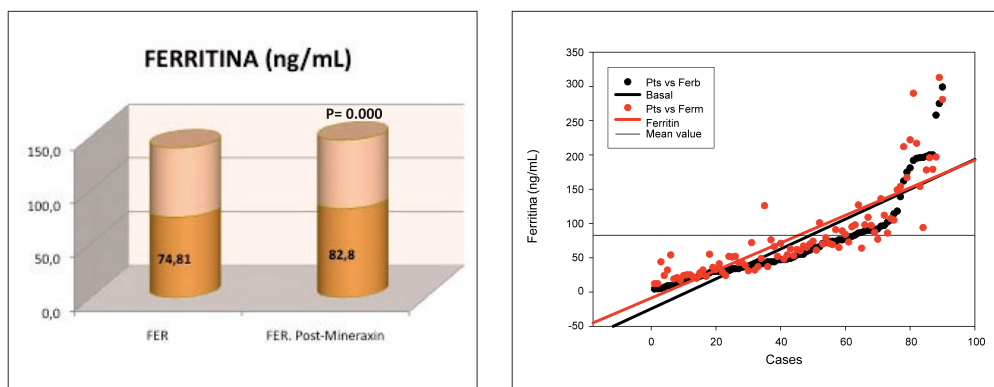


Figura 7. Aumento significativo de ferritina en mujeres tras Mineraxin. En la gráfica caso a caso se observa que el mayor incremento afecta a aquellas mujeres con niveles basales más bajos



Conclusiones

Analizando todos los resultados del estudio, concluimos que Mineraxin es un producto con una amplia gama de efectos beneficiosos sobre la salud: retrasa ligeramente la caída de estrógeno en la perimenopausa atenuando los síntomas asociados, estimula la capacidad antioxidante ayudando a frenar el daño que provocan los radicales libres tanto en situaciones fisiológicas como patológicas, aumenta significativamente el hierro almacenado en el organismo mejorando estados ferropénicos, estimula el proceso osteoblástico y disminuye la actividad de resorción favoreciendo el recambio óseo, previene la desmineralización del hueso debido a su alto contenido en minerales, fortalece las articulaciones y promueve el crecimiento y reparación de tejido gracias a su alto contenido en glucosamina, y tiene un alto poder antiinflamatorio, a largo plazo mayor que algunos fármacos en el mercado sin efectos secundarios adversos (7). Según un artículo publicado por Goggs *et al.* (11) el diseño de programas de administración de suplementos dietéticos y nutracéuticos junto con anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) puede ofrecer importantes beneficios a los pacientes con trastornos de las articulaciones como la artrosis. Existe evidencia clínica probada de la eficacia de nutracéuticos antioxidantes, polifenoles, ácidos grasos esenciales, minerales y cofactores en el tratamiento de osteoartritis y otras enfermedades relacionadas con las articulaciones en seres humanos y animales (3-11, 21, 23). Muchos de ellos derivados naturales del mejillón. Relativo al proceso osteoporótico relacionado con la edad y con la menopausia en mujeres se ha demostrado que puede ser retrasado con una dieta adecuada y hábitos de vida saludables según los estudios realizados por varios autores (22, 57, 58). Dietas basadas en fruta, vegetales, minerales y vitaminas promueven la formación del hueso ayudando a la prevención de la osteoporosis. Flavonoides y proteínas, parecen tener también un efecto positivo en la conservación de la masa ósea (43-49).

La eficacia demostrada de los nutracéuticos y las recomendaciones internacionales de diferentes organismos públicos sobre la utilización de suplementos dietéticos como prevención a estados carenciales (67-69) o como enriquecimiento nutritivo de la población general (73) promueve su consumo favoreciendo la salud. Estudios recientes muestran que el uso de suplementos nutricionales como refuerzo a la dieta está aumentando progresivamente en Europa y USA (74-75), calculando que aproximadamente la mitad de la población toma al menos un suplemento dietético. Según una encuesta realizada en el 2009 a 300 dietistas americanos, el 64% de los dietistas en USA toman y recomiendan la utilización de nutracéuticos o suplementos para conseguir una dieta saludable, siendo la salud ósea la primera causa del consumo (73). El mayor conocimiento de los requerimientos dietéticos de nuestro organismo y la implementación en la educación y en la concienciación social respecto a la nutrición como prevención de muchas enfermedades mejorará la salud pública disminuyendo la incidencia de enfermedades estrechamente relacionadas con una dieta inadecuada (76). La prevención de enfermedades a través de los alimentos o productos naturales ahorrará en gran medida la utilización de los recursos sanitarios según varios estudios económicos (77).

La asociación cada vez más reconocida entre dieta y enfermedad y la eficacia terapéutica probada de algunos productos naturales impulsan el desarrollo de nuevos nutracéuticos como prevención o complemento al tratamiento de numerosas enfermedades. La ausencia de efectos secundarios directos se convierte en la gran ventaja de los nutracéuticos frente a las terapias farmacológicas convencionales, cuyos numerosos efectos adversos obligan a la retirada del tratamiento en muchos casos. La inclusión de nuevas pautas terapéuticas en la práctica clínica que combinen la administración de nutracéuticos y fármacos sintéticos nos permitiría reducir en muchos casos los daños colaterales asociados a las drogas.

Mineraxin presenta propiedades beneficiosas en la prevención de osteoporosis y osteoartropatías, estados carenciales de hierro, y procesos relacionados con el estrés oxidativo. Consideramos que la utilización de Mineraxin como prevención en población sana o como coadyuvante al tratamiento en aquellas personas afectadas de estas dolencias podría ser muy interesante. No hay que olvidar, sin embargo, que la toma de nutracéuticos o suplementos dietéticos no debe ser nunca un sustituto, sino un complemento, a una dieta saludable y al ejercicio físico, primeras medidas en el mantenimiento de la salud. Estudios clínicos con Mineraxin a largo plazo serían útiles en la evaluación de la duración óptima del tratamiento en cada una de las situaciones aunque su efectividad como nutracéutico y su rápida acción clínica quedan probadas en este estudio.

En los últimos años, el conocimiento de la susceptibilidad genética a padecer ciertas enfermedades abre nuevos targets en la prevención y en la investigación terapéutica, tanto para la industria farmacéutica como para el desarrollo de nuevos nutracéuticos como una buena alternativa terapéutica. Según la base de datos OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [acceso el 20/11/2012] sólo para la osteoporosis aparecen 9 genes relacionados: *RIL*, *CALCR*, *COL1A2*, *BMND8*, *LRP5*, *VDR*, *COL1A1*, *COL1A1*, *BMND7* (78-79). ■



Lola Corzo

analisis@eurospes.com

Referencias Bibliográficas:

- Volpi N, Maccari F. Purification and characterization of hyaluronic acid from the mollusc bivalve *Mytilus galloprovincialis*. *Biochimie* 2003 Jun;85(6):619-25.
- Robledo Y, Madrid JF, Leis O, Cajaraville MP. Analysis of the distribution of glycoconjugates in the digestive gland of the bivalve mollusc *Mytilus galloprovincialis* by conventional and lectin histochemistry. *Cell Tissue Res* 1997 Jun;288(3):591-602.
- Crolle G and D'este E. Glucosamine sulfate for the management of arthrosis; a controlled clinical investigation. *Curr Med Res Opin* 1980;7:105-9.
- Pujalte JM, et al. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 1980; 7:110-4.
- Bui LM, Bierer TL. Influence of Green Lipped Mussels (*Perna canaliculus*) in Alleviating Signs of Arthritis in Dogs. *Vet Ther* 2003;4:397-407.
- Chakraborty M, Bhattacharya S, Bhattacharjee P, Das R, Mishra R. Prevention of the progression of adjuvant induced arthritis by oral supplementation of Indian fresh water mussel (*Lamellidens marginalis*) aqueous extract in experimental rats. *J Ethnopharmacol* 2010 Oct 28;132(1):316-20.
- Ruane R, Griffiths P. Glucosamine therapy compared to ibuprofen for joint pain. *Br J Community Nurs*. 2002 Mar;7(3):148-52.
- McPhee S, Hodges LD, Wright PFA, et al. Anti-cyclooxygenase effects of lipid extracts from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2007 Mar;146(3):346-56.
- Kurz B, Jost B, Schünke M. Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidative enzymes in the knee joint of STR/1N mice. *Osteoarthritis Cartilage* 2002 Feb;10(2):119-26.
- Mobasheri A, Vannucci SJ, Bondy CA, Carter SD, Innes JF, Arteaga MF, Trujillo E, Ferraz I, Shakibaei M, Martín-Vasallo P. Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. *Histol Histopathol* 2002 Oct;17(4):1239-67.
- Goggs R, Vaughan-Thomas A, Clegg PD, Carter SD, Innes JF, Mobasheri A, Shakibaei M, Schwab W, Bondy CA. Nutraceuical therapies for degenerative joint diseases: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45(3):145-64.
- Wakimoto T, Kondo H, Nii H, et al. Furan fatty acid as an anti-inflammatory component from the green-lipped mussel *Perna canaliculus*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 Oct 18;108(42):17533-7.
- Emelyanov A, Fedoseev G, Krasnoschekova O, et al. Treatment of asthma with lipid extract of New Zealand green-lipped mussel: a randomised clinical trial. *Eur Respir J* 2002;20:596-600.
- Badiu DL, Balu AM, Barbes L, Luque R, Nita R, Radu M, Tanase E, Rosoiu N. Physico-chemical characterisation of lipids from *Mytilus galloprovincialis* (L.) and *Rapana venosa* and their healing properties on skin burns. *Lipids* 2008 Sep;43(9):829-41.
- Badiu DL, Luque R, Dumitrescu E, Craciun A, Dinca D. Amino acids from *Mytilus galloprovincialis* (L.) and *Rapana venosa* molluscs accelerate skin wounds healing via enhancement of dermal and epidermal neof ormation. *Protein J* 2010 Feb;29(2):81-92.
- Astorga España MS, Rodríguez Rodríguez EM, Díaz Romero C. Manganese, nickel, selenium and cadmium in molluscs from the Magellan Strait, Chile. *Food Addit Contam* 2004 Aug;21(8):768-73.
- Viarengo A, Burlando B, Cavaletto M, et al. Role of metallothionein against oxidative stress in the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Am J Physiol*. 1999 Dec;277(6 Pt 2):R1612-9.
- Solchaga M, Montoro R, De La Guardia M. Flame absorption spectroscopic determination of cadmium, copper, iron, lead, and zinc in mussels. *J Assoc Off Anal Chem* 1986 Sep-Oct;69(5):874-6.
- Lombardi VR, Fernández-Novoa L, Etcheverría I, Seoane S, Cacabelos R. Effects of fish-derived lipoprotein extracts on activation markers, Fas expression and apoptosis in peripheral blood lymphocytes. *Int Immunopharmacol* 2005 Feb;5(2):253-62.
- Lombardi VR, Fernández-Novoa L, Corzo D, Zas R, Cacabelos R. Enhancement in immune function and growth using E-JUR-94013 supplementation. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002 Nov;24(9):573-8.
- Brien S, Prescott P, Coghlan B, Bashir N, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplement *Perna Canaliculus* (green-lipped mussel) in the treatment of osteoarthritis. *QJM* 2008 Mar;101(3):167-79.
- Tucker KL. Osteoporosis prevention and nutrition. *Curr Osteoporos Rep* 2009 Dec;7(4):111-7.
- Al-Okbi SY. Nutraceuicals of anti-inflammatory activity as complementary therapy for rheumatoid arthritis. *Toxicol Ind Health* 2012 Oct 26.

24. Mandel S, Packer L, Youdim MB, Weinreb O. Proceedings from the "Third International Conference on Mechanism of Action of Nutraceuticals". *Nutr Biochem* 2005 Sep;16(9):513-20.
25. Cauley JA, Danielson ME, Greendale GA, Finkelstein JS, Chang YF, Lo JC, Crandall CJ, Neer RM, Ruppert K, Meyn L, Prairie BA, Sowers MR. Bone resorption and fracture across the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2012 Nov;19(11):1200-7.
26. Miquel J, Ramírez-Boscá A, Ramírez-Bosca JV, Alperi JD. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr* 2006 May-Jun;42(3):289-306.
27. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 399-428.
28. Bromberger JT, Kravitz HM. Mood and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) over 10 years. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011 Sep;38(3):609-25.
29. Young DS. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Test*. 5th ed. Washington D.C, USA: AACC press, 2000.
30. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. 6th ed. St. Louis, USA: Saunders-Elsevier, 2008.
31. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, Dennerstein L, Morse C.J. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *Clin Endocrinol Metab* 1995 Dec;80(12):3537-45.
32. Perrien DS, Achenbach SJ, Bledsoe SE, Walser B, Suva LJ, Khosla S, Gaddy D. Bone turnover across the menopause transition: correlations with inhibins and follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 May;91(5):1848-54.
33. Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol* 2010 Jun;205(3):201-10.
34. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc* 2008 May;67(2):157-62.
35. Kyd PA, De Vooght K, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A. Clinical usefulness of biochemical resorption markers in osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1999 Jul;36 (Pt 4):483-91.
36. Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 2001 Aug;47(8):1410-4.
37. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004 Apr;37(4):277-85.
38. Potter AS, Foroudi S, Stamatikos A, Patil BS, Deyhim F. Drinking carrot juice increases total antioxidant status and decreases lipid peroxidation in adults. *Nutr J* 2011 Sep 24;10:96.
39. Casgrain A, Collings R, Harvey LJ, Hooper L, Fairweather-Tait SJ. Effect of iron intake on iron status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2012 Oct;96(4):768-80.
40. Swain JH, Alekel DL, Dent SB, Peterson CT, Reddy MB. Iron indexes and total antioxidant status in response to soy protein intake in perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002 Jul;76(1):165-71.
41. Phillips KM, Antoni MH, Lechner SC, Blomberg BB, Llabre MM, Avisar E, Glöck S, DerHagopian R, Carver CS. Stress management intervention reduces serum cortisol and increases relaxation during treatment for nonmetastatic breast cancer. *Psychosom Med* 2008 Nov;70(9):1044-9.
42. Matousek RH, Dobkin PL, Pruessner J. Cortisol as a marker for improvement in mindfulness-based stress reduction. *Complement Ther Clin Pract* 2010 Feb;16(1):13-9.
43. Welch A, MacGregor A, Jennings A, Fairweather-Tait S, Spector T, Cassidy A. Habitual flavonoid intakes are positively associated with bone mineral density in women. *J Bone Miner Res* 2012 Sep;27(9):1872-8.
44. Li JJ, Huang ZW, Wang RQ, Ma XM, Zhang ZQ, Liu Z, Chen YM, Su YX. Fruit and vegetable intake and bone mass in Chinese adolescents, young and postmenopausal women. *Public Health Nutr* 2012 Apr 17:1-9.
45. Plawecki K, Chapman-Novakofski K. Bone health nutrition issues in aging. *Nutrients* 2010 Nov;2(11):1086-105.
46. Clemmons DR, Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. *Annu Rev Nutr* 1991;11:393-412.
47. Jesudason D, Clifton P.J. The interaction between dietary protein and bone health. *Bone Miner Metab* 2011 Jan;29(1):1-14. Epub 2010 Oct 26.
48. Genaro Pde S, Martini LA. Effect of protein intake on bone and muscle mass in the elderly. *Nutr Rev* 2010 Oct;68(10):616-23.
49. Bonjour JP, Schürch MA, Chevalley T, Ammann P and Rizzoli R. Protein Intake, IGF-1 and Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7(Suppl.3):S36-S42.
50. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA, Pols HA. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol* 2009 Aug;15(5):230-7.
51. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)* 2006 Sep 6;3:36.
52. Juul A, Dalggaard P, Blum WF, Bang P, Hall K, Michaelsen KF et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Aug;80(8):2534-42.
53. Ho KK, Hoffman DM. Aging and growth hormone. *Horm Res* 1993;40(1-3):80-6.
54. Copeland KC, Colletti RB, Devlin JT, McAuliffe TL. The relationship between insulin-like growth factor-I, adiposity, and aging. *Metabolism* 1990 Jun;39(6):584-7.
55. Avioli LV, Lindsay R. The female osteoporotic syndrome(s). In: Avioli LV, Lindsay R, eds. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990:397-451.
56. Lo JC, Burnett-Bowie SA, Finkelstein JS. Bone and the perimenopause. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011 Sep;38(3):503-17.
57. Wilsgaard T, Emaus N, Ahmed LA, Grimnes G, Joakimsen RM, Omsland TK, Berntsen GR. Lifestyle impact on lifetime bone loss in women and men: the Tromsø Study. *Am J Epidemiol* 2009 Apr 1;169(7):877-86.
58. Mundy GR. Nutritional modulators of bone remodeling during aging. *Am J Clin Nutr* 2006 Feb;83(2):427S-430S.
59. Feng Y, Wang X. Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012:472932.
60. Masaki HJ. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. *Dermatol Sci* 2010 May;58(2):85-90.
61. Lear SA, Sama LK, Siow TJ, Mancini GB, Siow YL, O K. Oxidative stress is associated with visceral adipose tissue and subclinical atherosclerosis in a healthy multi-ethnic population. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012 Oct 11.
62. Aksakal E, Akaras N, Tanboga IH, Kurt M, Halici Z, Odabasoglu F, Unal B. Relationship between oxidative stress and cardiomyopathic changes in ovariectomized rats. *Cardiology* 2011;119(4):235-41.
63. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, Bergamini CM, Patella A, Castaldini C, Ferrazzini S, Capatti A, Picarelli V, Pansini FS, Massari L. Bone mass density selectively correlates with serum markers of oxidative damage in post-menopausal women. *Clin Chem Lab Med* 2012 May 23.
64. Pasoski T et al. Total antioxidant status in serum and aqueous humour in patients with senile cataract. Proceedings of the 4th Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation. *Balkan Journal of Clinical Laboratory* 1996; 3: 148.
65. Mitrevski A et al. Serum total antioxidant status in Alzheimer's disease. Proceedings of the 4th Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation. *Balkan Journal of Clinical Laboratory* 1996; 3: 148.
66. Bonomo SM, Rigamonti AE, Giunta M, Galimberti D, Guita A, Gagliano MG, Müller EE, Cella SG. Menopausal transition: a possible risk factor for brain pathologic events. *Neurobiol Aging* 2009 Jan;30(1):71-80.
67. Scientific Advisory Committee on Nutrition. *Iron and Health*. London: The Stationery Office (TSO), 2010.
68. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001 Apr;4(2B):537-45.
69. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007 Aug 11;370(9586):511-20.
70. Doyle W, Crawley H, Robert H, Bates CJ. Iron deficiency in older people: interactions between food and nutrient intakes with biochemical measures of iron; further analysis of the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Eur J Clin Nutr* 1999 Jul;53(7):552-9.
71. Childs MT, Dorsett CS, King IB, Ostrander JG, Yamanaka WK. Effects of shellfish consumption on lipoproteins in normolipidemic men. *Am J Clin Nutr* 1990 Jun;51(6):1020-7.
72. Gopalakrishnan S, Vijayavel K. Nutritional composition of three estuarine bivalve mussels, *Perna viridis*, *Donax cuneatus* and *Meretrix meretrix*. *Int J Food Sci Nutr* 2009 Sep;60(6):458-63.
73. Dickinson A, Bonci L, Boyon N, Franco JC. Dietitians use and recommend dietary supplements: report of a survey. *Nutr J* 2012 Mar 14;11:14.
74. Denison HJ, Jameson KA, Syddall HE, Dennison EM, Cooper C, Sayer AA, Robinson SM. Patterns of dietary supplement use among older men and women in the UK: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *J Nutr Health Aging* 2012 Apr;16(4):307-11.
75. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, Betz JM, Sempas CT, Picciano MF. Dietary supplement use in the United States, 2003-2006. *J Nutr* 2011 Feb;141(2):261-6.
76. Robson AA. Preventing diet induced disease: bioavailable nutrient-rich, low-energy-dense diets. *Nutr Health* 2009;20(2):135-66.
77. Lötters FJ, Lenoir-Wijnkoop I, Fardellone P, Rizzoli R, Rocher E, Poley MJ. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products. *Osteoporosis Int* 2012 Jun 16.
78. Riancho JA, Hernández JL. Pharmacogenomics of osteoporosis: a pathway approach. *Pharmacogenomics* 2012 May;13(7):815-29.
79. Cacabelos R et al. *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. La Coruña, Spain: EuroEspes Publishing, 2012. In press.



Diabetes Mellitus

tipo 2

Manuel Suárez-Tembra

Departamento de Medicina Interna, Instituto para enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, Centro de Investigación Biomedica EuroEspes, Bergondo, 15165-Coruña.

EPIDEMIOLOGIA

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa un conjunto de alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por elevación crónica de la glucosa en sangre y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas, con predisposición al desarrollo de distintas complicaciones micro y macrovasculares¹.

La DM2 es la principal causa de muerte en el mundo afectando a más de 285 millones de personas y se espera que alcance cerca de los 438 millones para el año 2030. La situación epidemiológica de la DM2 en España ha sido revisada recientemente en el documento Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud, del Ministerio de Sanidad y Consumo². De acuerdo a dicho informe, la prevalencia de la DM2 está en torno al 6,5% en la población entre 30 y 65 ➤

años, si bien puede variar entre el 6% y el 12%^{3,4} en función de los distintos estudios, poblaciones y métodos utilizados para el diagnóstico. La Encuesta Nacional de Salud muestra que en el periodo 1993-2003 la prevalencia de DM2 declarada por los encuestados ha aumentado del 4,1% al 5,9%, alcanzando en el rango de edad entre 65 y 74 años el 16,7% y en los mayores de 75 años el 19,3%².

La DM2 es la causa de 285.000 ingresos hospitalarios y una de cada diez muertes anuales en España, según datos de la recientemente presentada Estrategia Nacional de Diabetes². Tanto la incidencia como la prevalencia de la DM2 están incrementándose a nivel mundial, particularmente en países desarrollados, en parte motivados por el incremento de la obesidad y de la occidentalización de los estilos de vida. La prevalencia de DM tiene caracteres de pandemia y afecta a diversas sociedades con distinto grado de desarrollo⁴. En España hemos visto que el aumento de la prevalencia se puede atribuir a diferentes causas; por una parte, a la modificación de los criterios diagnósticos de DM2 (disminución de 140 mg/dl a 126 mg/dl)^{4,5} y, por otra, al progresivo envejecimiento de la población y a los cambios en los estilos de vida, caracterizados por menor actividad física y hábitos dietéticos que favorecen patologías como la obesidad^{4,6}.

Los datos de los estudios de prevalencia a nivel nacional sugieren que el uso de criterios diagnósticos basados en glucemia basal (ADA, 1997) en lugar del Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG)¹ infravaloran la prevalencia de diabetes. Se estima que la prevalencia de diabetes no

conocida es similar a la conocida (6%-10%)⁴. La tasa de mortalidad de la DM2 oscila entre 12,75 y 30,37 muertes por cien mil habitantes, según las distintas comunidades Autónomas. El 75% de los pacientes con diabetes mueren por enfermedad cardiovascular, principalmente por enfermedad coronaria².

La epidemia de obesidad, consecuencia indeseable de la globalización de los hábitos de vida y dieta no saludables, ha arrastrado a la de DM2, incrementando la prevalencia de ECV (morbi-mortalidad) y mortalidad por todas las causas. Asimismo, la dislipidemia en la DM desempeña un papel muy importante en el desarrollo de la aterosclerosis. Los sujetos con diabetes tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular 2-4 veces superior al observado en la población general de similar edad y sexo, riesgo que se mantiene después de ajustar para otros factores clásicos de riesgo cardiovascular. Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de consenso^{7,8} apoyan que la diabetes, en general, debe ser considerada una situación de alto riesgo cardiovascular, fundamentalmente la DM2 con otros factores de riesgo cardiovascular y la mayoría de los pacientes diabéticos tras 10 años del diagnóstico. Además, la diabetes debe considerarse de muy alto riesgo cardiovascular en las siguientes situaciones: enfermedad cardiovascular clínica o subclínica, resistencia a la insulina y síndrome metabólico con 4 ó 5 componentes, presencia de múltiples factores de riesgo como dislipemia, hipertensión arterial y tabaquismo o existencia de insuficiencia renal o de albuminuria.



ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la DM2 es multifactorial, e intervienen diferentes factores fisiopatológicos, ambientales y genéticos.

Factores fisiopatológicos

Desde la fisiopatología se presentan tres alteraciones más o menos comunes: RI a nivel periférico, disfunción de las células beta pancreáticas en respuesta al estímulo de la glucosa y producción aumentada de glucosa endógena por el hígado. En las formas poligénicas de la enfermedad, que son las más frecuentes (más del 90%), los factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos interactúan entre sí, aunque desconocemos en que forma lo hacen. La alteración de la adaptación de las células beta a la situación de RI en determinadas situaciones, en pacientes con predisposición genética para padecerla, precipitaría la enfermedad.

Resistencia a la insulina

Se podría definir la resistencia a la insulina (RI) como la disminución de la capacidad de la insulina endógena y exógena para ejercer sus acciones biológicas a nivel de los tejidos diana a concentraciones que son eficaces en los sujetos no diabéticos, aunque esta definición aún no está aún bien establecida. Los niveles elevados de insulina facilitan una serie de situaciones que incrementan el riesgo vascular, y que incluyen tanto la DM2, como la obesidad, la dislipemia, la HTA, etc.⁹.

Función de las células beta

La función de las células beta se deteriora progresivamente por un mecanismo que todavía no conocemos. Se cree que en el desequilibrio entre la regeneración de las células beta y la apoptosis celular pueden intervenir varios factores, y entre los que destacan principalmente el depósito de material amiloide secretado por las células beta; el polipéptido amiloide (amylin) es cosecretado con la insulina, aumentando sus niveles en el páncreas de muchos pacientes con DM2. Este aumento disminuye la captación de glucosa e inhibe la secreción endógena de insulina¹⁰. Otro factor implicado sería el de la acumulación de niveles circulantes de ácidos grasos libres que inhiben la secreción de insulina, así como el paso de proinsulina a insulina y un tercer factor implicado sería la hiperglucemia por sí misma y la elevación de los ácidos grasos libres, que a menudo acompañan a la resistencia a la insulina y contribuyen al deterioro de la función de las células beta tras la aparición de la enfermedad, incluso en sus primeras etapas. Dado que la hiperglucemia es un requisito previo para que ocurra la lipotoxicidad, debería utilizarse el término glucolipotoxicidad para describir los efectos no

civos de los lípidos en la función de las células beta. Ello justificaría, en parte, la historia natural de la DM2¹¹. La progresión desde la tolerancia normal a la glucosa hasta la DM2 establecida, pasando, previamente, por los estados de glucosa basal alterada y la alteración a la tolerancia a la glucosa es el resultado del deterioro gradual de la función de las células beta y de la alteración del sistema incretínimimético^{12,13}. Un hecho interesante es que en el momento del diagnóstico de la DM2 se ha perdido hasta un 50% de la función de las células beta^{9,10,14}.

Factores ambientales

Los factores medioambientales ejercen un importante papel en la aparición de la DM2 incluso en grupos con aumento del riesgo genético de desarrollar la enfermedad. Por ejemplo, la prevalencia de DM2 en los indios Pima de México es menor que en los indios Pima de EE.UU. (6,9% frente al 38%)¹⁵.

La DM2 es la causa de 285.000 ingresos hospitalarios y una de cada diez muertes anuales en España

Diferentes factores ambientales pueden influir en su patogenia: la correlación entre obesidad, sobre todo la de predominio central, y DM2 es evidente, siendo muy importante en la edad infantil por el riesgo de desarrollar DM2. La edad también juega un papel importante, la prevalencia de la DM2 aumenta significativamente con los años, alcanzando cerca del 15% en los mayores de 65 años y del 20% en los mayores de 75 años. Intervienen también los hábitos dietéticos inadecuados, como el aumento del número de calorías, el consumo de colesterol, de grasas saturadas y de alimentos con elevado índice glucémico¹⁶.

La actividad física puede mejorar la resistencia a la insulina a través de la regulación del transporte de la glucosa en el músculo al incrementar las concentraciones de GLUT4¹⁷. Varios grandes estudios han confirmado que la modificación del estilo de vida en pacientes de alto riesgo para la DM2 es eficaz para impedirlo, retrasar la evolución de estados prediabéticos a DM2, y otros tantos estudios ponen de manifiesto que diferentes medicamentos implicados en el tratamiento de la enfermedad pueden frenar la evolución de la DM2 e incluso reducir el riesgo para desarrollarla^{18,19}.

Factores genéticos

De momento no se han identificado los genes principales implicados en la DM2, pero existe suficiente información científica que sugiere una



gran predisposición genética, como es el caso de la concordancia para el desarrollo de la enfermedad en gemelos monocigóticos (30-90%), el aumento del riesgo en grupos familiares (2-4 veces más frecuente en familiares de primer grado) y las diferencias entre grupos étnicos^{20, 21, 22}.

El estudio genético no sigue un patrón mendeliano definido, y por ello es muy difícil identificar los diferentes genes implicados en la DM2.



Los factores medioambientales ejercen un importante papel en la aparición de la DM2 incluso en grupos con aumento del riesgo genético de desarrollar la enfermedad

Se está estudiando todo el genoma en busca de mutaciones o polimorfismos relacionados con la DM2. Cada genotipo no tiene una expresión fenotípica única y muchos genotipos pueden dar lugar a un fenotipo muy parecido. La búsqueda de los distintos genes implicados en la patogenia de la DM2 se ha centrado en genes que codifican proteínas implicadas en el desarrollo pancreático, síntesis, secreción o acción de la insulina. Recientemente se ha demostrado que una citocina de la familia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), denominada TRAIL, puede desempeñar un papel patogénico importante en la resistencia a la insulina y, en particular, en la lesión vascular que ocurre a lo largo de la historia natural de la enfermedad, por actuar no sólo en la apoptosis y la regulación inmunitaria, sino también en la biología vascular.

Restaurar la expresión de TRAIL podría mejorar la función vascular en la diabetes avanzada^{22, 23, 24}. Existen formas monogénicas de DM2 con una herencia que sigue el patrón mendeliano, como es el caso de la DM tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). En las formas monogénicas de DM2 caracterizadas por una gran resistencia insulínica se han demostrado mutaciones en el PPAR γ , ATK2 y los receptores de los genes para la insulina^{22, 23, 24}.

CLINICA Y DIAGNOSTICO

Cerca del 50% de los pacientes con DM2 está sin diagnosticar y frecuentemente se diagnostica de forma clínica si aparece alguna complicación de tipo vascular. En la mayoría de las veces, el diagnóstico se hace en una revisión general ocasional, en campañas de cribado o en estudios de otras patologías. No es frecuente que las manifestaciones cardinales como son la poliuria, la polifagia, la polidipsia, y la pérdida de peso aparezcan de forma sistemática en el paciente con DM2. Muchas veces, los síntomas metabólicos están ausentes en la DM2 y, en caso de presentarlo suelen ser de menor intensidad o frecuencia. Muchas veces, es la exploración clínica exhaustiva de un médico sensibilizado con la enfermedad, la que pone de manifiesto estas alteraciones, a veces sin expresión clínica y otras, las menos debutando de forma aguda.

La DM2 puede tener un inicio progresivo después de los 40 años a pesar de que cada vez hay un incremento mayor en personas jóvenes y en la edad infantil. En la evolución clínica de la DM2 se puede distinguir un estado preclínico (asintomático) y se cree que al menos la mitad de los diabéticos está sin diagnosticar. En diferentes estudios de cribado poblacional en grandes muestras de población (NANHES)²⁵ se indica que el 50% de los enfermos de DM2 permanece sin diagnóstico durante no menos de 10 años. En este contexto, hay que reseñar el concepto y el significado de prediabetes y estados prediabéticos, definidos con las categorías de glucosa alterada en ayunas (> 100 < 125 mg/dl), intolerancia a la glucosa después de una sobrecarga de glucosa (glucosa a las 2 h > 140 < 199 mg/dl) o post-prandial (> 180 mg/dl)¹⁹.

En la fase de prediabetes, se producen importantes complicaciones metabólicas como la gluco-toxicidad y la lipotoxicidad. En el estudio UKPDS se demostró que el 50% de los pacientes de reciente diagnóstico ya tenían complicaciones macro y microvasculares²⁶.

Cuadro 1. Algoritmo de diagnóstico propuesto por la Ada para la DM2.
Diabetes Care 2012;35(S1):S11-S63

Denominación	Glucemia basal (mg/dl)	Glucemia casual (mg/dl)	Sobrecarga oral de glucosa(mg/dl)	HbA1c (%)
DM2	> 126	>200	>200	6,5
GAA	100-125	-	-	-
ITG	-	-	140 – 199	-
Normal	<100	-	<140	< 5,7*

* HbA1c 5,7 – 6,4 %: Riesgo elevado de DM2.

La American Diabetes Association (ADA) actualizó en 2012 un documento con las recomendaciones de realizar el cribado de prediabetes y DM2 en sujetos asintomáticos y sin diagnóstico previo de alteraciones de la glucosa mediante la valoración de la glucemia plasmática basal. Sólo se realizarán pruebas de sobrecarga oral en protocolos específicos de estudio o el cribado de sujetos con especial riesgo de desarrollar DM2²⁷. En ese mismo documento se alcanzó un consenso internacional sobre la estandarización de la HbA1c a nivel mundial, para así poder generalizar sus valores y en ese mismo documento se expresó que la HbA1c debería emplearse como elemento decisivo para emprender modificaciones terapéuticas o como marcador de objetivo del control metabólico²⁷. Desde el año 2010 la ADA propone directamente la utilización de los niveles de HbA1c como elemento diagnóstico de la DM2; basa esta decisión en que es el mejor parámetro que expresa la glucemia media plasmática y con el riesgo de complicaciones derivadas de la propia enfermedad, por lo tanto en la actualidad la HbA1c es el parámetro empleado para diagnosticar, iniciar el tratamiento o como evidencia de fracaso del mismo para iniciar modificaciones terapéuticas. Se propone establecer el diagnóstico de DM2 cuando la HbA1c sea igual o superior a 6,5 %, debiéndose repetir su determinación para confirmar el diagnóstico, a menos que exista una glucemia plasmática superior a 200 mg/dl. Al mismo tiempo se propusieron unos criterios para

establecer grupos de riesgo (que sustituirían a los estados de intolerancia a la glucosa y glucosa en ayunas alterada) y que serían aquellos sujetos con HbA1c entre 5,7 y 6,4 %²⁷ (*Cuadro 1*)

COMPLICACIONES DE LA DM2

Por la gran variación de su expresión clínica y posibles complicaciones, la DM2 es una enfermedad multiorgánica y sistémica, con afectación secuencial o simultánea de diferentes órganos o sistemas (corazón, cerebro, riñón, ojos, sistema nervioso periférico, piel, sistema arterial periférico, aparato digestivo, sistema locomotor) interrelacionados entre sí, donde la implicación de un órgano o la expresión de un proceso influye y marca la gravedad, la evolución y el pronóstico de la afectación de otros órganos.

Los sujetos con DM2 tienen un riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular hasta 4 veces superior al que se encuentra en la población general de similar sexo y edad; este riesgo se mantiene después de realizar el ajuste para otros factores de riesgo cardiovascular. Por ello, las complicaciones cardiovasculares que se atribuyen a la arteriosclerosis se responsabilizan del 70-80% de todas las causas de muerte en los pacientes con DM2, y representan más del 75% del total de hospitalizaciones por las complicaciones de la diabetes. Lo que caracteriza a las lesiones arteriosclerosas en los pacientes diabéticos son: desarrollo más rápido y precoz, afectación más generalizada y grave, mayor número de placas inestables, incidencia similar en ambos sexos y una mayor presencia de isquemia-necrosis silente o con menor expresividad clínica. Las principales manifestaciones clínicas de la aterosclerosis son la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares, la arteriosclerosis obliterante de las extremidades inferiores, la afectación de las arterias renales y la aórtica. El riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad cardiovascular y global también están aumentado en los pacientes con síndrome metabólico y en situación de prediabetes, oscilando este riesgo entre 1,5 y 2 veces superior a la población general²⁹.

Las evidencias clínicas actuales y las recomendaciones de los diferentes consensos^{29, 30, 31} apoyan que la DM2, en general, debe ser considerada una situación de alto riesgo cardiovascular, principalmente cuando se asocia con otros factores de riesgo y en la mayoría de pacientes diabéticos después de 10 años del diagnóstico. Además, la DM2 debe considerarse de muy alto riesgo cardiovascular en las diferentes situaciones tales como: la enfermedad cardiovascular, tanto clínica como subclínica, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico, la existencia de múltiples factores de riesgo en el mismo enfermo como la dislipemia, la

Cuadro 2. Principales factores de riesgo cardiovascular asociados a la DM2

Generales

- Dislipemia
- aumento c-LDL (aumento c-No-HDL)
- aumento TG
- descenso c-HDL
- aumento CT/c-HDL
- aumento Apo B
- aumento Apo B/apo A1
- Predominio de LDL pequeñas y densas
- Acúmulo de partículas residuales
- Hipertensión arterial
- Tabaquismo

Propios y más frecuentes de la DM2

- Hiperglucemia
- Tiempo de evolución de la diabetes
- Glucosilación de lipoproteínas
- Aumento del estrés oxidativo
- Insulinorresistencia y síndrome metabólico
- Alteraciones de la coagulación
- Disfunción endotelial
- Inflamación crónica
- Microalbuminuria
- Insuficiencia renal

hipertensión arterial y el tabaquismo o la existencia de insuficiencia renal o de albuminuria.

Factores de riesgo cardiovascular

(Cuadro 2)

Entre los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la hiperglucemia en ayunas, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la HTA y tabaquismo son, posiblemente, los más importantes. Existen otros factores que afectan al proceso aterosclerótico de forma independiente, pero pueden actuar como factores de confusión y modificar la morbimortalidad de estos enfermos. Entre éstos factores están la inflamación crónica (PCR e interleucina 6), disfunción endotelial, ácidos grasos no esterificados (AGNE), inhibidor del activador del plasminógeno 1, fibrinógeno y otros factores genéticos²⁹.



Hiperglucemia

En diferentes estudios se ha demostrado que la hiperglucemia está relacionada de forma inequívoca con el riesgo de enfermedad macrovascular y microvascular y con diferentes complicaciones cardiovasculares^{26,32}.

El efecto beneficioso del control glucémico estricto sobre la vasculatura se ha demostrado en los estudios del UKPDS²⁶. En él se encontró una reducción de los eventos microvasculares (incluida la fotocoagulación) del 25% después de 10 años de tratamiento, siempre que gracias al control glucémico se consiga una hemoglobina glucosilada (HbA1c) del 7%. Si bien es cierto que este control glucémico intensivo no tuvo un impacto significativo beneficioso sobre los objetivos cardiovasculares finales si mejoraron las complicaciones microvasculares de los diabéticos²⁶. A pesar de todo esto se evidenció que cada 1% de ascenso de la HbA1c, se incrementa un 18% el riesgo de eventos y del 14% de mortalidad.

Por otro lado, el tiempo de duración de la diabetes, tiempo de exposición crónica a hiperglucemia, está relacionado con el riesgo cardiovascular, considerándose una situación de alto riesgo tras 10 años del diagnóstico clínico de la diabetes³³. Sin embargo, había poca evidencia acerca de si el tratamiento intensivo de la hiperglucemia en pacientes diabéticos reducía las complicaciones macrovasculares, por lo que en 2008 el estudio ACCORD ayudó a resolver en parte este problema, ya que evidenció una mayor mortalidad en los pacientes diabéticos que habían sido sometidos a un control intensivo de sus cifras de gluco-

sa, este aumento de la mortalidad observado en este grupo podría deberse a la hipoglucemia, a la magnitud del descenso de la HbA1c (<6%) y a la rapidez en que se alcanzó (en solo 4 meses) en comparación al grupo control³⁴. Las hipoglucemias no sólo son potencialmente perjudiciales para el SNC, sino también actúan sobre la mortalidad cardiovascular, quizás alterando la actividad cardíaca y favoreciendo los procesos trombóticos.

Hipertensión arterial-proteinuria

La HTA es una de las comorbilidades asociadas con más frecuencia a la DM2, con una prevalencia media estimada del 60%. La HTA es un factor fundamental de riesgo cardiovascular independiente también en asociación con la DM2³⁵. Se ha estimado que la prevalencia de HTA en diabéticos es unas 2-5 veces mayor que en población no diabética. Datos más recientes sostienen que una presión arterial sistólica (PAS) alta, incluso en una sola determinación, puede tener un importante valor predictivo de riesgo cardiovascular a largo plazo³⁶. El impacto de la HTA en la DM2 es muy importante, sobre todo la historia natural de la retinopatía y la enfermedad renal. Cifras de PA sistólica >130 mmhg y diastólica >80 mmhg se consideran factores de riesgo en la DM2.

La etiología/patogenia de la HTA en la DM es multifactorial³⁷. La mayoría de los casos de HTA en la DM2 son de los llamados de tipo “esencial”, y menos comunes los originados por etiologías específicas (secundarias), evidentemente, en la DM2 el origen de la HTA es renal de forma mayoritaria.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipótesis más actual pero debatida postula que, en ausencia de disfunción renal, la resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia compensadora serían los factores comunes de la DM2 y la HTA. Ferrannini et al. fueron los primeros en demostrar, mediante la medida precisa de la sensibilidad a la insulina (clamp euglicémico hiperinsulinémico) en sujetos normoglicémicos no obesos con HTA esencial, una inequívoca elevación de la resistencia a la insulina mediada por un aumento de glucosa, lo que se corroboró con posterioridad³⁸.

El descenso de la PA ha constatado claros beneficios en la disminución del riesgo cardiovascular y de la nefropatía diabética. El tratamiento intensivo en la DM2 reduce significativamente las complicaciones diabéticas en un 24%, las muertes relacionadas con la DM2 en un 32%, ictus en un 44%, ICC en un 56 % y complicaciones microvasculares en un 37%²⁹. Aunque las guías europeas (ESH/ESC), JNC7 y ADA^{39,40,27} recomiendan como objetivo de PA <130 (80 mmHg, la reevaluación de las guías ESH/ESC y ADA de años anteriores^{41,42} sugieren unos objetivos de PA 130-139/80-85 mmHg, siendo necesaria la individualización de este objetivo en cada paciente, dependiendo de sus otros factores de riesgo asociados. Más recientemente el ACCORD-BP no encontró diferencias significativas en los diferentes objetivos del estudio (IAM, ictus o muerte por causa cardiovascular) entre grupos controlados con PA <120 mmHg y PA >140 mmHg⁴⁶.

Dislipemia

La dislipemia diabética se caracteriza por la asociación de hipertrigliceridemia debida al aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de los niveles de c-HDL, aumento leve-moderado de la concentración de c-LDL, aumento del índice CT/c-HDL, predominio de partículas LDL pequeñas y densas, fácilmente oxidables, aumento de la apolipoproteína (apo) B y del índice apolipoproteínas B/AI, aumento de los ácidos grasos libres y aumento de partículas residuales.

Existen numerosas evidencias epidemiológicas que confirman una relación directa entre la dislipemia, fundamentalmente aumento del c-LDL, y la enfermedad arteriosclerosa en la población general y en la diabética, encontrando ligeras elevaciones del colesterol que no tiene repercusión clínica en el sujeto no diabético y que sí incrementan el riesgo cardiovascular de 2 a 3 veces en el diabético tipo 2⁴⁴.

El riesgo está directamente relacionado con el número de partículas aterogénicas, que pueden ser estimadas de forma indirecta por el c-NoHDL, colesterol que es vehiculizado por las partículas aterogénicas, o por los niveles plasmáticos de la

apo B, recordando que cada partícula aterogénica contiene una molécula de apo B. Hay evidencias epidemiológicas y clínicas para considerar que la apo B es superior al colesterol para predecir el riesgo cardiovascular y para el seguimiento de la eficacia de la terapia hipolipemiente. Por otro lado, el riesgo de aterosclerosis y por tal de enfermedad vascular, es inversamente proporcional al c-HDL o mejor a la apo AI, principal apolipoproteína de las HDL. Por ello, algunos autores indican que los índices CT/c-HDL o apo B/apo AI son superiores, en los sujetos sin enfermedad cardiovascular y en aquellos con diabetes, para establecer el riesgo cardiovascular relacionado con las lipoproteínas plasmáticas⁴⁵.

La prevalencia de dislipemia es 2-3 veces más frecuente en la población con diabetes que en la no diabética, aproximadamente del 40-60%⁴⁶. Si bien la elevación de c-LDL es el principal factor pronóstico de riesgo vascular en la diabetes, el c-HDL y los triglicéridos son también factores de riesgo cardiovascular que contribuyen de forma decisiva al elevado riesgo cardiovascular de la diabetes, el incremento de estos conduce a un remanente postprandial de lipoproteínas, que forman partículas altamente aterogénicas. Por este motivo, las principales recomendaciones de práctica clínica en el manejo de la dislipemia diabética enfatizan, una vez conseguido el objetivo terapéutico primario en c-LDL, la necesidad de alcanzar los objetivos secundarios en términos de c-HDL y triglicéridos para intentar disminuir el riesgo cardiovascular residual.

Los principales estudios de prevención cardiovascular (HPS, CARDS; ASPEN; WOSCOPS, 4S, CARE, LIPIDS entre otros) demostraron que el tratamiento hipolipemiente mayoritariamente con estatinas, produce una reducción del riesgo cardiovascular del 25-55%, con una favorable relación coste-beneficio. Un reciente metanálisis⁴⁷ ha señalado que el tratamiento intensivo de la dislipemia diabética con estatinas reduce la mortalidad vascular un 13%, los episodios coronarios un 22% y el ictus un 21%. Además, evidenció que por cada 1 mmol (39 mg/dL) de disminución de la concentración de c-LDL hay un descenso proporcional del 21% en la tasa de episodios cardiovasculares graves, de forma similar a lo constatado en la población sin diabetes, con importante beneficio coste-eficacia^{48,49}. En la diabetes, el tratamiento intensivo de la dislipemia reduce las muertes cardiovasculares un 17-50%, la mortalidad total un 12-40%, los episodios coronarios un 24-40% y los ictus un 27-40%⁵⁰.



El descenso de la PA ha constatado claros beneficios en la disminución del riesgo cardiovascular y de la nefropatía diabética

Según las guías conjuntas de la European Society of Cardiology (ESC) y European Atherosclerosis Society (EAS) publicadas en 2011, se considera a los diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular muy alto, siendo el objetivo planteado de c-LDL < 70 mg/dl y/o una reducción del al menos el 50% del c-LDL, cuando el valor recomendado no sea alcanzado⁵¹, recomendando para estos enfermos tratamiento con estatinas solas o en combinación con inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimibe) y dependiendo de los valores de c-HDL, la asociación de ácido nicotínico y en hipertrigliceridemias la asociación de fibratos y/o ácidos grasos omega-3⁵¹.



Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico se utiliza en la práctica clínica para identificar a sujetos con alto riesgo de padecer DM2 y de desarrollar enfermedad cardiovascular^{45,46}. Se caracteriza por la asociación de alteraciones metabólicas y vasculares, que van apareciendo de forma progresiva y aumentando con el tiempo el número y gravedad de sus componentes. Siguiendo los criterios del ATP-III⁷, la OMS⁵², la IDF 2005⁵³ o la AHA 2005⁵⁴, entre otros, el síndrome metabólico podría definirse como un amplio número de alteraciones entre las que se incluyen la obesidad víscero-abdominal ($IMC < 30$ kg/m²) y la asociación de alteraciones de la glucosa (glucemia alterada en ayunas o tras sobrecarga hidrocarbonada) o DM2, dislipemia aterogénica caracterizada por (hipertrigliceridemia, descenso del c-HDL, presencia de LDL pequeñas y densas, y aumento de apolipoproteína B), hipertensión arterial, hiperuricemia, microalbuminuria (< 30 microgramos de albúmina/mg. de creatinina urinaria), estado pro-inflamatorio

(aumento de PAI-1, Proteína C reactiva) y otras alteraciones mucho menos comunes (aumento de cisteína plasmática, aumento del estrés oxidativo, esteatosis hepática no alcohólica), lo que lo convierte en un marcador de riesgo para la enfermedad cardiovascular prematura, y muy especialmente en los pacientes con DM2⁵⁵. Su detección precoz es importante para establecer medidas preventivas y correctoras para disminuir la DM2 y la enfermedad cardiovascular; de todas formas siguen faltando estudios prospectivos para evaluar la relación costo-eficacia y los resultados de estudios de intervención²⁹.

Obesidad

La obesidad predispone a la DM2, la HTA, la dislipidemia y la ateromatosis. La obesidad abdominal se asocia de forma específica a la DM2 y otros componentes del SM. El término diabesidad es la relación entre la diabetes y la obesidad, término acuñado por Zimmet y colaboradores⁵⁶. El riesgo de desarrollar DM2 en las personas obesas frente a las de peso moderado oscila entre el 3 y el 11% y este riesgo aumenta a partir de un $IMC > 24$ kg/m². La ganancia ponderal después de los 21 años de edad incrementa también el riesgo⁵⁷.

Por razones todavía no bien conocidas, la obesidad abdominal se asocia con resistencia a la insulina y a respuestas proinflamatorias que conducen a un perfil aterogénico con alto riesgo cardiovascular. Entre los mediadores del tejido adiposo que pueden contribuir se incluyen los AGNE y las citocinas, como el TNF-alfa y con valores reducidos de adiponectina. En la obesidad, la cascada desencadenada tras la unión de la insulina a su receptor es defectuosa y da lugar a anomalías en la litogénesis y la síntesis proteínica. El aumento de los AGL como consecuencia del incremento de la grasa corporal conduce a hiperglucemia, pero también afecta al metabolismo lipídico, con incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución de las de alta densidad (HDL) y aumento de las de baja densidad (LDL) pequeñas, capaces de penetrar en la pared arterial, donde son oxidadas y producen ateromatosis.

En diferentes estudios se ha probado la asociación independiente del sedentarismo, con mayor prevalencia e incidencia de DM2, tanto en varones como en mujeres⁵⁸. El ejercicio físico parece tener un efecto reductor sobre la resistencia a la insulina y actúa en diferentes zonas: provocando un aumento de transportadores de glucosa (Glut-4) y del flujo capilar e incremento de la actividad enzimática post-receptor⁵⁹. Asimismo, y aunque todavía está por evaluar con precisión, el ejercicio físico no solamente reduce el contenido de grasa corporal total, sino también el de grasa intraabdominal (característica esencial de la forma de obesidad más perjudicial, la abdominal)⁶⁰.

Siéntase Protegido

Favorece la función Hepatobiliar y la Digestión de las Grasas

HepatoSar® es el primer nutracéutico compuesto por un 57% de una estructura lipoproteica natural de origen marino (*S. pilchardus*) y un extracto vegetal de *Cynara scolymus* L. estandarizado al 5%, que aporta propiedades muy beneficiosas sobre la función hepatobiliar y la digestión de las grasas.



EL RITMO DIGESTIVO
DE LA TIERRA Y EL MAR


ebiotec

+34 902 103 726
www.ebiotec.com

Hipercoagulabilidad y estado pro-inflamatorio

La DM2 está asociada directamente a un estado de hipercoagulabilidad, con aumento del fibrinógeno y de la haptoglobina, entre otros factores. Se han asociado también alteraciones de la función plaquetaria, con aumento de la agregabilidad y adhesividad relacionada con factores plasmáticos, como el aumento del tromboxano A2. Diferentes estudios demostraron que la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico puede contribuir a disminuir los episodios cardiovasculares hasta en un 15%, estableciendo que en los sujetos con DM2, sobre todo en aquellos con un factor de riesgo mayor asociado, el tratamiento preventivo con ácido acetilsalicílico es adecuado, y que los beneficios superan los posibles riesgos del tratamiento^{54,61}, concluyendo que en prevención primaria el uso de dosis bajas se recomienda en sujetos > 40 años con otros factores de riesgo asociados.

El estado pro-inflamatorio de los diabéticos está relacionado con la resistencia a la insulina. En estudios con muestras de gran tamaño y largo seguimiento, se ha demostrado que la proteína C reactiva (PCR) plasmática es un factor de riesgo para la diabetes, independientemente de la obesidad⁶². Algunos autores consideran que si se modifican sus valores se podría evitar el desarrollo de DM2 en un elevado número de pacientes⁶³. Otros autores asocian esta relación fundamentalmente en mujeres^{64,65}. Sin embargo, otros estudios encuentran que estos parámetros tienen un bajo peso específico como factor de riesgo cardiovascular⁶⁶, con lo que la controversia sigue abierta.

Los diabéticos tipo 2 deben ser considerados como sujetos de alto riesgo cardiovascular y, en consecuencia, como subsidiarios de una in-



... la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico puede contribuir a disminuir los episodios cardiovasculares

tervención enérgica para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Existen numerosas evidencias de que el correcto manejo de todos los factores de riesgo cardiovascular conlleva una importante reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular⁴.

Bases genéticas de la DM2

Desde el punto de vista genético, la DM2 es una entidad multifactorial donde participan un conjunto de genes de susceptibilidad cuya expresión es modulada por factores ambientales. La disfunción de la célula beta pancreática productora de

insulina y una respuesta disminuida a la acción de esta hormona en distintos órganos y tejidos, incluyendo el hígado son los mecanismos fisiopatológicos principales en esta entidad⁶⁷. Otras alteraciones frecuentes como la disfunción del adipocito contribuyen también al deterioro de las cifras de glucosa alterando la función de la célula beta o del hepatocito de manera progresiva.

La importancia de los factores genéticos se comenzó a plantear a partir de estudios realizados en gemelos, en los que se demostró una mayor incidencia de la enfermedad en gemelos homocigotos que en gemelos heterocigotos⁶⁸, así como en estudios que mostraban una mayor prevalencia de la enfermedad en ciertas poblaciones, como los indios Pima⁶⁹, también se demostró que los grados de sensibilidad a la insulina en los caucásicos son heredados y que los valores bajos se asocian a una mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad⁷⁰.

Con base en el papel de los factores genéticos, la DM2 puede dividirse en dos grandes grupos: monogénica y poligénica. Las formas monogénicas se caracterizan por una elevada penetrancia, una edad de comienzo temprana y, habitualmente, pero no siempre, un cuadro clínico grave con manifestaciones ocasionales de daño extrapancreático. En este subtipo, la alteración genética desempeña un papel central, mientras que los factores ambientales modifican muy ligeramente la expresión fenotípica. Aunque las formas monogénicas representan una pequeña proporción de casos de DM2, en los últimos años se han realizado importantes avances en la comprensión de las bases genéticas de estas enfermedades que están ayudando a comprender mejor las formas poligénicas⁷¹.

No obstante, la identificación del componente genético de la DM2 ha resultado difícil por diferentes razones entre las que se incluyen la participación de un gran número de genes de susceptibilidad, cada uno de ellos con un efecto pequeño sobre el riesgo, la heterogeneidad clínica del padecimiento y las diferencias en el componente étnico particular a cada población estudiada. Existen distintas estrategias para la identificación de los genes que participan en la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad. Entre las más importantes están el análisis de genes candidatos, los estudios de mapeo genético, los estudios de expresión diferencial de genes o proteínas y los modelos animales donde se inactiva selectivamente la función de algunos genes en distintos tejidos. (Cuadro 4)^{71,72}.

La identificación de genes asociados con la patogénesis de la DM2 se ha realizado por medio de estudios de asociación caso-control para el análisis sistemático de genes susceptibles⁷³, estrategias de ligamiento genético para la exploración del

Cuadro 3. Algunos genes candidatos asociados a diabetes mellitus tipo 2 asociados por los mecanismos en los que intervienen las proteínas que codifican

Función del adipocito *PPARG,ADIPOQ,ADRB3*
Función del hepatocito *FABP2, GYS1, GCGR, IGF1*
Acción de la insulina *ENPP1, INSR, IRS1, IRS2*
Célula *CAPN10, HNF4A, HNF1A, KCNJ11,ABCC8*
Homeostasis energética *SIRT1, PGC1*
Otros *NOS3, TCF7L2*

genoma completo y más recientemente estudios de asociación genómica⁷¹. Otra estrategia que ha resultado más exitosa para la identificación de genes de riesgo es la clonación posicional por medio de ligamiento genético. A través del estudio de familias extensas es posible analizar la co-segregación de marcadores genéticos, usualmente entre 300 y 600 marcadores, para tamizar los genomas completos en busca de los sitios cromosómicos o loci implicados en el desarrollo de esta entidad. A través de esta estrategia se han identificado en los últimos años distintos genes y regiones cromosómicas implicadas en el riesgo al desarrollo de diabetes en diversos grupos étnicos^{71,72,73}. El escaneo del genoma en diferentes grupos étnicos ha permitido identificar regiones cromosómicas que contienen genes de susceptibilidad para la aparición de DM2, como el gen de la calpaína-10 (CAPN-10), el gen del factor nuclear de hepatocitos 4 alfa (HNF-4)⁷⁴, el gen del factor de transcripción (USF-1 factor)⁷³, el gen que codifica para el factor transcripcional

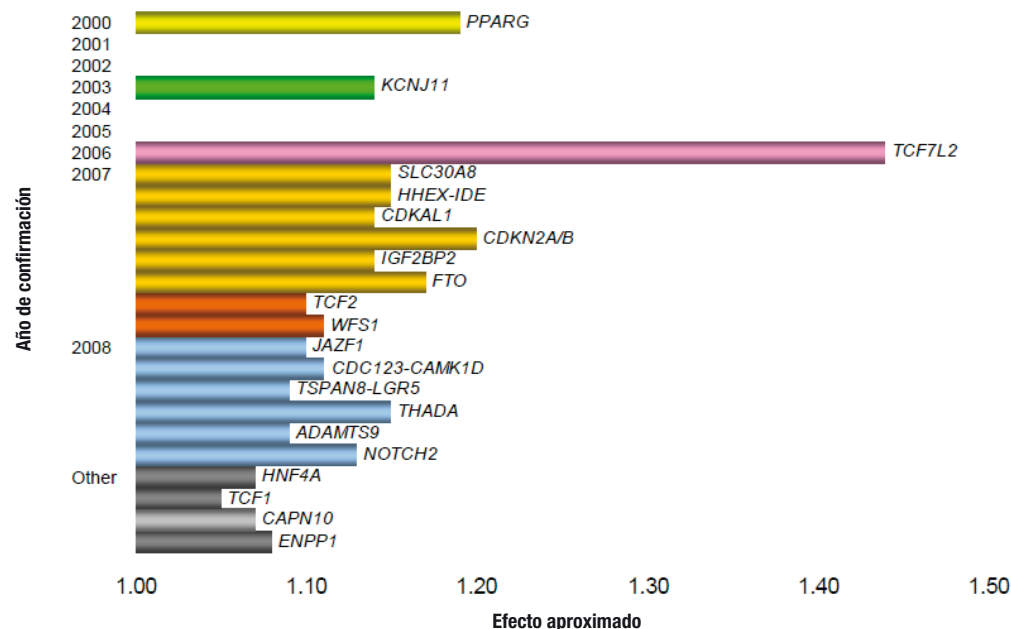
TCF7L2^{23, 24, 75} y el gen del transportador de zinc SLC30A8⁷⁶.

Una estrategia alterna consiste en probar asociación genómica, esto es, evaluar la posible asociación de miles de marcadores (alrededor de 500,000) distribuidos en todo el genoma con la diabetes o distintos rasgos metabólicos relacionados.

Recientemente con la aplicación de distintas estrategias de mapeo genómico se han identificado nuevos genes de susceptibilidad para el desarrollo de la DM2. La mayoría de estos genes no tienen una función conocida o bien la función que conocemos hasta el momento no se relaciona directamente con la alteración en el metabolismo de carbohidratos. El análisis de genes candidatos ha sido útil en la identificación de algunos genes como el PPAR gamma, que controlan la expresión de genes de la síntesis y de la oxidación de los ácidos grasos^{71,73}, variaciones en el gen KCNJ11 que explican la alta susceptibilidad a la DM2 en pacientes que tenga alta su expresión^{71,72,77}. Variantes de secuencia en estos genes se han relacionado al riesgo de diabetes en distintas poblaciones, sin embargo su efecto sobre el riesgo es muy pequeño, menor al 1% en la mayoría de las poblaciones⁷².

En los últimos años la información genética y genómica de la DM2 se ha visto incrementada de forma más que notable, en un metanálisis reciente donde se recogieron 21 estudios genómicos de asociación relacionan nuevos genes tales como ADCYS, MADD, ADRA2A, CRY2, FADS1 y

Cuadro 4. Genes asociados con la DM2



Cuadro 5. Nuevos genes asociados a la DM2 y obesidad.
Herrera BM, et al *Curr Diab Rep* 2010;10:498-505

Gene name	Position	Study
NEGR1	1p31	[36", 37"]
SEC16B, RASAL2	1q25	[37"]
LYPLAL1, ZC3H11B	1q41	[17"]
SDCCAG8	1q43-q44	[39]
TMEM18	2p25	[36", 37", 39]
Near ETV5	3q27	[37"]
Near GNPDA2	4p13	[36"]
TFAP2B	6p12	[17"]
NCR3, AIF1, and BAT2	6p21	[37"]
PRL	6p22.2-p21.3	[38"]
MSRA	8p23.1	[17, 39]
PTER	10p12	[38"]
MTCH2	11p11.2	[36"]
BDNF region	11p14	[37"]
C12orf151/PTPN11	12q24	[53]
FAIM2, BCDIN3D	12q13	[37"]
NRXN3	14q31	[47]
SH2B1 region	16p11.2	[36", 37"]
MAF	16q22-q23	[38"]
FTO ^a	16q22.2	[29", 30, 35"-38", 39]
NPC1	18q11.2	[38"]
MC4R ^b	18q22	[35"-38", 39, 40"]
KCTD15	19q13.11	[36", 37"]

PROX1 con elevado riesgo de sufrir DM2 (cuadros 5 y 6)⁷⁸. En 2011 se demostró que el gen *ISR-1* juega un papel muy importante en la regulación de la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática⁷⁹ y hace unos meses se describió la asociación entre el gen *FTO* y el riesgo de obesidad y DM2⁸⁰.

En muchos casos de DM2, la aportación (hasta ahora) de los genes identificados es modesta y apenas explican el 5-10% o menos de los casos y casi todos asociados a la célula beta. En pacientes bien seleccionados la información genómica es importante, pero es problemático utilizar esa información para el diagnóstico-pronóstico-tratamiento de esos pacientes.

Averiguar si estos polimorfismos serán útiles para predecir la enfermedad o seleccionar modalidades terapéuticas requerirá de ensayos prospectivos⁸¹.

TRATAMIENTO DE LA DM2

En los últimos años algunas sociedades científicas^{4,8,82,83,84} han elaborado diferentes consensos con recomendaciones sobre los objetivos de control, escalonamiento del tratamiento farmacológico y adaptación de ambos a las características propias de cada paciente. Entre estas sociedades, existen algunas concordancias y discrepancias, dada la dificultad que representa la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y con potencia su-

ficiente que comparen directamente las distintas pautas terapéuticas recomendadas.

La obtención de un buen control metabólico puede evitar o retrasar la aparición de las diferentes complicaciones tanto micro como macrovasculares, tal como lo han demostrado diversos estudios con seguimiento a largo plazo, en pacientes con DM2 como es el caso del UKPDS²⁶. No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una enfermedad muy evolucionada, con severas complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no sólo no se consigue una mayor prevención cardiovascular visto en los estudios ADVANCE⁸⁵ y VADT⁸⁶, sino que la mortalidad puede aumentar en parte por las hipoglucemias, como se vio en el estudio ACCORD³⁴. Por ello, se recomienda conseguir un control muy estricto en las primeras fases del tratamiento de la diabetes (HbA1c entre 6,5 y 7%), siempre y cuando el paciente no sea mayor de 70 años, presente complicaciones avanzadas micro o macrovasculares en el momento del diagnóstico o padezca alguna patología asociada que haga aconsejable evitar las hipoglucemias. En pacientes mayores de 70 años con una capacidad funcional y cognitiva intacta y buena expectativa de vida se deben tener los mismos objetivos que en pacientes jóvenes (HbA1c < 7%)²⁷. Por el contrario en ancianos frágiles con deterioro cognitivo y funcional y múltiples co-morbilidades o con antecedentes de hipoglucemias, los objetivos pueden relajarse hasta cifras de HbA1c entre 8 y 8,5%⁸⁷.

Generalmente se admite que al pasar mas de 10 años de evolución de la DM2, aunque esta haya sido asintomática, el tratamiento en monoterapia suele ser insuficiente y la mayoría de los pacientes requerirá tratamiento combinado, asociando insulina o análogos de GLP1 a los tratamientos orales.

Después de haber iniciado el tratamiento, o si se han llevado a cabo cambios en el mismo, es necesario valorar aspectos, tales como el control metabólico, mediante la determinación de HbA1c y con perfiles de glucemia capilar (cuando estén indicados), la tolerancia a los cambios realizados y la evolución de las complicaciones y patologías asociadas.

En la actualidad disponemos de una serie de fármacos para el tratamiento de la diabetes, como son la metformina, sulfonilureas (glibenclamida, glicazida, glimepirida), glinidas (repaglinidas), tiazolidindionas (actualmente sólo la pioglitazona), inhibidores de las disacaridasas (acarbose), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) (sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina), agonistas del receptor del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (exenatide y liraglutide), e insulinas o sus análogos (glargina, detemir).

Algunas asociaciones han demostrado que son seguras y efectivas, otras no están recomendadas, y en otras la seguridad a largo plazo todavía no

es bien conocida. La elección del tratamiento va a depender de múltiples factores tales como la potencia para reducir la HbA1c, del riesgo de inducir hipoglucemias, del grado de control previo de la enfermedad, de la influencia en el peso corporal, del impacto preferente sobre la glucemia basal o prandial, de las complicaciones o patologías asociadas que presente el paciente, del riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco, de la tolerancia y del coste económico, así mismo el tratamiento farmacológico inicial variará en función del grado de control previo, la edad, la existencia de patologías asociadas y el



La obtención de un buen control metabólico puede evitar o retrasar la aparición de las diferentes complicaciones

uso concomitante de otros fármacos. A principios del 2012 la ADA y la EASD (*cuadro 7*) propusieron un algoritmo de tratamiento que incluye un primer escalón con metformina, y luego un segundo escalón en el que se incluyen la asociación de metformina con un segundo fármaco, para ello se dispone de diferentes opciones, que deben individualizarse en función de las características de cada paciente y que incluyen cualquier otro fármaco hipoglucemiante oral, agonistas del GLP1 o insulinas. Un tercer escalón incluirá el uso de 3 medicamentos en combinación⁸⁸.

Cuadro 6

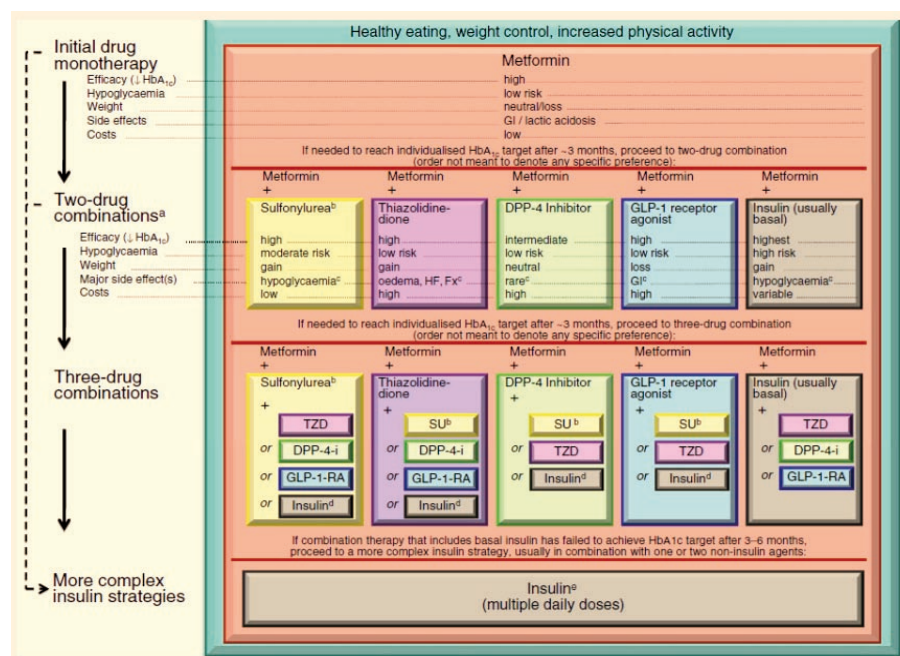
Stolerman & Florez (2009)
Genomics of type 2 diabetes mellitus: implications for the clinician

nature
REVIEWS
ENDOCRINOLOGY

Marker	Chromosome	Locus	Type of mutation	Function of gene	Risk allele	Odds ratio
rs10923931 ³⁸	1	NOTCH2	Intronic	Transmembrane receptor involved in the formation of the pancreas	T	1.13
rs7578597 ³⁸	2	THADA	Missense: Thr1187Ala	Expressed in thyroid adenomas; binds to PPARγ	T	1.15
rs4607103 ³⁸	3	ADAMTS9	38 kb upstream	Secreted metalloproteinase expressed in muscles and pancreas	C	1.09
rs4402960 ³¹	3	IGF2BP2	Intronic	Growth factor binding protein involved in pancreatic development	T	1.14
rs1801282 ⁴⁴	3	PPARG	Missense: Pro12Ala	Transcription factor involved in adipocyte development	C	1.19
rs10010131 ⁴³	4	WFS1	Intron-exon junction	Transmembrane protein of the endoplasmic reticulum	G	1.15
rs7754840 ⁴³	6	CDKAL1	Intronic	Islet glucose toxicity sensor; inhibits CDK5 activation	C	1.12
rs864745 ³⁵	7	JAZF1	Intronic	Transcriptional repressor associated with prostate cancer	T	1.10
rs13266634 ⁴³	8	SLC30A8	Missense: Arg325Trp	Zinc transporter involved in insulin storage and secretion	C	1.12
rs10811661 ⁴³	9	CDKN2A/B	125 kb upstream	Cyclin-dependent kinase inhibitor and tumor suppressor involved in islet development	T	1.20
rs12779790 ³⁸	10	CDC123-CAMK1D	Intergenic region	Cell-cycle regulator and protein kinase	G	1.11
rs7903146 ¹³	10	TCF7L2	Intronic	Transcription factor that regulates genes that encode proglucagon and insulin	T	1.37
rs1111875 ⁴³	10	HHEX	7.7 kb downstream	Transcription factor involved in pancreatic development	C	1.13
rs5219 ⁹	11	KCNJ11	Missense: Glu23Lys	Potassium channel that regulates insulin secretion	T	1.14
rs2237892 ³⁸	11	KCNQ1	Intronic	Pore-forming a subunit of potassium channel	C	1.42
rs1387153 ⁴⁴	11	MTNR1B	28.3 kb upstream	High-affinity, G-protein-coupled receptor for melatonin	T	1.15
rs7961581 ³⁸	12	TSPAN8-LGR5	Intronic	Cell-surface glycoprotein implicated in gastrointestinal tumors	C	1.09
rs8050136 ⁴³	16	FTO	Intronic	Function unknown; affects BMI in general population	A	1.17
rs757210 ⁴³	17	HNF1B	Intronic	Transcription factor involved in pancreatic development	A	1.12

*P < 5 × 10⁻⁸. Abbreviation: T2DM, type 2 diabetes mellitus.

Cuadro 7. Consenso de tratamiento ADA/EASD 2012.
Diabetología On-line february 2012.



El mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos de la DM2, ha causado que la enfermedad haya pasado de ser un proceso únicamente relacionado con el páncreas, a valorar la influencia de diferentes órganos y sistemas (hígado, músculo, riñón aparato digestivo, etc) en su origen y desarrollo, y esto ha dado pie al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento médico de la DM2 y de esta forma, en la actualidad contamos con nuevos medicamentos, próximos a salir al mercado tales como la Exenatida LAR que con pautas de administración semanal mejoraran el perfil de cumplimiento y tolerancia, así como mayor descenso de HbA1c en los pacientes diabéticos^{89,90}. El Degludec nuevo tipo de insulina cuya composición le permite tener una absorción subcutánea alargando su vida media y con menor variabilidad glucémica, lo que le permitirá ser usada sin horarios fijos y con mayor amplitud de márgenes⁹¹.

Como perspectivas de futuro se están estudiando fármacos con diferentes dianas; receptores GPR40 implicados en la regulación de la secreción de insulina, receptores GPR119 y GPR 120 relacionados con la secreción de GLP-1. Los activadores de la glucocinasa (GK) enzima presente en la célula pancreática y que juega un importante papel en la regulación de la secreción de insulina, los inhibidores SGLT-2 (Dapaglifozina) que actúan a nivel renal impidiendo la reabsorción de glucosa, agonistas de los receptores PPAR, que actúan a nivel hepático modificando diferentes proteínas⁹². Además de los tratamientos médicos, actualmente cobra especial relevancia el uso de la cirugía bariátrica en el control y curación

de la DM2⁹³. La cirugía bariátrica está indicada en los adultos con un IMC ≥ 35 kg/m² y DM2, especialmente si la diabetes o las co-morbilidades asociadas son difíciles de controlar con el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. Si bien es cierto que los pacientes que son sometidos a la cirugía bariátrica necesitan recibir apoyo y seguimiento médico durante toda la vida. En un reciente estudio se vió que después de un año de la cirugía, la mayoría de los pacientes no necesitaron fármacos para su diabetes y hasta el 95% de pacientes entraron en completa remisión durante el estudio que duró 24 meses⁹³. Aunque la cirugía bariátrica fue inicialmente concebida como tratamiento para perder peso, ahora está claro que el procedimiento es un enfoque excelente para el tratamiento de diabetes y de enfermedad metabólica.

Aunque estos estudios han mostrado el beneficio glucémico de la cirugía bariátrica en pacientes diabéticos, son todavía muy limitados y pequeños en número de participantes, de forma que actualmente no hay suficiente evidencia para recomendar la cirugía a pacientes con IMC mayor o igual de 35 kg/m² que estén fuera de un protocolo de investigación.

El futuro en el tratamiento de la DM2 se plantea amplio y con un largo recorrido en vista de las posibilidades del momento actual y de los nuevos fármacos que están por llegar, por lo que será interesante su seguimiento y ver cuáles de ellos serán los que tengan un mayor impacto sobre la mejoría, el control o la curación de la enfermedad.



Manuel Suárez-Tembra
msuarez@terra.es

Referencias Bibliográficas:

- World Health Organization. Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part1: Diagnosis and clasification of diabetes mellitus. Geneve: World Heath Organization; 1999.
- Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones; 2007.
- Documento 2005 de Consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. Avances en diabetología. 2005;21(Supl 1):1-49.
- Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2. Plan Nacional para el SNS del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Available at: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/e_06_06_Diabetes_tipo_2.pdf
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
- World Health Organization. Definition, Diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part1: Diagnosis and clasification of diabetes mellitus. Geneve: World Heath Organization; 1999.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.
- Matthaei S, Stumvoll M, Kellner M, et al. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev.* 2000;21:585-618.
- Hull RL, Westermarck GT, Westermarck P, et al. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3629-43.
- Poitout V, Robertson RP. Glucolipotoxicity: fuel excess and beta-cell dysfunction. *Endocr Rev.* 2007;29:351-66.
- Kahn SE. The importance of the beta-cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2000;108:2S-8S.
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104:787-94.
- Wanzhu J, Patti ME. Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Clin Sci.* 2009;116:99-111.
- Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care.* 2006;29:1866-71.
- Harding AH, Williams DE, Hennings SH, et al. Is the association between dietary fat intake and insulin resistance modified by physical activity? *Metabolism.* 2001;50:1186-92.
- Salmeron J, Hu FB, Manson JE. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1019-27.
- Chiasson JL. Prevention of Type 2 diabetes: fact or fiction? *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:3147-58.
- Yates T, Khunti K, Bull F, et al. The role of physical activity in the management of impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetologia.* 2007;50:1116-26.
- Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet.* 2005;336:1121-31.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, Haeflén TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005;365:1333-46.
- González Sarmiento E, Hinojosa Mena-Bernal MC, Inglada Galiana L. Diabetes mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia, formas de comienzo, manifestaciones clínicas, historia natural. *Medicine.* 2008;17:1091-101.
- Flórez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006;355:241-50.
- Cauchi S, Forguet P. TCF7L2: genetic defect and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2008;8:149-55.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003;52:1210-4.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 Diabetes (UKPDS 33). Original Text UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *The Lancet.* 1998;352:837-853.
- American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care.* 2012;35(S1):S11-S63.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes care* 2010;33(S1):S11-S61
- Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del Grupo de Trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes, 2009. *Av Diabetol.* 2009;25:449-54
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care.* 2009;32(suppl 1):S13-61.
- Continho M, Gerstein HC, Wang J, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diab Care.* 1999;22:233-40.
- Selvin E, Coresh J, Golden SH, Brancati FL, Folsom AR, Steffes MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1910-6.
- Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. (ACCORD Study) *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Cowie CC, Harris MI. Physical and metabolic characteristics of persons with Diabetes. En: *Diabetes in America.* 2nd ed. Chapter 7. Bethesda: National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995. p. 117-64.
- Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, et al. Predictors of death and vascular events in the elderly. *Stroke.* 2000;31:863-8.
- Deewania P. Hypertension and diabetes. *Arch Intern Med.* 2000;160:1585-94.
- Ferrannini E. Insulin resistance and blood pressure. En: Reaven GM, Laws A, editors. *Insulin resistance. The metabolic syndrome X.* Totowa: Humana Press; 1999. p. 281-308.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the Europe Society of Hypertension and the European society of Cardiology. *J Hypertens.* 2007;25:1105-87
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *JAMA.* 2003;289:2560-72
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diab Care* 2007;30:54-71.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J hypertens.* 2009;27:2121-58
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; from ACCORD study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85.
- Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, et al. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *BMJ.* 1989;299:1127-31.
- Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro-Cabezas M, Chapman MJ, Couture P. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Medicine.* 2006;259: 247-58.

46. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J*. 2005;150: 59-70.
47. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
48. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Alexander CM, Weiss TW, Gomes DR. How cost-effective is the treatment of dyslipidemia in patients with diabetes but without cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2001;24:45-50.
49. Taylor DC, Pandya A, Thompson D, Chu P, Graff J, Shepherd J, et al. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the Treating to New Targets study. *Eur J Health Econ*. 2009;10:255-66.
50. Varughese GI, Tomson J, Lip GYH. Type 2 diabetes mellitus: a cardiovascular perspective. *Int J Clin Pract*. 2005;59:798-816.
51. ESC/EAS guidelines for the Management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 2011;217S:S1-S44
52. World Health Organization. WHO definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Definition, diagnosis and classification of diabetes. *WHO Bull*. 199;1-59.
53. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. (www.idf.org).
54. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. Scientific Statement. *Cardiol Rev*. 2005;13:322-7.
55. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
56. Pincock, S. Paul Zimmet: fighting the 'diabesity' pandemic. *Lancet* 2006;368, 1643.
57. Chan JM, Stamper MJ, Ribb EB, et al. Obesity, fat distribution and fat gain as risk factors for clinical diabetes in man. *Diab Care*. 1994;17:61-9.
58. Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Zimmet P, et al. Primary prevention of diabetes mellitus. En: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, ed. *International textbook of diabetes mellitus*. 2nd ed. Chichester: Wiley; 1997. p.1799-827.
59. Sigal RJ, Kenny GP, Koivisto VA. Exercise and diabetes mellitus. En: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of diabetes* 1. 3th ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 1-19.
60. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women. *JAMA*. 2003;289:323-30.
61. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81-106.
62. Dehghan A, Kardys I, De Maat MP, Uitterlinden AG, Sijbrands EJ, Bootsma AH, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*. 2007;56:872-8.
63. Dehghan A, Van Hoek M, Sijbrands EJ, Stijnen T, Hofman A, Witteman JCM. Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors. *Diabetes Care*. 2007;30:2695-9.
64. Thorand B, Baumert J, Kolb H, Meisinger C, Chambless L, Koenig W, et al. Sex differences in the prediction of type 2 diabetes by inflammatory markers: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Diabetes Care*. 2007;30:854-60.
65. Mullenix PS, Steele SR, Martin MJ, Starnes BW, Andersen CA. C-reactive protein level and traditional vascular risk factors in the prediction of carotid stenosis. *Arch Surg*. 2007;142:1066-71.
66. Godtsland IF, Elkeles RS, Feher MD, Nugara F, Rubens MB, Richmond W, et al. PREDICT Study Group. Coronary calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in type 2 diabetes: the Prospective Evaluation of Diabetic Ischaemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT) Study. *Diabet Med*. 2006;23:1192-200.
67. Genetics of type 2 diabetes Barroso I. *Diabet Med*. 2005 May;22(5):517-35.
68. Newman B, Selby JV, King MC, et al. Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia*. 1987;30:763-8.
69. Weir GC, Leahy JL. Pathogenesis of non-insulin-dependant (type II) diabetes mellitus. En: Kahn CR, Weir GC, Pennsylvania, eds. *Joslin's diabetes mellitus*. 13th ed. Malvern: Lea and Febiger; 1994.
70. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, et al. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 1990;113:909-15
71. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 2007;8(9):657-62.
72. Weedon MN.: The importance of TCF7L2. *Diabet Med* 2007; 24: 1062– 1066.
73. Hitman GA, Sudagani J. Searching for genes in diabetes and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract Suppl* 2004;143:3-8.
74. Vaxillaire M, Dina C, Lobbens S, Dechaume A, et al. Effect of common polymorphisms in the HNF4 alpha promoter on susceptibility to type 2 diabetes in the French Caucasian population. *Diabetologia* 2005;48:440-4.
75. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006;38(3):320-3.
76. Weissglas-Volkov D, Huertas-Vazquez A, Suviolahti E, Lee J, et al. Common hepatic nuclear factor-4alpha variants are associated with high serum lipid levels and the metabolic syndrome. *Diabetes* 2006;55(7):1970-7.
77. Kazuki Yasuda et al. Variants in KCNQ1 are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 2008 ;40:1092-1097
78. Dupuis Joséé. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk *Nature Genetics* 2010;42:105-113.
79. Kilpeläinen TO et al. Genetic variation near IRS1 associated with reduced adiposity and impaired metabolic profile. *Nature Genetics* 2011;43(8):753-760
80. Li H et al. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96551 East and South Asians. *Diabetologia* 2012;55:981-995.
81. Florez JC. Newly identified loci highlight β -cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*. 2008;51(7):1100–1110.
82. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008;32(Suppl.1):S1-201.
83. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2. GEDAPS 2009. Available at: <http://www.redgedaps.org>
84. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44318/44318.pdf>
85. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
86. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al., for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.5.
87. European Diabetes Working Party for Older People 2011. Clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive Summary: A report of the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP). Revision group on clinical practice guidelines for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2011;37:527-538.
88. Consenso de tratamiento ADA (American Diabetes Association) /EASD (European Association for the study of Diabetes) 2012. *Diabetologia*. On-line february 2012.
89. Blevins T, et al. DURATION 5 study Group. *J Clin Endocr Metab* 2011;1-10
90. Buse JB et al. How does Exenatide LAR (2 mg/week) compare with high-dose liraglutide (1.8 mg daily) EASD meeting. September 2011: abstract 75.
91. Wang F, Surr J, Kaur M. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy* 2012;5:191-20.
92. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011;378:182-197.
93. G Mingrone, S Panunzi, A De Gaetano, C Guidone, A Iaconelli, L Leccesi, G Nanni, A Pomp, M Castagneto, G Ghirlanda, F Rubino. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2012; 366:1577-1585.



Derivados de **Tacrina** contra la enfermedad de **Alzheimer**

Alejandro Romero,^{a,*} Ramón Cacabelos,^b y José Marco-Contelles^c

^aDepartamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid.

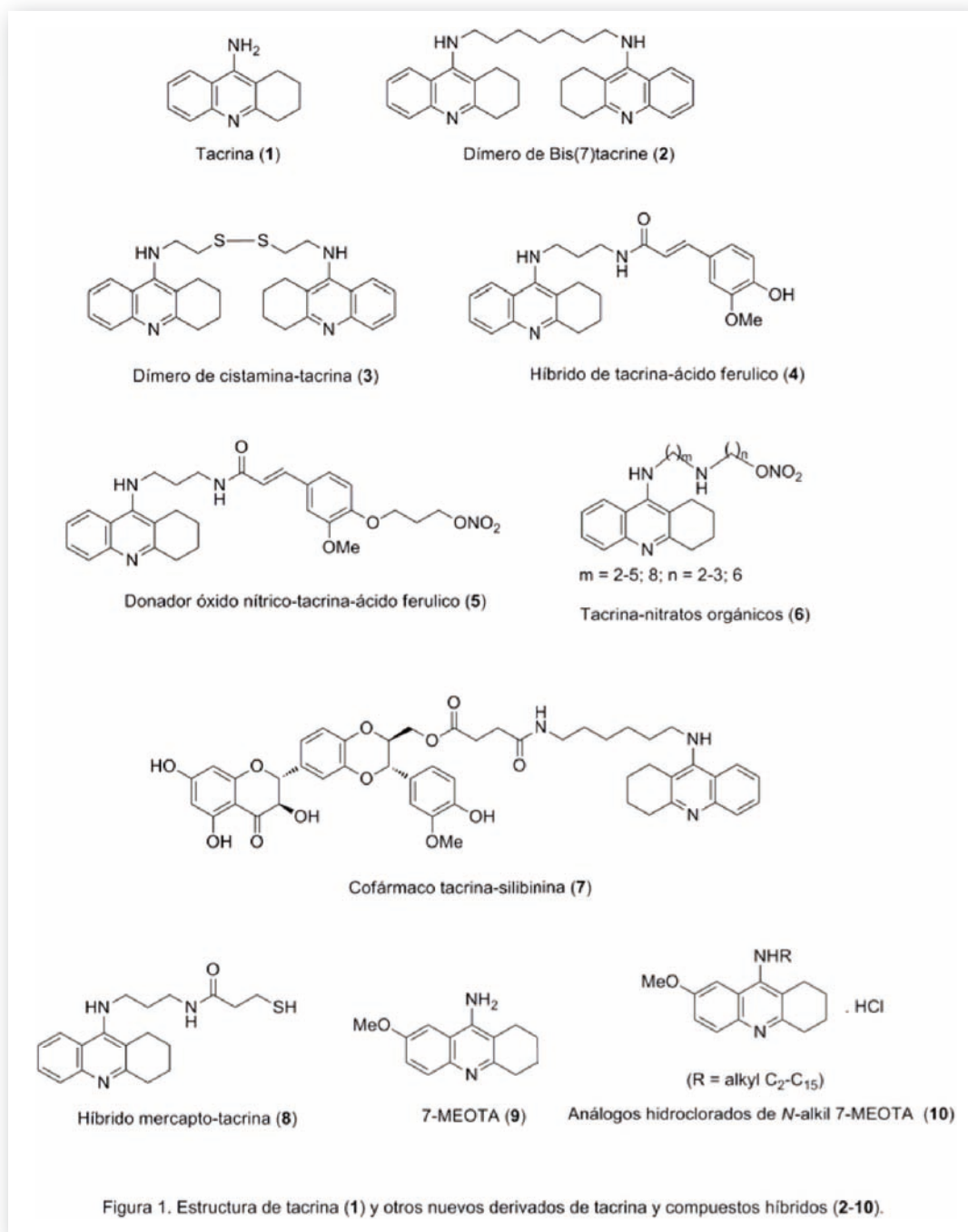
^bInstituto para enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, Centro de Investigación Biomedica EuroEspes, Bergondo, 15165-Coruña.

^cLaboratorio de Química Médica, Instituto de Química Orgánica General (CSIC); Juan de la Cierva, 3; 28006-Madrid.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia y un trastorno neurodegenerativo multifactorial que se caracteriza fundamentalmente por una pérdida progresiva y devastadora de las capacidades cognitivas. Su incidencia se incrementa con la edad, estimándose que afecta a 37 millones de personas en todo el mundo, y a un 6% de personas mayores de 65 años de edad.¹ A pesar de los numerosos esfuerzos llevados a cabo por grupos de investigación repartidos por todo el mundo, a día de hoy la enfermedad todavía es incurable². Su etiología continúa

siendo desconocida, aunque se ha apuntado a distintos factores de riesgo asociados con la enfermedad, tales como son la edad, el historial familiar, depresión, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, fibrilación atrial y la baja actividad física y cognitiva³.

La elucidación y caracterización de la patofisiología de la EA sugiere una amplia diversidad de dianas terapéuticas para el diseño de agentes capaces de curar la enfermedad. Al menos, estos agentes deberían no solo ser capaces de alterar el curso de la enfermedad, sino también poner freno al déficit cognitivo que sufren los pacientes⁴. ➤



El cerebro de un paciente con EA se caracteriza por presentar placas seniles, depósitos del péptido β -amiloide ($A\beta$), y los ovillos neurofibrilares, pérdida de sinapsis y todo ello agravado por un marcado estrés oxidativo. Sin embargo, la pérdida de memoria sufrida por los pacientes de Alzheimer está relacionada directamente con una profunda disfunción del sistema colinérgico, así como también de otros sistemas de neurotransmisión, como el glutamatérgico y el serotoninérgico⁵.

La *hipótesis colinérgica* de la EA, la más antigua de las hipótesis de la EA que se ha evidenciado en la literatura⁶, propone que la disfunción del sistema colinérgico, principalmente el descenso de los niveles del neurotransmisor acetilcolina

(ACh) (alteración en el receptor colinérgico), induce déficits de memoria y cognición asociados con la EA, por lo que una recuperación o restauración del sistema colinérgico sería clínicamente beneficioso para impedir el progreso de la enfermedad. La ACh se puede degradar por acción de dos tipos de colinesterasas, la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE), aunque en la terapia de la EA cobran mayor importancia aquellos fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHe), capaces de incrementar los niveles de ACh en las sinapsis colinérgicas⁷. En la actualidad, los únicos dos tipos de fármacos disponibles para el tratamiento de la EA son los IACHe (para un Alzheimer de perfil suave-moderado) y la memantina (para

un tipo de Alzheimer de moderado a severo), que actúa como antagonista de los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA). De ellos, tacrina, donepecilo, rivastigmina y galantamina, son IAChE. En conjunto, estos fármacos actúan impidiendo la rotura de ACh a través de la inhibición del enzima AChE, promoviendo un incremento de acetilcolina en las vesículas sinápticas⁸. Desafortunadamente, en lugar de ralentizar o prevenir el proceso neurodegenerativo, los IAChE solo posibilitan un tratamiento paliativo⁹.

Este mecanismo de acción se deriva de una vieja y obsoleta estrategia en cuanto al diseño de fármacos, basada en el paradigma “una molécula una diana”. Esto es válido para muchos fármacos para el tratamiento de enfermedades cuya actuación terapéutica se reduce a una sola diana terapéutica. Sin embargo, este tipo de fármacos capaces de modular una única diana son clínicamente ineficaces a la hora de tratar enfermedades multifactoriales como la EA. El paradigma actual de actuación se basa en el concepto “molécula-multidiana”, y en la literatura podemos encontrar como esta nueva estrategia se ha ido aplicando a la neurodegeneración¹⁰. El diseño básico para el desarrollo de una estrategia multidiana consistiría en la combinación de dos, o más, grupos farmacóforos distintos, relacionados con diferentes fármacos, en la misma estructura, o bien en moléculas híbridas. En principio cada farmacóforo debería interactuar sobre su lugar específico en la diana terapéutica y, consecuentemente, producir múltiples respuestas farmacológicas, ralentizando o bloqueando el proceso neurodegenerativo. Así, un abordaje interesante sería entonces la modificación de IAChE conocidos para dotarles de actividades neuroprotectoras adicionales manteniendo la propiedad de continuar inhibiendo la AChE¹¹.

En este complejo escenario, tacrina (1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinamina) (*1*, *Figura 1*), el más potente y efectivo IAChE¹², fue aprobado por la FDA en septiembre de 1993, aunque su utilización se vio limitada debido a que causaba una elevación de las transaminasas en el 50% de los

casos, con incrementos significativos en el 25% de los mismos. El 90% de la toxicidad evidenciada ocurría en las primeras 12 semanas de tratamiento¹³. Posteriormente, sus efectos hepatotóxicos se relacionaron con la formación de derivados

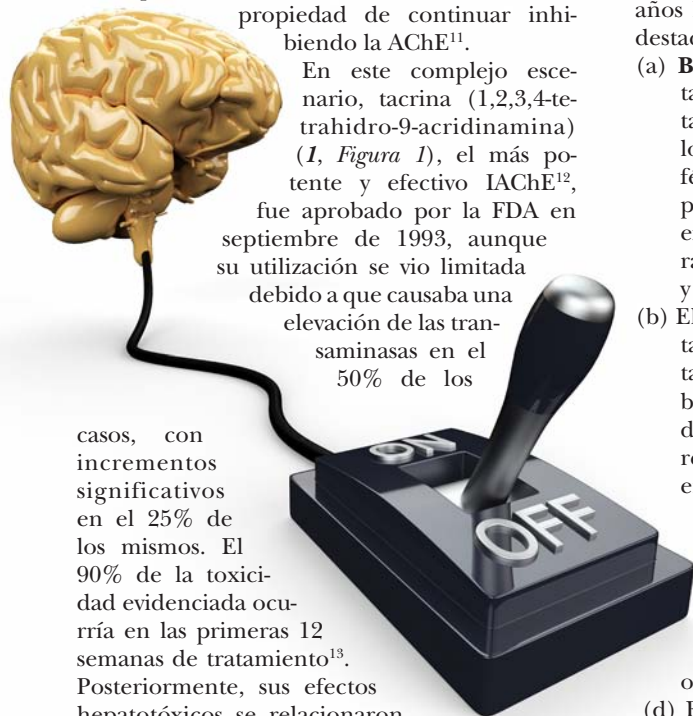
hidroxilados, una vez metabolizado el fármaco por los enzimas microsomales del citocromo P450¹⁴. De cualquier forma, rara vez se ha asociado a tacrina con un fallo hepático severo y muerte. Estas son las razones por las que tacrina no es considerada una buena molécula para tratar la EA. Sin embargo, y a pesar del hecho de que actualmente se sigan desarrollando nuevos IAChE, y derivados de tacrina en particular, los programas de las agencias financiadoras consideran el desarrollo de estas moléculas como poco relevante desde el punto de vista de la química médica.

En la actualidad, los únicos dos tipos de fármacos disponibles para el tratamiento de la EA son los IAChE y la memantina

En base a esto, podemos afirmar que estamos ante un fármaco de elevada potencia y por tanto con un amplio recorrido, susceptible de ser modificado adaptando el paradigma “molécula multidiana” y sintetizando nuevos híbridos que mantengan la excelente capacidad de inhibir AChE, con otras propiedades farmacológicas, uniendo, por ejemplo, covalentemente tacrina a otras estructuras farmacológicamente activas.

En este contexto, y con estos pre-supuestos, el objetivo que nos hemos propuesto distintos grupos de investigación, tanto nacionales como internacionales, es modificar o hibridar la molécula de tacrina para que, manteniendo sus propiedades colinérgicas, no tenga efectos hepatotóxicos, y que a su vez presente otras propiedades farmacológicas que la hagan en un futuro volver a ser potencialmente candidata para remediar la EA. Fruto de estas investigaciones, en los últimos 15 años han surgido nuevos derivados de tacrina, destacando entre ellos:

- (a) **Bis(7)tacrina 2** (*Figura 1*)¹⁵, un dímero de tacrina que es 1000 veces más potente que tacrina para inhibir AChE, siendo uno de los puntos de unión al enzima el sitio periférico, lo que impediría la agregación del péptido Aβ¹⁶. Cabe destacar también sus efectos neuroprotectores a través de su interacción con β-secretasa y receptores GABA y NMDA¹⁷.
- (b) El dímero **cistamina-tacrina 3** (*Figura 1*) destacó por su baja toxicidad respecto a bis(7) tacrina, manteniendo la capacidad de inhibir AChE y BuChE, siendo capaz igualmente de prevenir la agregación del péptido Aβ y reducir el daño oxidativo causado por H₂O₂ en células neuronales SH-SY5Y¹⁸.
- (c) El híbrido **ácido ferúlico-tacrina 4** (*Figura 1*), es un potente IAChE, que interacciona en el sitio periférico del enzima,¹⁹ y con capacidad antioxidante, estando dotado de una elevada capacidad para reducir las especies reactivas de oxígeno.
- (d) El híbrido **ácido ferúlico-tacrina**, donador de óxido nítrico (**NO**) **5** (*Figura 1*) es un





inhibidor equipotente de AChE y BuChE,²⁰ siendo cinco y dos veces más activo que el producto **4** (Figura 1), respectivamente, y menos tóxico que tacrina. En ensayos de comportamiento, el compuesto **5** mostró un mejor perfil cognitivo que tacrina en el test de la escopolamina, confirmando la importancia del grupo donante de NO en la EA.

- (e) Las moléculas no tóxicas **tacrina-nitratos orgánicos** (**6**, Figura 1)²¹.
- (f) El co-fármaco **tacrina-silibinina** **7** (Figura 1) mostró una elevada inhibición sobre AChE y BuChE, efectos neuroprotectores y carencia de hepatotoxicidad, tanto *in vitro* como *in vivo*. Conserva los mismos efectos procognitivos que tacrina, siendo superior a la mezcla de tacrina y silibinina en todos los efectos descritos²².
- (g) El híbrido **mercapto-tacrina** **8**²³ (Figura 1) se caracteriza por inhibir AChE, intensifica la potenciación a largo plazo, posee actividad neuroprotectora y menor hepatotoxicidad que tacrina, por lo que sería un buen candidato para seguir profundizando en sus mecanismos de acción de cara a su desarrollo como nuevos fármacos para combatir la EA.

Particularmente interesantes entre todos los derivados de tacrina estudiados es el caso de **7-MEOTA** (9 amino-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroacridina) (**9**, Figura 1), el primer fármaco colinérgico sintetizado de procedencia checa²⁴, potente inhibidor de AChE central y que carece de los efectos secundarios manifestados por tacrina.^{14, 25, 26} Estudios de administración única revelaron que la 7-MEOTA fue bien tolerada, por lo que el objetivo actual sobre esta molécula es centrar los esfuerzos en mejorar su perfil farmacológico²⁷. En conexión con los resultados obtenidos con **7-MEOTA**,^{28, 29} se sintetizaron 14 nuevos análogos, como hidroclouros, de N-alquil-7-MEOTA (**10**, Figura 1) mostrando capacidad inhibitoria *in vitro* sobre AChE y BuChE, en un rango micromolar siendo además menos tóxicos que tacrina²⁹.

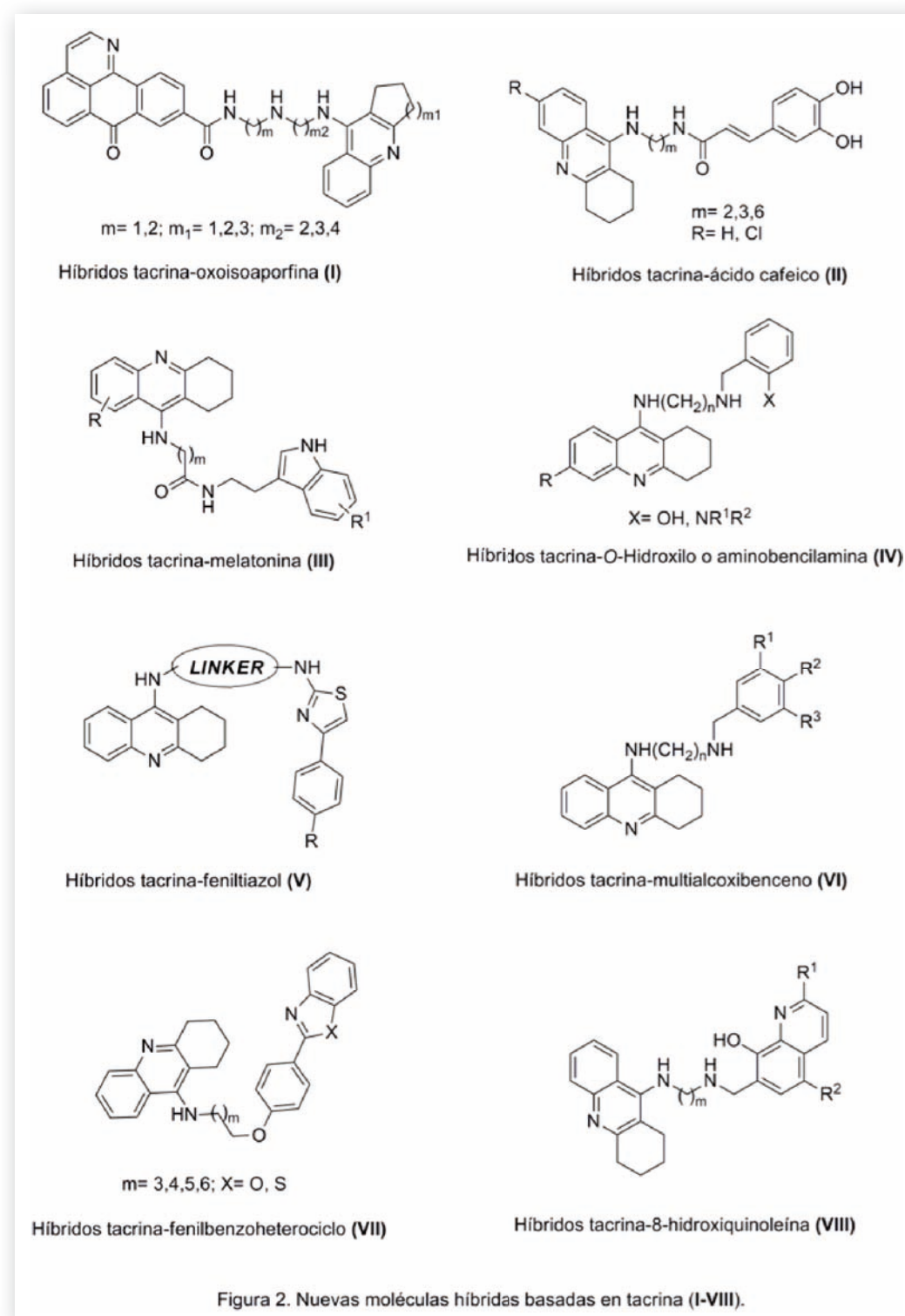


Estos resultados nos han servido para el diseño de nuevos compuestos cada vez con mejor perfil anticolinesterásico, y propiedades neuroprotectoras

En los últimos cinco años se han intensificado los esfuerzos en la búsqueda de nuevos compuestos derivados multipotentes de tacrina para combatir la EA. Así, fruto de ese trabajo, se han sintetizado una nueva serie de moléculas multidiana cuyas principales propiedades detallamos a continuación:

- (a) Híbridos **tacrina-oxoisoaporfina** (**I**, Figura 2)³⁰ con una elevada capacidad de inhibir la AChE, en un rango nanomolar, en general, y de inhibir la autoagregación del péptido Aβ.

- (b) Híbridos **tacrina-ácido cafeico** (**II**, Figura 2)³¹, todos ellos con una capacidad antioxidante superior al ácido cafeico, elevada selectividad para inhibir AChE y BuChE, aunque esta última en menor medida. Uno de los compuestos **II** inhibe la agregación del Aβ₁₋₄₂ y posee potentes efectos neuroprotectores frente a H₂O₂ y glutamato en células de hipocampo HT22.
- (c) Empleando la misma estrategia multidiana se sintetizaron como agentes multifuncionales para la EA los híbridos **tacrina-melatonina** (**III**, Figura 2), potentes inhibidores de AChE, con valores de CI₅₀ dentro de un rango subnanomolar, que atraviesan la barrera hematoencefálica usando un modelo de barrera artificial (PAMPA-BHE) y destacan por sus características neuroprotectoras, protegiendo a células de neuroblastoma humano SH-SY5Y de estímulos estresantes como la exposición a rotenona y al fragmento Aβ₂₅₋₃₅³².
- (d) Otro ejemplo, siguiendo esta misma estrategia, son los híbridos, potenciales quelantes de biometales, **tacrina-orto-hidroxilo (o amino)bencilamina** (**IV**, Figura 2)³³. El compuesto **IV** podría ser un potencial candidato para combatir la EA, ya que posee un buen perfil antioxidante (1.22 eq. Trolox), inhibe la AChE mejor que tacrina (CI₅₀: 0.55 nM vs 109 nM, respectivamente), y es capaz de inhibir la agregación del péptido Aβ.
- (e) En esta línea, otros híbridos prometedores son los derivados de **tacrina-feniltiazol** (**V**, Figura 2)³⁴, que no solo han destacado por su capacidad de inhibir AChE y BuChE, sino también por prevenir la sobrecarga de calcio en cultivos primarios de neuronas corticales e inhibir la agregación del fragmento Aβ₁₋₄₂.
- (f) Interesante mencionar también una nueva serie de híbridos **tacrina-multialcoxibenceno** (**VI**, Figura 2)³⁵, potentes inhibidores de AChE y BuChE, con valores de CI₅₀ en rangos nanomolares, y de la agregación del fragmento Aβ, mucho más que el compuesto de referencia, curcumina.
- (g) Los híbridos **tacrina-fenilbenzoheterociclo** (**VII**, Figura 2)³⁶ otra nueva serie de moléculas evaluadas siguiendo esta misma estrategia multifuncional y multipotente. En concreto el compuesto **VII** mostró ser el más potente inhibidor de AChE de la serie



(CI_{50} : 0.017 μM). De manera similar a la curcumina, inhibe la agregación del fragmento A β (51.8% vs 52.1% a 20 μM).

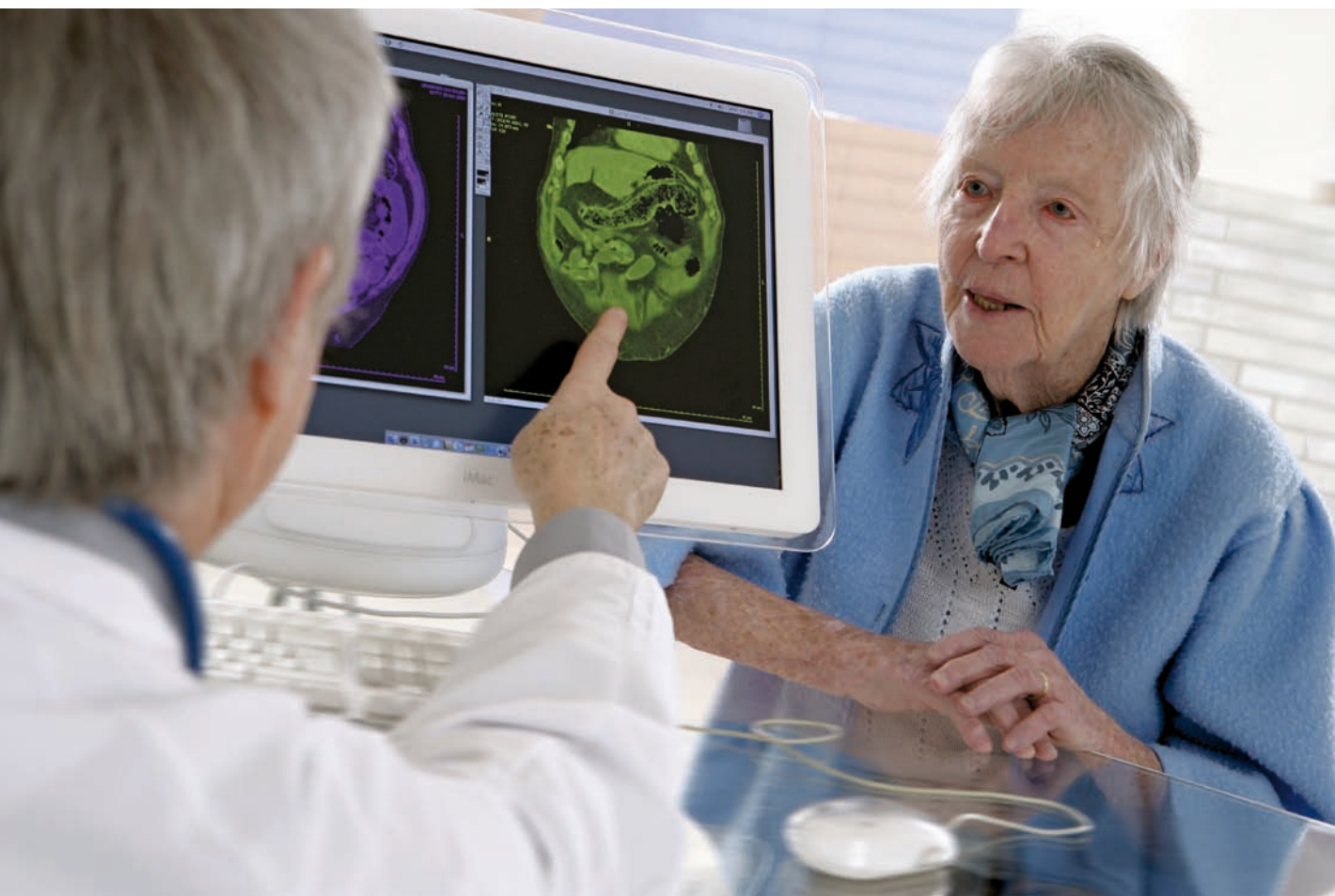
- (h) Finalmente y no menos interesantes son los híbridos **tacrina-8-hidroxiquinoleína (VIII)**, Figura 2),³⁷ que inhiben AChE y BuChE humanas en rangos nano y subnanomolares, siendo por tanto más potentes que tacrina, y capaces de inhibir también la agregación del fragmento A β ; poseen un mejor perfil

antioxidante que la molécula de referencia, el trolox (parte activa de la Vitamina E), previenen el daño oxidativo a nivel mitocondrial frente a radicales libres y selectivamente son capaces de quelar Cu^{2+} . Atraviesan la barrera hematoencefálica de acuerdo al modelo de permeabilidad de membrana (PAMPA-BHE) y son no tóxicos. En este contexto, nuestro grupo de investigación ha realizado novedosas y originales aportacio-

nes de acuerdo con la estrategia terapéutica “molécula multidianas”, que nos han permitido identificar análogos de tacrina, como inhibidores de las colinesterasas no tóxicos para el potencial tratamiento terapéutico de la EA.

Con este objetivo se han sintetizado nuevos derivados de 1,8-naftiridina³⁸ con un mejor perfil inhibidor de AChE y BuChE que tacrina e interesantes propiedades neuroprotectoras frente a agentes inductores de estrés oxidativo, además de proteger en células humanas SH-SY5Y frente a la toxicidad inducida por el péptido A β ₁₋₄₂ y

evitar la hiperfosforilación de la proteína Tau. Estos resultados nos han servido para el diseño de nuevos compuestos cada vez con mejor perfil anticolinesterásico, y propiedades neuroprotectoras frente a una amplia variedad de estímulos tóxicos. Comparadas con tacrina, mostraron menor hepatotoxicidad, evidenciando una completa ausencia de toxicidad, incluso a la concentración más alta ensayada (300 μ M), lo que en su conjunto permitirían proponerlas como potenciales moléculas para ralentizar el proceso neurodegenerativo de la EA.³⁹⁻⁴²



Conclusiones

El diseño de nuevos hetero/homodímeros y/o híbridos de tacrina, teniendo en cuenta el paradigma “molécula multidianas”, ha generado nuevos compuestos que no solo tienen como diana biológica inhibir las ChEs, sino un amplio número de dianas patológicas para el tratamiento de la EA.

A pesar de que la tendencia actual en el abordaje de esta enfermedad multifactorial se centra fundamentalmente en la inmunización frente a la deposición del péptido A β en las placas seniles, en la síntesis de agentes antifosforilantes para evitar la formación de ovillos neurofibrilares, e inhibidores de la γ - y β -secretasa, los repetidos fracasos de los nuevos fármacos diseñados de acuerdo con esas dianas, en avanzadas fases clínicas, nos deberían llevar a ser más prudentes a la hora de seleccionar o priorizar estrategias terapéuticas, huyendo de cualquier dogmatismo o ideas preconcebidas.

Nosotros nos hemos posicionado, clara y definidamente, en contra, de la ortodoxia más poderosa y dominante, en *hacer valer lo que funciona, mejorándolo*. Esto nos ha dado ya más de un quebradero de cabeza, y bastante indiferencia, incompreensión, cuando no rechazo por las mentes más autorizadas y sabias del entorno científico patrio e internacional.

A estos les preguntamos, pero ¿cuál es la alternativa? ¿dónde está la solución...?, y mientras, sin complejos, seguimos diseñando inhibidores multipotentes de las colinesterasas, no selectivos, mejor si inhiben más poderosamente BuChE, basados en tacrina, a ser posible, y no tóxicos. ■



Alejandro Romero

aromero@vet.ucm.es



ebiotec

www.ebiotec.com

Complemento Alimenticio

AtreMorine®

NUTRACÉUTICO


Un Mundo con

Normalidad de Movimientos



Referencias Bibliográficas:

1. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ* 2009; 338:b158.
2. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377:1019-31.
3. Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol* 2008; 448:213-357.
4. Rafii MS, Aisen PS. Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. *BMC Med* 2009;7:7.
5. Toledano-Gasca A. Hypotheses concerning the aetiology of Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21 (Suppl 1):17-25.
6. Gualtieri F, Dei S, Manetti D, Romanelli MN, Scapecchi S, Teodori E. The medicinal chemistry of Alzheimer's and Alzheimer-like diseases with emphasis on the cholinergic hypothesis. *Farmaco* 1995;50:489-503.
7. Gura T. Hope in Alzheimer's fight emerges from unexpected places. *Nat Med* 2008; 14: 894.
8. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005593.
9. Terry AV Jr, Buccafusco JJ. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:821-7.
10. Cavalli A, Bolognesi ML, Minarini A, et al. Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. *J Med Chem* 2008; 51: 347-72.
11. Bolognesi ML, Minarini A, Rosini M, Tumiatti V, Melchiorre C. From dual binding site acetylcholinesterase inhibitors to multi-target-directed ligands (MTDLs): a step forward in the treatment of Alzheimer's disease. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8: 960-7.
12. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *Jama* 1994;271:985-91.
13. Gracon SI, Knapp MJ, Berghoff WG, et al. Safety of tacrine: clinical trials, treatment IND, and postmarketing experience. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:93-101.
14. Patocka J, Jun D, Kuca K. Possible role of hydroxylated metabolites of tacrine in drug toxicity and therapy of Alzheimer's disease. *Curr Drug Metab* 2008;9:332-5.
15. Pang YP, Quiram P, Jelacic T, Hong F, Brimijoin S. Highly potent, selective, and low cost bis-tetrahydroaminacrine inhibitors of acetylcholinesterase. Steps toward novel drugs for treating Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 1996;271:23646-9.
16. Inestrosa NC, Alvarez A, Pérez CA, et al. Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid-beta-peptides into Alzheimer's fibrils: possible role of the peripheral site of the enzyme. *Neuron* 1996;16:881-91.
17. Fang JH, Wang XH, Xu ZR, Jiang FG. Neuroprotective effects of bis(7)-tacrine against glutamate-induced retinal ganglion cells damage. *BMC Neurosci* 2010;11:31.
18. Minarini A, Milelli A, Tumiatti V, et al. Cystamine-tacrine dimer: a new multi-target-directed ligand as potential therapeutic agent for Alzheimer's disease treatment. *Neuropharmacology* 2012;62:997-1003.
19. Fang L, Kraus B, Lehmann J, Heilmann J, Zhang Y, Decker M. Design and synthesis of tacrine-ferulic acid hybrids as multi-potent anti-Alzheimer drug candidates. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:2905-9.
20. Chen Y, Sun J, Fang L, et al. Tacrine-ferulic acid-nitric oxide (NO) donor trihybrids as potent, multifunctional acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. *J Med Chem* 2012;55:4309-21.
21. Fang L, Appenroth D, Decker M, et al. Synthesis and biological evaluation of NO-donor-tacrine hybrids as hepatoprotective anti-Alzheimer drug candidates. *J Med Chem* 2008;51:713-6.
22. Chen X, Zenger K, Lupp A, et al. Tacrine-silibinin codrug shows neuro- and hepatoprotective effects in vitro and pro-cognitive and hepatoprotective effects in vivo. *J Med Chem* 2012;55:5231-42.
23. Wang Y, Guan XL, Wu PF, et al. Multifunctional mercapto-tacrine derivatives for treatment of age-related neurodegenerative diseases. *J Med Chem* 2012;55:3588-92.
24. Patocka J. Anticholinesterase activity of 9-amino-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridine and some derivatives and analogues. *Sbornik Ved Prac. VLVDU Hradec Kralove* 1986;102:123-140.
25. Marx JL. Alzheimer's drug trial put on hold. *Science* 1987;238:1041-2.
26. Ames DJ, Bhathal PS, Davies BM, Fraser JR. Hepatotoxicity of tetrahydroaminoacridine. *Lancet* 1988;1:887.
27. Filip V, Vachek J, Albrecht V, et al. Pharmacokinetics and tolerance of 7-methoxytacrine following the single dose administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991;29:431-6.
28. Musilek K, Holas O, Kuca K, et al. Novel series of bispyridinium compounds bearing a (Z)-but-2-ene linker--synthesis and evaluation of their reactivation activity against tabun and paraoxon-inhibited acetylcholinesterase. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:3172-6.
29. Korabecny J, Musilek K, Holas O, et al. Synthesis and in vitro evaluation of N-alkyl-7-methoxytacrine hydrochlorides as potential cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Bioorg Med Chem Lett* 2010;20:6093-5.
30. Tang H, Zhao LZ, Zhao HT, et al. Hybrids of oxoisoporphine-tacrine congeners: novel acetylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced beta-amyloid aggregation inhibitors. *Eur J Med Chem* 2011;46:4970-9.
31. Chao X, He X, Yang Y, et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel tacrine-caffeic acid hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22:6498-502.
32. Fernández-Bachiller MI, Pérez C, Campillo NE, et al. Tacrine-melatonin hybrids as multifunctional agents for Alzheimer's disease, with cholinergic, antioxidant, and neuroprotective properties. *ChemMedChem* 2009;4:828-41.
33. Mao F, Huang L, Luo Z, et al. O-Hydroxyl- or o-amino benzylamine-tacrine hybrids: multifunctional biometal chelators, antioxidants, and inhibitors of cholinesterase activity and amyloid-beta aggregation. *Bioorg Med Chem* 2012;20:5884-92.
34. Wang Y, Wang F, Yu JP, et al. Novel multipotent phenylthiazole-tacrine hybrids for the inhibition of cholinesterase activity, beta-amyloid aggregation and Ca(2+) overload. *Bioorg Med Chem* 2012;20:6513-22.
35. Luo W, Li YP, He Y, et al. Design, synthesis and evaluation of novel tacrine-multialkoxybenzene hybrids as dual inhibitors for cholinesterases and amyloid beta aggregation. *Bioorg Med Chem* 2011;19:763-70.
36. Huang L, Su T, Shan W, et al. Inhibition of cholinesterase activity and amyloid aggregation by berberine-phenyl-benzoheterocyclic and tacrine-phenyl-benzoheterocyclic hybrids. *Bioorg Med Chem* 2012;20:3038-48.
37. Fernández-Bachiller MI, Pérez C, González-Muñoz GC, et al. Novel tacrine-8-hydroxyquinoline hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, with neuroprotective, cholinergic, antioxidant, and copper-complexing properties. *J Med Chem* 2010;53:4927-37.
38. de Los Ríos C, Egea J, Marco-Contelles J, et al. Synthesis, inhibitory activity of cholinesterases, and neuroprotective profile of novel 1,8-naphthyridine derivatives. *J Med Chem* 2010;53:5129-43.
39. Samadi A, Marco-Contelles J, Soriano E, et al. Multipotent drugs with cholinergic and neuroprotective properties for the treatment of Alzheimer and neuronal vascular diseases. I. Synthesis, biological assessment, and molecular modeling of simple and readily available 2-aminopyridine-, and 2-chloropyridine-3,5-dicarbonitriles. *Bioorg Med Chem* 2010;18: 5861-72.
40. Samadi A, Valderas C, de los Ríos C, et al. Cholinergic and neuroprotective drugs for the treatment of Alzheimer and neuronal vascular diseases. II. Synthesis, biological assessment, and molecular modelling of new tacrine analogues from highly substituted 2-aminopyridine-3-carbonitriles. *Bioorg Med Chem* 2011;19:122-33.
41. Silva D, Chioua M, Samadi A, et al. Synthesis and pharmacological assessment of diversely substituted pyrazolo[3,4-b]quinoline, and benzo[b]pyrazolo[4,3-g][1,8]naphthyridine derivatives. *Eur J Med Chem* 2011;46:4676-81.
42. Maalej E, Chabchoub F, Oset-Gasque MJ, et al. Synthesis, biological assessment, and molecular modeling of racemic 7-aryl-9,10,11,12-tetrahydro-7H-benzo[7,8]chromeno[2,3-b]quinolin-8-amines as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* 2012;54:750-63.



Influencia del genotipo APOE sobre la actividad cerebral en la enfermedad de Alzheimer

Leonides Canuet¹, Ivan Tellado¹, Veronica Couceiro¹, Carmen Fraile¹,
Lucía Fernández-Novoa¹, Ryouhei Ishii², Masatoshi Takeda², Ramón Cacabelos¹

¹ Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, Coruña, España
² Departamento de Psiquiatría, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japón

La apolipoproteína E epsilon 4 (APOE-4) está asociada con una predisposición genética a la enfermedad de Alzheimer (EA) y con anomalías en los ritmos corticales relacionadas con esta entidad. Sin embargo, no está claro si el genotipo APOE-4 está vinculado a un patrón específico de desintegración funcional del cerebro después del desarrollo de la enfermedad o durante sus diferentes etapas. Este estudio tuvo como objetivo identificar los patrones de actividad bioeléctrica cerebral y los

efectos del genotipo APOE en las oscilaciones corticales así como en la conectividad funcional en pacientes con EA. Se registró la actividad encefalográfica (EEG) en 125 pacientes con EA y 60 adultos mayores sanos que sirvieron de controles. Para el análisis de EEG cuantitativo y de conectividad funcional se aplicó el método eLORETA y sincronía de fase. Los pacientes con EA presentaron una disminución significativa de las oscilaciones alfa en regiones parieto-occipitales en comparación con los >

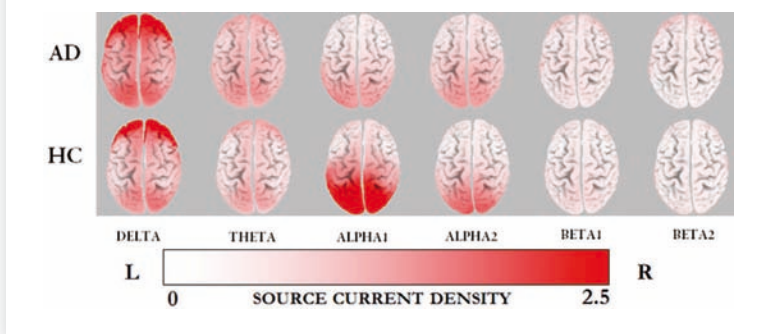
controles, y aquellos pacientes que portaban el alelo APOE-4 mostraron una disminución de la actividad alfa en la corteza parietal inferior y témporo-occipital izquierda en relación con los no portadores. Además, hubo un patrón de disminución de la conectividad en la banda alfa que involucr  la región temporal izquierda y parietal bilateral. Varias regiones cerebrales mostraron un aumento de conectividad en las frecuencias bajas, específicamente en la banda theta, intra e inter-hemisférica, donde las conexiones de los lóbulos temporales estaban particularmente comprometidas. Las áreas con conectividad anormal en la banda theta se correlacionaron con la puntuación en escalas cognitivas. En los pacientes con EA temprana, se encontró una disminución en la conectividad interhemisférica alfa en las regiones frontal y parieto-temporal relacionada con el genotipo APOE-4. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio demuestran que además de una disfunción cortical regional, como indica la

moria y otras alteraciones cognitivas¹. Los cambios patológicos en el cerebro, en particular, los agregados intracelulares de filamentos de proteína tau (ovillos neurofibrilares) y el depósito extracelular de péptidos beta amiloide (placas amiloides), constituyen el sello distintivo de la enfermedad². La búsqueda de biomarcadores o primeros signos biológicos de la EA ha revelado algunas alteraciones genéticas como factores de riesgo importantes para el desarrollo de la enfermedad, donde destaca la presencia del alelo épsilon 4 del gen de la apolipoproteína E (APOE-4)³⁻⁷. Además, los estudios de neuroimagen han proporcionado evidencia sustancial indicando que la atrofia y la disfunción en regiones cerebrales involucradas en el procesamiento de información cognitiva est n estrechamente asociadas con el envejecimiento patológico o con la presencia del alelo APOE-4^{8,9}. Teniendo en cuenta que la caracterización de la actividad cerebral puramente en términos de respuestas anatomicamente segregadas no es

suficiente para explicar la complejidad de la EA, estudios recientes han centrado su atención en la conectividad funcional entre regiones cerebrales utilizando resonancia magnética funcional (fMRI)¹⁰⁻¹⁶, electroencefalografía (EEG)¹⁷⁻¹⁹ o magnetoencefalografía (MEG)²⁰⁻²². La conectividad funcional se refiere a la sincronía temporal o correlación entre las señales de dos o más regiones del cerebro como índice de la integración funcional entre poblaciones neuronales²³⁻²⁵. Los resultados de la mayoría de los estudios de neuroimagen y neurofisiológicos proponen que el deterioro de la

conectividad funcional representa un mecanismo fisiopatológico fundamental en la EA. Esto es respaldado por la presencia de anomalías estructurales en la sustancia blanca en la EA, en estudios utilizando imágenes de tensor de difusión o tractografía con resonancia magnética, como medidas de la conectividad anatómica²⁶⁻²⁸. Esta evidencia pone de relieve la importancia de considerar la EA como un trastorno funcional y estructural de las redes cerebrales. El APOE-4, un importante factor de riesgo genético para la EA, se ha encontrado que afecta la estructura de la sustancia gris y blanca del cerebro, así como los ritmos corticales y la conectividad funcional/estructural en sujetos sanos mucho antes de la aparición de la demencia cl nica²⁹⁻³². Del mismo modo, los sujetos portadores del alelo APOE-4 que ya han desarrollado la enfermedad también tienen patrones anormales de oscilaciones corticales en comparación con los no portadores^{33,34}. Sin embargo, pocos estudios han sugerido que el genotipo APOE puede

Figura 1. Distribución topográfica de la actividad oscilatoria cerebral en reposo en pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles (HC).



disminución marcada de las oscilaciones alfa, existe un patrón anormal de conectividad funcional cerebral que afecta las bandas theta y alfa en la EA que se asocia con el nivel de alteración cognitiva o con el genotipo APOE. Estos patrones funcionales de conectividad pueden potencialmente representar marcadores neurofisiológicos y fenotípicos de la EA, los cuales pueden ser de gran ayuda para una detección precoz de la enfermedad.



La EA se caracteriza por una marcada desarborizaci n de los contactos sin pticos y una pérdida neuronal

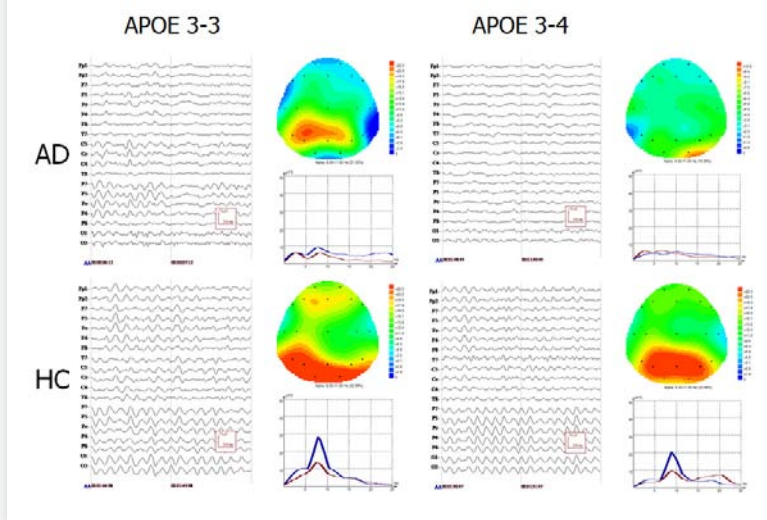
Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por una marcada desarborizaci n de los contactos sin pticos y una pérdida neuronal, dando lugar a deterioro progresivo de la me-

modular el fenotipo de la enfermedad, en términos de conectividad funcional^{21,35}, y no está claro si los efectos de APOE-4 sobre la conectividad funcional varían a través de las diferentes etapas de la enfermedad.

Para una mejor comprensión de la fisiopatología de la EA, la conectividad funcional comúnmente se ha estudiado durante la ejecución de tareas cognitivas. Sin embargo, recientemente, se ha puesto especial atención a la organización intrínseca funcional de las redes cerebrales en el estado de reposo^{12,14,16,36}. El estado de reposo del cerebro se cree que es una condición energéticamente costosa que se caracteriza por una rica actividad neuronal y por conexiones interneuronales de largo alcance en circuitos específicos del cerebro (por ejemplo, la red en modo automático o “Default Mode Network” - DMN) que está temporalmente interrumpida o atenuada durante la ejecución de tareas sensorio-motoras o cognitivas^{37,38}. Esta organización intrínseca funcional durante el reposo permite al cerebro redistribuir recursos y estar listo para responder a cambios o estímulos internos y externos. Por lo tanto, la investigación de la conectividad funcional en estado de reposo y no durante una tarea determinada puede revelar una desintegración funcional intrínseca entre las regiones del cerebro en la EA, y su asociación con factores de riesgo genéticos de la enfermedad. El propósito de este estudio es identificar patrones anormales de actividad cerebral y los efectos de APOE-4 sobre la misma, haciendo énfasis en la conectividad cerebral, así como evaluar una posible correlación entre los patrones de conectividad y el nivel cognitivo. También nos proponemos determinar si los efectos del APOE-4, como factor de susceptibilidad, se observan en los diferentes estadios de severidad de la EA.

Figura 2. Actividad oscilatoria y análisis espectral (banda alfa) en casos representativos (pacientes y controles) con diferentes genotipos APOE



Métodos

Sujetos

El estudio se realizó en 125 pacientes con EA que asistieron a la consulta externa del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes desde enero del 2004 hasta junio de 2011. También se incluyeron 60 adultos mayores sin enfermedad neurológica o psiquiátrica, los cuales actuaron como controles sanos (HC). Todos los pacientes tenían diagnóstico de EA probable de acuerdo con los criterios de NINCDS-ADRDA³⁹ y DSM-IV⁴⁰. La evaluación de los pacientes se basó en el examen físico, pruebas de laboratorio (ej. colesterol, ácido fólico, vitamina B12, el VIH, las hormonas



Tabla 1. Características clínicas y demográficas

Características	Enfermedad de Alzheimer				Controles n=60	P (Total vs. Controles)
	Temprana n=38	Moderada n=70	Severa n=17	Total n=125		
Edad	70.9±5.9	72.7±8.1	70.6±9.5	71.9±7.7	67.3±6.8	0.19
Sexo (F/ M)	22/ 16	48/ 22	12/ 5	82/ 43	24/ 36	0.001
MMSE	21.8±1.6	13.6±2.9	5.9±2.7	15.2±5.7	28.8±0.9	0.000
ADAS-cog	20.1±7.9	35.9±11.4	46.8±8.1	31.6±13.1	7.9±3.5	0.000
APOE ε4 portador (n)	17	34	9	60	12	0.000
APOE ε4 no-portador (n)	21	36	8	65	48	0.000

tiroideas), una batería neuropsicológica (ej. ADAS-cog, MMSE), electroencefalograma cuantitativo (EEG), y pruebas de neuroimagen como resonancia magnética o tomografía computarizada. La severidad de la demencia se evaluó con el MMSE⁴¹ y la Escala de Deterioro Global (GDS). En consecuencia, los pacientes fueron divididos en tres grupos de severidad: EA temprana o leve (puntuación MMSE: 19-24, y la puntuación de GDS: 3 ó 4), EA moderada (MMSE score: 10-18, o la puntuación de GDS: 5), y EA severa (puntuación MMSE: score ≤ 9, o puntuación de GDS: 6)^{16,41,42}. Todas estas pruebas nos permitieron descartar lesiones cerebrales estructurales, así como diferentes causas de demencias progresivas y las demencias



Para calcular la distribución de la actividad eléctrica cerebral a partir de los datos de EEG, se utilizó el programa estadístico LORETA

reversibles. Los pacientes con antecedentes de trauma cerebral o abuso de drogas/alcohol no se incluyeron. Al igual que los pacientes, los controles también se sometieron a un examen físico, pruebas neuropsicológicas y estudios de neuroimagen. Ninguno de los participantes estaba tomando neurolépticos, sedantes, antidepresivos o inhibidores de la colinesterasa en el momento del estudio.

Genotipo APOE

El genotipo APOE se determinó en todos los pacientes y controles mediante la extracción de ADN a partir de muestras de sangre periférica usando el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁴. Los sujetos fueron clasificados en dos grupos de acuerdo a su estado APOE épsilon 4: los portadores del alelo (individuos que tienen al menos un alelo) y los no portadores.

Registro EEG

El registro EEG se realizó en reposo usando un sistema EEG digital de 19 canales (Neuroscan Neurosoft Inc. Sterling, VA, EE.UU.) con los electrodos fijados en un gorro elástico (ECI Electro-cap, Eaton, Ohio, EE.UU.), y posicionados de acuerdo con el sistema internacional 10-20 (FP1, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, O2). Se utilizó referencia auricular y muestreo a 250 Hz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de 5 k. El análisis de datos se circunscribió al periodo de reposo con ojos cerrados (3 minutos).

Para calcular la distribución de la actividad eléctrica cerebral a partir de los datos de EEG, se utilizó el programa estadístico LORETA (www.uzh.ch/keyinst/LORETA.html)^{24,43,44}. Se calcularon las imágenes funcionales de densidad espectral para seis bandas de frecuencia: delta (1,5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa1 (8-10Hz), alfa2 (10-13Hz), beta1 (13-20Hz) y beta2 (21-30Hz). Para el análisis de la conectividad funcional, se definieron regiones de interés (ROI) utilizando las áreas corticales subyacentes a los electrodos⁴⁵. El análisis estadístico de la conectividad se realizó mediante el método de sincronización de fase^{23,24,45,46}.

La asociación entre las medidas de conectividad y el nivel cognitivo, se evaluó con análisis de correlación entre los valores de sincronización de fase y las puntuaciones del MMSE. Se consideraron resultados significativos aquellos con valor p menor de 0,05 corregido para comparaciones múltiples (p <0,05 corregido) mediante el método de randomización⁴⁷. Las pruebas de Chi cuadrado y t de Student se emplearon para el análisis de datos demográficos (edad y sexo) y variables clínicas utilizando el programa SPSS versión 16 (SPSS Inc. Chicago, IL).

Resultados

Características demográficas y clínicas

Las características demográficas y clínicas de la muestra se presentan en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas en la edad ($p = 0,19$) entre los grupos. Hubo una mayor proporción de portadores de APOE-4 en el grupo de pacientes ($n = 60/48\%$) en comparación con los controles ($n = 12/20\%$), y lo contrario ocurrió con los no portadores del APOE-4 (AD: $n = 65/52\%$; HC: $n = 48/80\%$). La evaluación neuropsicológica reveló que los pacientes con EA tenían significativamente más bajas puntuaciones en el MMSE que los controles ($p < 0,001$). El grupo de EA temprana o leve estuvo compuesto por 38 pacientes, mientras que 70 y 17 pacientes integraron el grupo de EA moderada y grave, respectivamente.

Localización de actividad bioeléctrica cerebral

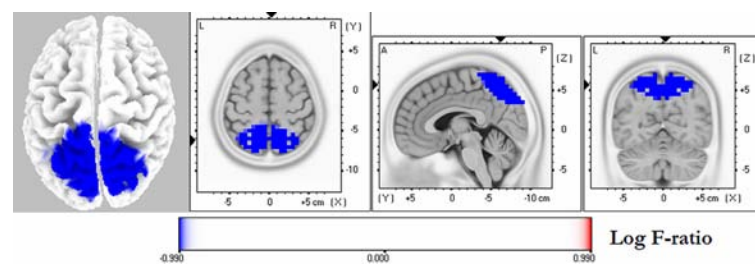
Los mapas de densidad espectral en pacientes y controles para cada banda de frecuencia se muestran en la *figura 1*. Los valores más altos de actividad se observaron en la banda de frecuencia delta, seguido de la banda alfa1. Hubo una similar distribución topográfica de la actividad delta máxima en los grupos a nivel de la corteza frontal, mientras que alfa tuvo actividad máxima en la región parieto-occipital, evidente sólo en los controles. La *figura 2* muestra la distribución y magnitud de las oscilaciones alfa en casos representativos (pacientes y controles) de acuerdo al genotipo APOE, donde se aprecia una pérdida del patrón normal de actividad alfa rítmica posterior en los pacientes, más acentuado en aquellos que portaban el alelo APOE-4. El análisis estadístico del poder espectral reveló diferencias significativas entre grupos, exclusivamente en la banda de frecuencia alfa1: los pacientes con EA presentaron una actividad reducida en la corteza parieto-occipital bilateral, con la más alta significación a nivel parietal medial ($x = 10$, $y = -75$, $z = 50$; $p = 0,034$) (*Figura 3*). Entre los pacientes con EA, los portadores del alelo APOE-4 mostraron una reducción significativa de la actividad alfa en comparación con los no portadores. Estas oscilaciones fueron localizadas en la región temporo-occipital izquierda y la corteza parietal inferior (*Figura 4*).

Conectividad cerebral y genotipo APOE

El patrón de conectividad de los pacientes con EA, en comparación con los controles, se caracterizó por una reducción de la sincronización de fase en la banda alfa2 entre las regiones parietal medial, parietal inferior y temporal izquierda

($t_{max} = -3,56$, $p = 0,037$). Además, hubo un aumento de la sincronización de fase en la banda theta, que afectó principalmente conexiones temporales y frontales ($t_{max} = 5,06$, $p = 0,0032$) (*Figura 5*). Este aumento de la conectividad theta se observó específicamente entre la corteza temporal izquierda y áreas frontales. Además, el aumento de la conectividad theta afectó regiones parieto-temporales y fronto-occipitales derechas, así como conexiones interhemisféricas entre la región temporal anterior izquierda y la corteza central. Los valores de sincronización de fase de las conexiones que presentaron diferencias significativas entre grupos en las bandas alfa y theta se muestran en la Tabla 2.

Figura 3. Mapa estadístico que muestra reducción significativa de la actividad alfa en pacientes con enfermedad de Alzheimer comparado con controles

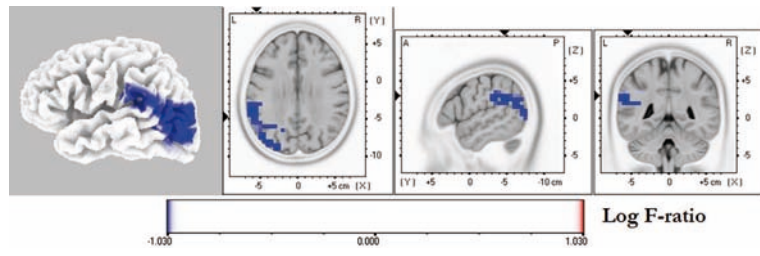


La comparación entre los pacientes portadores del APOE-4 y los no portadores en la muestra total de pacientes con EA no mostró diferencias significativas en la sincronización de fase. Nos propusimos explorar las diferencias en la conectividad funcional de acuerdo con el tipo de APOE a nivel de los subgrupos de EA. Debido al pequeño número de pacientes en el grupo de EA severa ($n = 17$), los datos de los pacientes con EA moderada y severa se agruparon. La comparación de los portadores y no portadores en el subgrupo de EA moderada/severa no reveló significación estadística ($t_{max} = 2,94$, $p = 0,88$). Sin embargo, al analizar los portadores frente a no portadores en el grupo de pacientes con EA temprana, se encontró una disminución de la sincronización de fase interhemisférica en la banda alfa entre las regiones frontales y temporales (*Figura 6*).

Correlación de la conectividad cerebral con la función cognitiva

El análisis de correlación indica que la sincronización de fase en la banda theta tuvo una correlación negativa con los valores del MMSE: a mayor conectividad funcional en la banda lenta en estas regiones hubo puntuaciones más bajas del MMSE, y por tanto mayor grado de deterioro cognitivo. Esto incluyó las regiones corticales que mostraron la diferencia estadística más significativa en la sincronización de fase theta,

Figura 4. Mapa estadístico que muestra reducción significativa de la actividad alfa en pacientes con enfermedad de Alzheimer portadores del alelo APOE-4 comparado con los no portadores controles.



sobre todo, entre el lóbulo temporal izquierdo y la corteza prefrontal derecha ($r = -0,31$, $p = 0,019$) y la región temporal anterior izquierda y central derecha ($r = -0,29$; $p = 0,022$). Las correlaciones significativas de conectividad theta con las puntuaciones de MMSE también se observaron, aunque en menor medida, entre la región temporal izquierda y centro-medial, y la temporal derecha con la corteza parietal inferior ($r = 0,28$, $p < 0,05$) (Figura 6).

Discusión

Patrón anormal de actividad y genotipo APOE en la EA

Las anomalías encontradas en oscilaciones alfa en las regiones parieto-occipitales en los pacientes con EA fueron más prominentes sobre la corteza parietal medial, en particular en la zona del precuneo, mientras que la reducción de la magnitud de las oscilaciones alfa en los pacientes portadores del alelo APOE-4 en comparación con los no portadores fue máxima en la

corteza parietal inferior. Es importante destacar que estas dos regiones del lóbulo parietal son parte del DMN, que es un circuito cerebral típicamente activo durante el estado de reposo³⁷. Es bien conocido que el ritmo alfa (incremento de las oscilaciones alfa en las regiones posteriores con el cierre de los ojos) es uno de los cambios electromagnéticos más prominentes en el cerebro humano, lo que representa una característica distintiva de la actividad normal del cerebro en reposo y en estado de vigilia. Las anomalías en la magnitud del ritmo alfa o en su distribución típica parieto-occipital a veces pueden representar un signo temprano o única manifestación de la disfunción cerebral en trastornos neuropsiquiátricos⁴⁸⁻⁵¹. Además, está bien establecido que los pacientes con EA presentan síntomas clínicos de disfunción del lóbulo temporal (por ejemplo, memoria) y parieto-occipital (por ejemplo, deterioro visuoespacial) incluso en las etapas tempranas de la enfermedad^{1,13}. Esto sugiere que la reducción de la actividad alfa en pacientes con EA representa un marcador de disfunción cortical regional de la enfermedad relacionada con el genotipo. Estos hallazgos de localización de la actividad oscilatoria son consistentes con resultados de estudios neurofisiológicos que sugieren que la reducción de oscilaciones alfa en las regiones temporales, límbicas y parieto-occipitales, así como el aumento de la actividad lenta en EA se asocian con el nivel cognitivo global del paciente^{52,53} o con la presencia de alelo APOE-4³³. También concuerdan con resultados de investigaciones que usaron PET y SPECT, los cuales demuestran un marcado hipometabolismo o disminución del flujo sanguíneo en las regiones cerebrales posteriores en la EA, especialmente en la corteza parietal^{54,55}. En conjunto, estos



Tabla 2. Valores de sincronización de fase en áreas corticales con diferencias significativas en la conectividad funcional entre pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles

Bandas	Regiones corticales		Valores de sincronización de fase		T
			Enf. Alzheimer	Controles	
Alfa 2	Temporal izq.	Central medial	0.091±0.067	0.14±0.090	-3.49
	Temporal izq.	Parietal medial	0.096±0.063	0.14±0.077	-3.55
	Parietal der.	Central medial	0.11±0.080	0.15±0.082	-3.56
	Parietal der.	Parietal medial	0.071±0.052	0.10±0.051	-3.52
Theta	Temporal izq.	Prefrontal izq.	0.074±0.040	0.051±0.027	4.27
	Temporal izq.	Prefrontal der.	0.098±0.056	0.063±0.029	5.06
	Temporal izq.	Central izq.	0.089±0.055	0.060±0.033	4.32
	Temporal izq.	Central der.	0.087±0.043	0.067±0.019	4.30
	Temporal izq.	Central der.	0.070±0.036	0.050±0.017	4.65
	Temporal der.	Parietal der.	0.076±0.044	0.051±0.030	4.60
	Temporal der.	Occipital der.	0.094±0.055	0.066±0.031	4.39

datos apoyan la noción de que alteraciones corticales temporales y parieto-occipitales, y una disfunción del DMN en reposo pueden ser características neurobiológicas importantes de la EA, y confirman una relación entre el APOE-4 y un fenotipo específico de función cortical.

Patrones anormales de conectividad alfa y theta en EA

El análisis de la conectividad reveló la presencia de aumentos y disminuciones en la sincronización de fase, como medida de la conectividad funcional, afectando las bandas de frecuencia theta y alfa, respectivamente. De acuerdo con nuestros hallazgos de disminución de la conectividad alfa en la región temporal izquierda y la corteza parietal, estudios neurofisiológicos previos utilizando otros métodos de conectividad han señalado que la actividad cerebral parece desintegrarse en la EA y otras demencias degenerativas fundamentalmente en la banda alfa, como índice de una interrupción en la comunicación neuronal^{12,17,19}. Además, estudios de fMRI a menudo reportan pérdida de conectividad relacionada con la edad en el lóbulo temporal, así como en las zonas posteriores de la DMN, incluyendo la corteza cingulada posterior, parietal medial (precuneo) y la corteza parietal inferior, que son áreas selectivamente vulnerables a la deposición temprana de amiloide o muestran una disminución del metabolismo tempranamente en el curso de la EA^{14,37,56,57}. Teniendo en cuenta las bases neurobiológicas de la EA (alteración axonal, pérdida sináptica y déficit colinérgico) y sus implicaciones para la hipótesis de desconexión en este trastorno, el

aumento de la conectividad en los pacientes con EA había sido interpretado como un fenómeno paradójico en varios estudios de resonancia magnética funcional, basado en los cambios de la señal BOLD, como medida indirecta de la actividad neuronal^{15,16,36,56-58}. Estudios recientes utilizando técnicas de EEG o MEG, los cuales miden la actividad neuronal (potenciales postsinápticos) directamente y de forma no invasiva^{18,20,22}, han notado una pérdida de interacciones alfa de larga distancia con un aumento concomitante en la conectividad del lóbulo parietal²², así como disminución de las conexiones funcionales temporo-parietales junto con un patrón de conectividad aumentada entre la regiones temporo-parietal y frontal izquierdas¹⁸. Es interesante que, a pesar de que distintas bandas de frecuencia estuvieron afectadas en estos estudios que encontraron aumento de la conectividad cerebral, esta actividad se ha reportado sistemáticamente más pronunciada en la banda theta.



Los pacientes con EA presentan síntomas clínicos de disfunción del lóbulo temporal

La mayoría de los autores han propuesto que el aumento de la conectividad funcional en estado de reposo en la EA podría reflejar un mecanismo de compensación en un intento de contrarrestar la ineficiencia de las redes de memoria y compensar la disminución en las funciones cognitivas causada por la enfermedad^{36,56,58}. Este argumento se basa principalmente en la evidencia de una mayor conectividad en fMRI en reposo, particularmente en redes prefrontales y en las regiones temporales anteriores y media-

Figura 5. Áreas corticales con disminución de la conectividad en la banda alfa y aumento de la conectividad en la banda lenta theta según la sincronización de fase en pacientes con enfermedad de Alzheimer frente a los controles

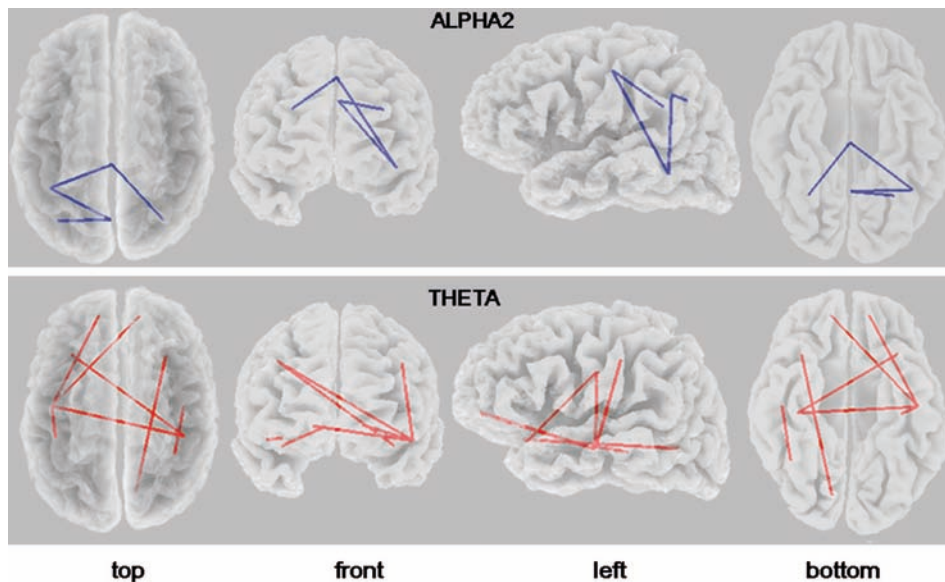
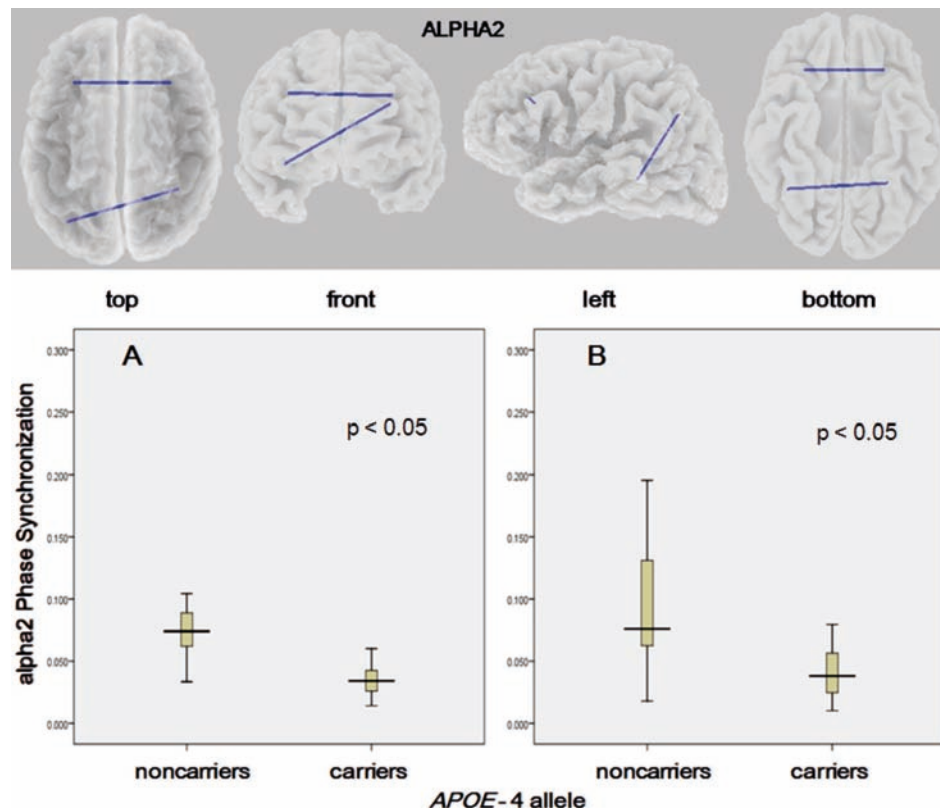


Figura 6. Disminución interhemisférica de la conectividad funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer portadores del APOE-4 frente a los no portadores que afecta áreas frontales (A) y parieto-temporales (B)



les, que son sitios de cambios patológicos tempranos en la EA. Hallazgos de hiperconectividad en registros MEG de pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico, un trastorno considerado como una etapa prodrómica de la EA, brinda apoyo a este punto de vista^{72,73}, sugiriendo entonces que la sincronización de fase aumentada en la banda theta puede representar la actividad neural subyacente de un red compensatoria en la EA. Una explicación alternativa del mecanismo de compensación puede ser que los daños en una red específica mejoran la conectividad dentro de las regiones que normalmente muestran una correlación negativa con la red dañada. Sin embargo, teniendo en cuenta que la conectividad theta se correlacionó con las puntuaciones de MMSE, sugiriendo un empeoramiento de la actividad con la progresión de la pérdida de memoria, la posibilidad de que la mayor conectividad en una banda lenta (en particular, la banda theta) refleje una patología o disfunción (por ejemplo, excitotoxicidad neuronal) en lugar de una compensación no se puede descartar, lo que supone que el aumento de la sincronización en las bandas lentas entre ciertas regiones del cerebro en la EA sea manifestación de envejecimiento cerebral patológico, desempeñando un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad.

Efectos del APOE-4 en la conectividad cerebral en la EA

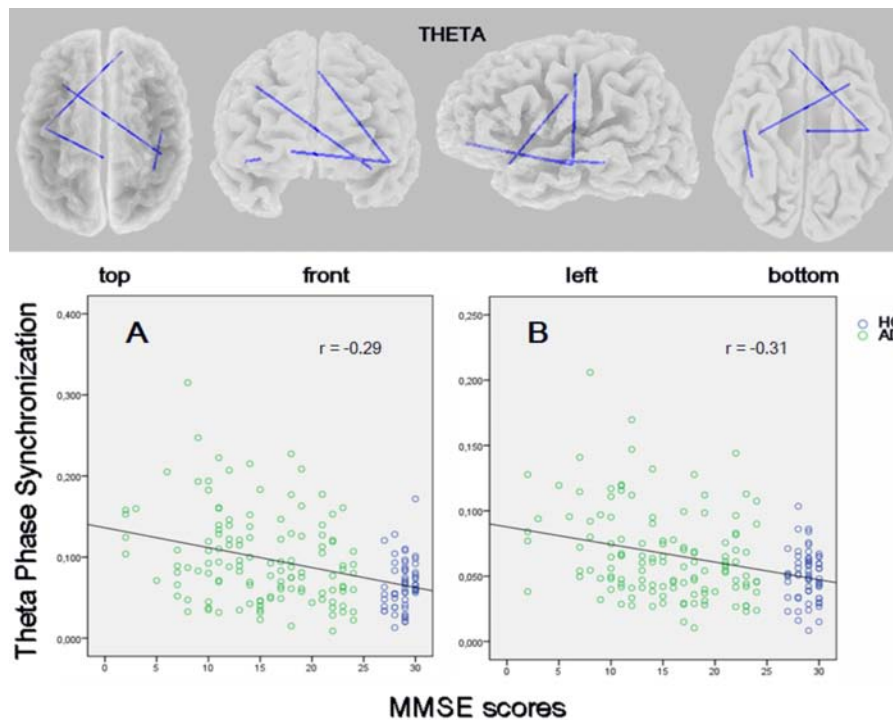
A pesar de un creciente aumento de la literatura sobre la relación entre APOE y las redes cerebrales en individuos cognitivamente sanos, poco se ha reportado sobre el efecto del genotipo APOE sobre la conectividad funcional en individuos que ya han desarrollado la EA. Nues-

tros resultados mostraron una disminución significativa en la sincronización de fase interhemisférica en la banda alfa2 que afecta a las zonas frontales y parieto-temporales. Un estudio EEG por Jelic et al utilizando el análisis de coherencia clásica hizo una comparación entre 10 pacientes portadores de los dos alelos ε4, 14 que portaban un solo alelo ε4 y 17 no portadores, con 18 sujetos sanos. Como resultado, los pacientes homocigotos mostraron una conectividad reducida entre regiones temporales y parietales³⁵. Sin embargo, el hecho de que una comparación directa de los subgrupos de pacientes con EA según el genotipo APOE-4 no se realizó, y que se desconocía el genotipo APOE en el grupo control, limita la interpretación de sus conclusiones sobre el papel de la APOE-4 en la conectividad funcional en la EA.

Los hallazgos de un estudio reciente de Filippini et al sobre conectividad anatómica usando MRI apoyan a nuestros resultados de conectividad funcional reducida en las regiones prefrontales en pacientes con EA portadores del alelo ε4. Estos autores se enfocaron en la atrofia regional y conexiones a través del cuerpo caloso en sujetos cognitivamente normales portadores del APOE-4, y demostraron que este polimorfismo se asoció con la pérdida de volumen cortical y alteraciones en los tractos prefrontales del cuerpo caloso relacionados con el envejecimiento⁷⁸. Un estudio realizado por Brown et al encontró que, en comparación con los no portadores, los sujetos ancianos que portan el alelo APOE-4 presentaron una marcada reducción de conectividad relacionada con la edad así como atrofia cortical en

la región parietal lateral²⁹. Por tanto, es posible que estas alteraciones de conectividad anatómica puedan ser más acentuadas en el envejecimiento patológico, llevando a la interrupción de la conectividad frontal y parietal observada entre los pacientes con EA portadores del alelo APOE-4. En conjunto, nuestros resultados y los de anteriores estudios genéticos en individuos jóvenes sanos y ancianos, sugieren que la APOE-4, como factor de riesgo para la EA, se asocia con cambios en la organización intrínseca funcional de las redes cerebrales en portadores cognitivamente normales^{31,32,61,62}, y con un cierto grado de desconexión frontal y parietal en la fase de EA temprana.

Figura 7. Áreas corticales con correlación negativa entre la conectividad funcional theta (sincronización de fase) y la puntuación del MMSE en pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles (umbral: $r = -0,27$, $p < 0,05$, corregido). El diagrama muestra las correlaciones más significativas: entre las regiones temporal izquierda-prefrontal derecha, y temporal anterior izquierda-central derecha (B)



Conclusiones

Los resultados de este estudio indican que además de una disfunción cortical regional, existe un deterioro de la conectividad funcional en estado de reposo en las bandas de frecuencia alfa y theta en la EA. Esta actividad afecta a diversas redes cerebrales, donde las conexiones del lóbulo temporal están particularmente comprometidas. Aunque el APOE-4 se asocia con aumento de la vulnerabilidad a la EA, como un factor de riesgo genético, parece tener un impacto negativo en los ritmos corticales y redes cerebrales funcionales incluso después del desarrollo de la enfermedad, que se manifiesta particularmente durante la fase temprana de la misma. Este patrón vinculado al APOE-4 en la EA temprana se caracteriza fundamentalmente por una pérdida de la conexión interhemisférica entre las regiones prefrontales y las parieto-temporales. El patrón de conectividad anormal en las etapas posteriores podría estar determinado por factores cognitivos o anomalías específicas de la enfermedad, sin guardar relación directa con el factor genético de susceptibilidad. Estos resultados sugieren que los patrones de perturbación de la red funcional, según muestran los índices de sincronía de fase, potencialmente pueden representar marcadores neurofisiológicos y fenotípicos de la EA, los cuales pueden ser de gran ayuda para una detección y tratamiento precoz de la enfermedad. ■



Leonides Canuet

diagnosticodigital2@eurospes.com

Referencias Bibliográficas:

- Wenk L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 Suppl 9: 7-10.
- Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology* 2004; 62: 1984-1989.
- Cacabelos R. The application of functional genomics to Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* 2003; 4: 597-621.
- Cacabelos R, Fernandez-Novoa L, Lombardi V, Kubota Y, Takeda M. Molecular genetics of Alzheimer's disease and aging. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27 Suppl A: 1-573.
- Cacabelos R, Takeda M. Pharmacogenomics, nutrigenomics and future therapeutics in Alzheimer's disease. *Drugs Future* 2006; 31 Suppl. B: 5-146.
- Roses AD, Saunders AM, Alberts MA, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E4 allele and risk of dementia. *JAMA* 1995; 273: 374-375.
- Takeda M, Martínez R, Kudo T, Tanaka T, Okochi M, et al. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: reviews of clinical findings. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 592-607.
- Bigler ED, Lowry CM, Anderson CV, Johnson SC, Terry J, et al. Dementia, quantitative neuroimaging, and apolipoprotein E genotype. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1857-1868.
- Li TQ, Wahlund LO. The search for neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease with advanced MRI techniques. *Acta Radiol* 2011; 52: 211-222.
- Allen G, Barnard H, McColl R, Hester AL, Fields JA, et al. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1482-1487.
- Liu Y, Wang K, Yu C, He Y, Zhou Y, et al. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1648-1656.
- Pievani M, de Haan W, Wu T, Seeley WW, Frisoni GB. Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol* 2011; 10: 829-843.
- Rytsar R, Fornari E, Frackowiak RS, Ghika JA, Knyazeva MG. Inhibition in early Alzheimer's disease: an fMRI-based study of effective connectivity. *Neuroimage* 2011; 57: 1131-1139.
- Sorg C, Riedel V, Pomezky R, Kurz A, Wohlschläger AM. Impact of Alzheimer's disease on the functional connectivity of spontaneous brain activity. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6: 541-553.
- Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2007; 28: 967-978.
- Zhang HY, Wang SJ, Xing J, Liu B, Ma ZL, et al. Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2009; 197: 103-108.
- Adler G, Brassens S, Jajcovic A. EEG coherence in Alzheimer's dementia. *J Neural Transm* 2003; 110: 1051-1058.
- Sankari Z, Adeli H, Adeli A. Intrahemispheric, interhemispheric, and distal EEG coherence in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 897-906.
- Stam CJ, Montez T, Jones BF, Rombouts SA, van der Made Y, et al. Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 708-715.
- Alonso JF, Poza J, Mañanas MA, Romero S, Fernández A, et al. MEG connectivity analysis in patients with Alzheimer's disease using cross mutual information and spectral coherence. *Ann Biomed Eng* 2011; 39: 524-536.
- Kramer G, van der Flier WM, de Langen C, Blankenstein MA, Scheltens P, et al. EEG functional connectivity and ApoE genotype in Alzheimer's disease and controls. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 2727-2732.
- Stam CJ, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, et al. Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2006; 32: 1335-1344.
- Canuet L, Ishii R, Pascual-Marqui RD, Iwase M, Kurimoto R, et al. Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS One* 2011; 6: e27863.
- Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M, Kochi K, Anderer P, et al. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2011; 369: 3768-3784.
- Schoffelen JM, Gross J. Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 1857-1865.
- Bozzali M, Padovani A, Caltagirone C, Borroni B. Regional grey matter loss and brain disconnection across Alzheimer disease evolution. *Curr Med Chem* 2011; 18: 2452-2458.
- Damoiseaux JS, Smith SM, Witter MP, Sanz-Arigita EJ, Barkhof F, et al. White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 1051-1059.
- Lo CY, Wang PN, Chou KH, Wang J, He Y, et al. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2010; 30: 16876-16885.
- Brown JA, Terashima KH, Burggren AC, Ercoli LM, Miller KJ, et al. Brain network local interconnectivity loss in aging APOE-4 allele carriers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108: 20760-20765.
- Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009a; 106: 7209-7214.
- Filippini N, Ebmeier KP, MacIntosh BJ, Trachtenberg AJ, Frisoni GB, et al. Differential effects of the APOE genotype on brain function across the lifespan. *Neuroimage* 2011; 54: 602-610.
- Heise V, Filippini N, Ebmeier KP, Mackay CE. The APOE 4 allele modulates brain white matter integrity in healthy adults. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 908-916.
- Babiloni C, Benussi L, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, et al. Apolipoprotein E and alpha brain rhythms in mild cognitive impairment: a multicentric electroencephalogram study. *Ann Neurol* 2006a; 59: 233-234.
- de Waal H, Stam CJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, Scheltens P, et al. EEG abnormalities in early and late onset Alzheimer's disease: understanding heterogeneity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 67-71.
- Jelic V, Julin P, Shigeta M, Nordberg A, Lannfelt L, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele decreases functional connectivity in Alzheimer's disease as measured by EEG coherence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 59-65.
- Gour N, Ranjeva JP, Ceccaldi M, Confort-Gouy S, Barbeau E, et al. Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *Neuroimage* 2011; 58: 687-697.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 253-258.
- Canuet L, Tellado I, Couceiro V, Fraile C, Fernandez-Novoa L, Ishii R, Takeda M, Cacabelos R. Resting-State Network Disruption and APOE Genotype in Alzheimer's Disease: A lagged Functional Connectivity Study. *PLoS One* 2012; 7(9):e46289.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington, DC; 1994.
- Folstein M, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- Reisberg B, Jamil IA, Khan S, Monteiro I, Torossian C, et al. Staging dementia. In: Abou-Saleh M, Katona C, Kumar A, eds. *Principles and practice of geriatric psychiatry* 3rd Ed. London: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. p. 162-169.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994; 18: 49-65.
- Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24 Suppl D: 5-12.
- Pascual-Marqui RD. Instantaneous and lagged measurements of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: frequency decomposition. arXiv:0711.1455 [stat.ME], November 2007. Arxiv website. Available: <http://arxiv.org/abs/0711.1455>. Accessed 2011 June 29.
- Mulert C, Kirsch V, Pascual-Marqui R, McCarley RW, Spencer KM. Long-range synchrony of gamma oscillations and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2011; 79: 55-63.
- Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 2002; 5: 1-25.
- Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, et al. Working memory abnormalities in chronic interictal epileptic psychosis and schizophrenia revealed by magnetoencephalography. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 109-119.
- Ikezawa K, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Canuet L, et al. Decreased alpha event-related synchronization in the left posterior temporal cortex in schizophrenia: a magnetoencephalography-beamformer study. *Neurosci Res* 2011; 71: 235-243.
- Ishii R, Canuet L, Kurimoto R, Ikezawa K, Aoki Y, et al. Frontal shift of posterior alpha activity is correlated with cognitive impairment in early Alzheimer's disease: a magnetoencephalography-beamformer study. *Psychogeriatrics* 2010; 10: 138-143.
- Kurimoto R, Ishii R, Canuet L, Ikezawa K, Azechi M, et al. Event-related synchronization of alpha activity in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: an MEG study combining beamformer and group comparison. *Neurosci Lett* 2008; 443: 86-89.
- Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Dal Forno G, Del Percio C, et al. Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study. *Clin Neurophysiol* 2006b; 117: 252-268.
- Cacabelos R. Diagnosis of Alzheimer's disease: defining genetic profiles (genotype vs phenotype). *Acta Neurol Scand Suppl* 1996; 165: 72-84.
- Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2001; 15:85-92.
- Meltzer CC, Zubiate JK, Brandt J, Tune LE, Mayberg HS, et al. Regional hypometabolism in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging. *Neurology* 1996; 47: 454-461.
- Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, Vannini P, LaViolette PS, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 2010; 2: 27-43.
- Jones DT, Machulda MM, Vemuri P, McDade EM, Zeng G, et al. Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 77: 1524-1531.
- Zhang HY, Wang SJ, Liu B, Ma ZL, Yang M, et al. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* 2010; 256: 598-606.
- Bajo R, Maestú F, Nevado A, Sancho M, Gutiérrez R, et al. Functional connectivity in mild cognitive impairment during a memory task: implications for the disconnection hypothesis. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: 183-193.
- Maestú F, Yubero R, Moratti S, Campo P, Gil-Gregorio P, et al. Brain activity patterns in stable and progressive mild cognitive impairment during working memory as evidenced by magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 202-209.
- Filippini N, Zarei M, Beckmann CF, Galluzzi S, Borsci G, et al. Regional atrophy of transcallosal prefrontal connections in cognitively normal APOE epsilon4 carriers. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 1021-1026.
- Trachtenberg AJ, Filippini N, Ebmeier KP, Smith SM, Karpe F, et al. The effects of APOE on the functional architecture of the resting brain. *Neuroimage* 2012; 59: 565-572.

Histamina: una molécula polifacética



Lucía Fernández-Novoa, Lola Corzo, Silvia Seoane y Ramón Cacabelos
Departamento de Genética Molecular - Área de Genómica. EBIOTEC, 15165 Bergondo, Coruña

La histamina es una sustancia que tiene más de un siglo de vida, y su conocimiento ha proporcionado grandes alegrías, fundamentalmente a la farmacología y también a la neurología. En el campo de la farmacología, los antagonistas de los receptores histaminérgicos H1, más conocidos como antihistamínicos, han sido uno de los grandes descubrimientos para el tratamiento de las alergias, lo que supuso un gran éxito para la farmacología y la medicina. Los antagonistas de los receptores H2 indicados para el tratamiento

de la enfermedad ácido péptica, fueron en los años 80, como diríamos ahora, “trending topic”. Su descubrimiento supuso un gran avance farmacológico y médico. Para la neurología fue muy importante la demostración de que la histamina es un neurotransmisor, y que neuronas histaminérgicas ocupan una región cerebral determinada, el hipotálamo, y desde allí envían proyecciones por todo el cerebro. Pero todos estos avances provienen de las investigaciones realizadas desde los inicios del siglo XX por >>

todas esas personas que dedicaron su vida a la investigación y al conocimiento, en este caso de una sustancia con gran poder biológico como la histamina.



La HA se sintetiza por la descarboxilación del aminoácido histidina Medianate la acción de la enzima L-histidina descarboxilasa (HDC)

Nuestro grupo ha dedicado parte de sus investigaciones a la histamina, principalmente durante los años noventa, con numerosos estudios tanto básicos como clínicos, orientados fundamentalmente hacia dos de sus principales acciones, su papel como mediador del sistema inmunológico y su función como neurotransmisor.

HISTORIA

La histamina (HA) pertenece al grupo de las aminas biógenas, que son compuestos nitrogenados de bajo peso molecular que se forman por la descarboxilación de los aminoácidos. En 1907, la HA fue sintetizada por Adolf Windaus; más tarde, en 1910 Ackerman describe la formación de HA a partir del aminoácido esencial histidina por descomposición bacteriana. También en 1910, Dale and Laidlaw, al extraerla del cornezuelo de centeno, definen la HA como una sustancia biológicamente activa que produce contracción del músculo liso intestinal y vasodilatación. En 1913, Eppinger demuestra que la HA produce una reacción en la piel similar a la que produce una picadura de insecto. En 1924, Popielski demostró que la HA inducía secreción ácida en el estómago del perro. Ese mismo año, Lewis describe la “triple respuesta de Lewis” caracterizada por picor, rubor y edema indicando que se debe a la liberación de HA. En 1927, Best y colaboradores aislaron HA de extractos de hígado y pulmón demostrando que no sólo se produce HA por descomposición bacteriana, sino que la HA es un componente natural de diversos tejidos de mamíferos. A partir de estos descubrimientos comenzó el desarrollo farmacológico de la HA con la síntesis de sustancias antagonistas.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA HISTAMINA

La HA se sintetiza por la descarboxilación del aminoácido histidina Medianate la acción de la enzima L-histidina descarboxilasa (HDC), reacción que requiere fosfato de piridoxal como cofactor (*Figura 1*). La síntesis de HA se produce en muy diversos tipos celulares, desde células periféricas hasta células del sistema nervioso central (SNC). En la periferia, las principales células sintetizadoras de HA son: los mastocitos, los basófilos, los linfocitos, las plaquetas, las células enterocromafines de la mucosa gástrica y las células de la epidermis, además de todas aquellas células de tejidos en proliferación o en regeneración. En el sistema nervioso central, la HA se sintetiza fundamentalmente en las neuronas histaminérgicas que se localizan en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior donde actúa como neurotransmisor. La HA también se produce por la acción microbiana durante la producción de alimentos, encontrándose en cantidades significativas en numerosos alimentos y bebidas fermentadas. En los mamíferos la enzima HDC está codificada por un único gen, denominado *HDC*, en el hombre está localizado en el cromosoma 15q21-22. Polimorfismos en este gen se han estudiado en relación con la atopía y la rinitis alérgica, y también se ha descrito una mutación, W317X, en un paciente con síndrome de Tourette. La proteína HDC se sintetiza sólo cuando la célula necesita producir HA, y se degrada rápidamente cuando la cantidad de HA generada es suficiente, por lo tanto la actividad de esta enzima regula los niveles séricos de HA. La enzima HDC se expresa en la mayoría de los tejidos, pero fundamentalmente en la piel, el tracto gastrointestinal y las vías respiratorias. La generación de ratones *HDC*^{-/-} ha servido para conocer el papel de la HA en procesos fisiopatológicos. Los ratones *HDC*^{-/-} se caracterizan por tener un número bajo de mastocitos, disminución de la permeabilidad vascular, reducción de la respuesta inflamatoria de la piel y de las vías respiratorias y aumento de la densidad ósea.

El metabolismo de la HA lo llevan a cabo dos enzimas, la Histamina-N-metiltransferasa (HMT) y la diamina oxidasa también denominada “Amiloride-sensitive amine oxidase [copper-containing]” (DAO). La reacción de la enzima HMT cataliza la donación de un grupo metilo a la HA dando lugar a la producción de N-metilhistamina. Esta proteína está codificada por el gen *HNMT* localizado en el hombre en el cromosoma 2q22.1. La enzima DAO provoca la desaminación oxidativa de la HA y está codificada por el gen *ABPI*, que en el hombre está localizado en el cromosoma 7q34-q36 (*Figura 1*).

La enzima HMT es una enzima intracelular localizada en el citosol. Se expresa en diferentes órganos, principalmente en el sistema nervioso

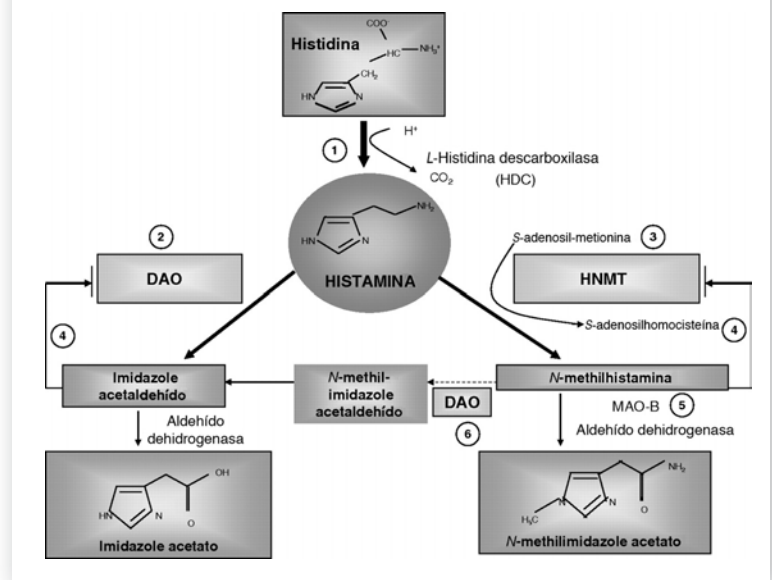
so central (SNC), sangre, hígado y páncreas, bronquios, riñón, endometrio, placenta, sistema endocrino (glándula tiroideas), piel, corazón y músculo esquelético. Se cree que los niveles de esta enzima son un factor crítico en la respuesta de las vías respiratorias a la acción de la HA. Diversos estudios corroboran que, en parte, los niveles de esta enzima están regulados por factores genéticos. En diversos estudios se han identificado varios polimorfismos localizados en el promotor del gen, en regiones codificantes y no codificantes, asociados a la actividad de la enzima. Un polimorfismo en el exón 4 del gen *HNMT*, Thr105Ile (rs11558538), está asociado a una disminución de la actividad de la enzima de aproximadamente un 50%. Esta variante alélica aparece entre un 5 y un 10% de la población sana caucasoide. Polimorfismos en este gen han sido estudiados en relación con la actividad de la enzima, también con diversas patologías como la atopia, la enfermedad de Parkinson, el temblor esencial, la dermatitis atópica, la esquizofrenia, entre otras. Es posible que el control genético de la actividad de la enzima, ejercida en parte por este polimorfismo, influya en la variabilidad de la respuesta al tratamiento con antihistamínicos que ocurre en pacientes con atopia y alergias.

La enzima DAO metaboliza la HA extracelular, y también es la principal enzima que metaboliza la HA ingerida en la dieta, evitando el paso de la HA a la circulación sanguínea. Esta enzima es extracelular y se localiza en la membrana plasmática. Se expresa fundamentalmente en el tracto gastrointestinal, próstata y riñón, y en menor medida en las células de la sangre, hígado, páncreas y glándulas endocrinas. Se han descrito tres polimorfismos en el gen *ABPI* en población caucasoide: Thr16Met (rs10156191), Ser332Phe (rs1049742) y His645Asp (rs1049793). Estos polimorfismos se cree que tienen un efecto funcional sobre la actividad de la enzima DAO. El déficit de la enzima DAO por factores genéticos, factores farmacológicos (medicamentos que inhiben la actividad de esta enzima) y procesos patológicos (enfermedades inflamatorias intestinales) hace que la histamina ingerida en la dieta no se metabolice y se acumule en plasma y tejidos, dando lugar a un proceso patológico de intolerancia a la histamina que produce síntomas que afectan al sistema gastrointestinal, a la piel, al sistema cardiovascular, al SNC y al aparato respiratorio.

RECEPTORES DE HISTAMINA

La HA ejerce sus acciones a través de la unión a cuatro receptores: H1R, H2R, H3R y H4R. Son receptores que pertenecen a la familia de receptores ligados a proteínas G (GPCR, del inglés: G protein-coupled receptors) (Figura 2). El receptor H1 se expresa en el tejido nervioso, el

Figura 1. Síntesis y metabolismo de la histamina



músculo liso vascular, bronquial e intestinal, el hígado, las células endoteliales, los macrófagos y mastocitos, así como en los neutrófilos, eosinófilos, monocitos y los linfocitos T y B. Participa en diversas acciones biológicas como la contracción de la musculatura lisa, el aumento de la permeabilidad vascular, la liberación de catecolaminas de la médula adrenal y la neurotransmisión sináptica. En el SNC, el receptor H1 actúa sobre la regulación de la temperatura, la memoria y el aprendizaje, el ciclo sueño-vigilia, el control del apetito, las emociones y la agresividad. La HA a través de la unión al receptor H1 favorece la inflamación y participa en diversos aspectos de la respuesta inmune antígeno específica. Desde el punto de vista patológico, los receptores H1 están implicados en los procesos alérgicos (rinitis, dermatitis atópica, anafilaxis, asma y posiblemente en enfermedades autoinmunes), siendo el responsable de muchos de los síntomas asociados a la reacción alérgica como prurito, rinorrea, broncoespasmo, y también la contracción de la musculatura lisa intestinal. El gen *HRH1* codifica este receptor y está localiza-

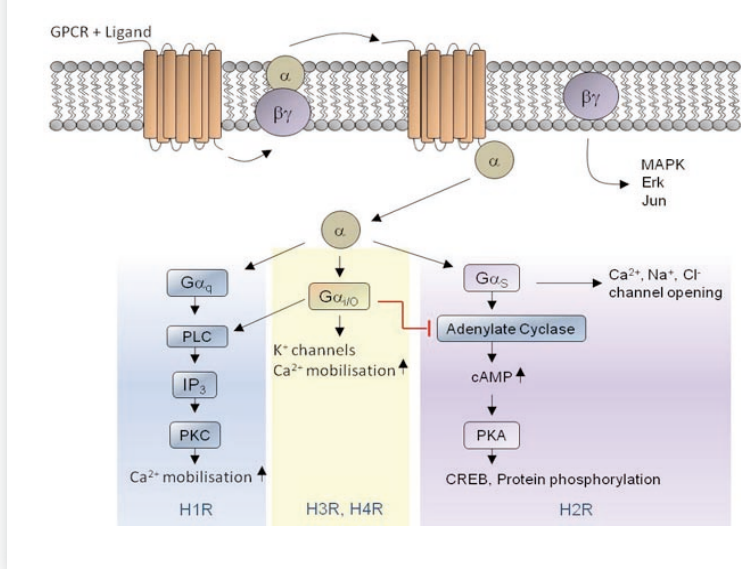


El metabolismo de la HA lo llevan a cabo dos enzimas, la Histamina-N-metiltransferasa (HMT) y la diamino oxidasa (DAO)

do en el cromosoma 3 (locus 3p25). Numerosos SNPs se han descrito en este gen, y varios de ellos se han relacionado con diversas patologías como la atopia, las alergias, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, entre otras.

El receptor H2 estimula la secreción gástrica y también regula la motilidad intestinal, y se cree que también participa en la diferenciación y el

Figura 2. Receptores histamérgicos ligados a proteínas G. (Tomado de "Histamine regulation of innate and adaptive immunity". Ruth Ferstl, Cezmi A Akdis, Liam O'Mahony)



crecimiento celulares. Este receptor está ampliamente distribuido en el organismo y se puede encontrar en el tracto gastrointestinal, en el SNC, en las células del músculo liso, en las células endoteliales, en los cardiomiocitos y en las células del sistema inmune, entre otras. En el sistema inmunológico, el receptor H2 actúa de forma negativa sobre los basófilos y los mastocitos y además inhibe la síntesis de anticuerpos y la producción de células T. Los receptores H2 se localizan también en las células Th2 y su activación produce la síntesis de interleucinas (IL4, IL5, IL10 e IL13). La hiperactividad del receptor H2 es una de las causas de la aparición de úlceras gástricas, por eso se utilizan en el tratamiento de estas úlceras los antagonistas de los receptores H2. El gen *HRH2* codifica este receptor y está



La HA ejerce sus acciones a través de la unión a cuatro receptores: H1R, H2R, H3R y H4R. Son receptores que pertenecen a la familia de receptores ligados a proteínas G

localizado en el cromosoma 5 (locus 5q35.3). Polimorfismos en este gen se han estudiado en relación con esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, asma atópica, reacciones de hipersensibilidad, entre otras patologías.

El receptor H3 es un autorreceptor presináptico localizado en las neuronas histamérgicas del cerebro y actúa como un heterorreceptor en neuronas no histamérgicas del sistema nervioso central y periférico. Este receptor actúa

sobre los canales de calcio voltaje dependientes inhibiendo la liberación de neurotransmisores. El receptor H3 está ampliamente distribuido en el SNC, particularmente en los ganglios de la base, la corteza cerebral, el hipocampo y el núcleo estriado. También se encuentra en la periferia, fundamentalmente en los sistemas gastrointestinal, bronquial y cardiovascular. La activación de estos receptores reduce la actividad histamérgica, inhibiendo su liberación y síntesis. Se han descrito 7 isoformas en humanos que se diferencian por sus afinidades y funcionalidades, además de por su tamaño y localización en el SNC. El receptor H3 está implicado en numerosas funciones como el ciclo sueño-vigilia, el conocimiento, la regulación del equilibrio energético y los procesos inflamatorios. Su actividad se ha relacionado con diversos procesos patológicos como el deterioro cognitivo, las convulsiones, otras enfermedades del SNC como la esquizofrenia o el síndrome de déficit de atención con hiperactividad. El gen *HRH3* codifica este receptor y está localizado en el cromosoma 20 (locus 20q13.33). Se han descrito polimorfismos en este gen, en relación con migraña, asma, obesidad asociada a esquizofrenia, etc. Se ha identificado, en un paciente con el síndrome de Shy-Drager, una mutación en este receptor, la mutación Ala280Val. El síndrome de Shy-Drager o atrofia multisistémica es una alteración del sistema nervioso autónomo que afecta a pacientes de edad avanzada con un grupo de síntomas que recuerdan a la enfermedad de Parkinson. Se caracteriza por un deterioro progresivo del sistema nervioso que controla funciones involuntarias como el mantenimiento de la presión arterial o el patrón respiratorio. Se trata de un trastorno poco frecuente que tiene una prevalencia estimada de 4.6 casos por 100.000 habitantes.

El receptor H4 se encuentra principalmente en las células del sistema hematopoyético y está involucrado en procesos inflamatorios y alérgicos. Se expresa en abundancia en el sistema gastrointestinal, en el bazo, el timo, la médula espinal, la médula ósea, en las células de la sangre, eosinófilos, basófilos, mastocitos, linfocitos T, leucocitos y células dendríticas. De forma moderada en el cerebro, hígado, corazón y pulmón. Juega un papel importante en la inflamación, la hematopoyesis e inmunidad. También parece que interviene en la diferenciación de mieloblastos y promielocitos. El gen *HRH4* codifica este receptor y está localizado en el cromosoma 18, locus 18q11.2. Se han descrito polimorfismos en el gen relacionados con atopia y dermatitis atópica y se han encontrado "copy number variations" asociadas a lupus eritematoso sistémico. El receptor H4 tiene un papel predominante en la modulación del sistema inmunológico, muchas de sus acciones engloban: la activación de eosinófilos; aumento de la expresión de moléculas de adhesión; la activación de los mastocitos, con la consiguiente aparición de procesos inflama-

torios crónicos; activación de las células dendríticas y producción de citocinas; y diferenciación de células T. Debido a su papel preponderante en el sistema inmunológico, el receptor H4 puede participar en muchos procesos patológicos que cursan con inflamación y se caracterizan por el aumento de las células de este sistema, tales como: asma, procesos alérgicos, enfermedades autoinmunes, y su acción contribuiría al mantenimiento de la respuesta inflamatoria.

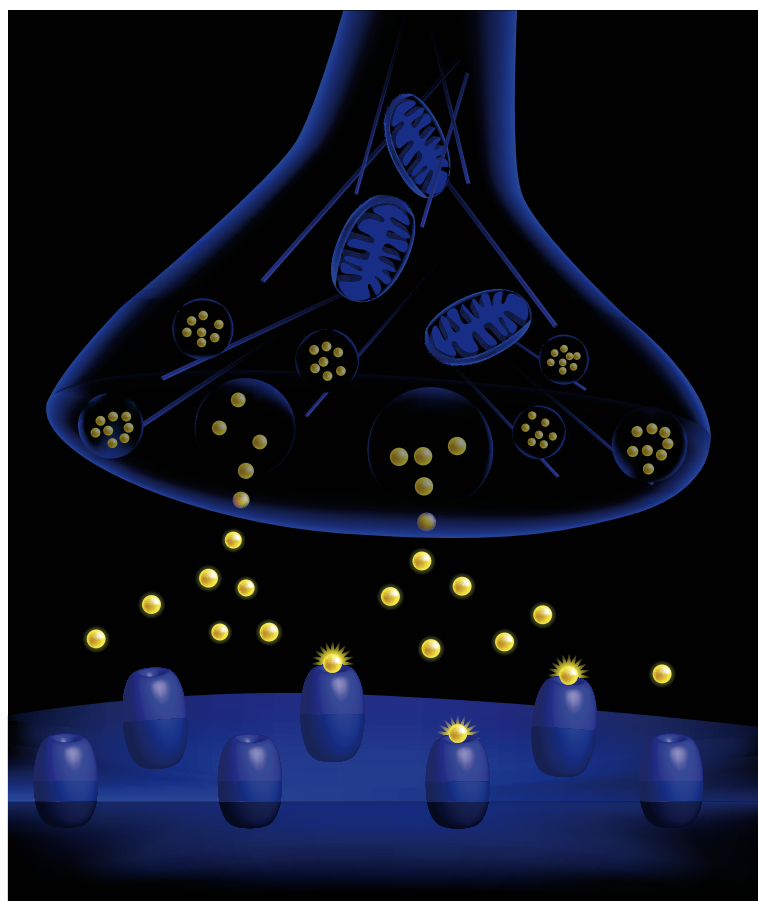
FUNCIONES DE LA HISTAMINA

HISTAMINA Y SISTEMA INMUNE

La HA se considera un modulador tanto de la respuesta inmune humoral como de la celular, así como el mayor mediador de reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I. Ejemplos de enfermedades tipo I son: el shock anafiláctico, la rinitis alérgica, y el asma alérgica. La HA y sus receptores forman un sistema de inmunorregulación de gran complejidad que dependiendo del receptor activado y de la expresión de cada uno de ellos, producirán diferentes efectos en el sistema inmune. La HA no sólo es un importante mediador de la respuesta de hipersensibilidad inmediata (alergia) y de procesos inflamatorios agudos, sino que se sabe que tiene un papel relevante en procesos de inflamación crónica y que regula procesos esenciales de la respuesta inmunitaria. En las reacciones alérgicas, la histamina se libera de los mastocitos y los basófilos por la unión de la Inmunoglobulina E (IgE) a los receptores FcεRI de alta afinidad. Esta unión provoca la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios, lo que da lugar a una serie de cambios fisiológicos como vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, broncoconstricción, edema, leucopenia y agregación plaquetaria. La HA, además contribuye a la progresión del proceso inflamatorio mediante la liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios. La HA facilita las respuestas Th1 y Th2 a través de la unión al receptor H1, mientras que regula negativamente las respuestas Th1 y Th2 mediante la unión al receptor H2. Los receptores H2 regulan la inhibición de las respuestas inflamatoria e inmunológica. El receptor histaminérgico H4, clonado en el año 2000, se cree participa activamente en la modulación del sistema inmunológico, participando en procesos de adhesión celular y quimiotaxis (Figura 3).

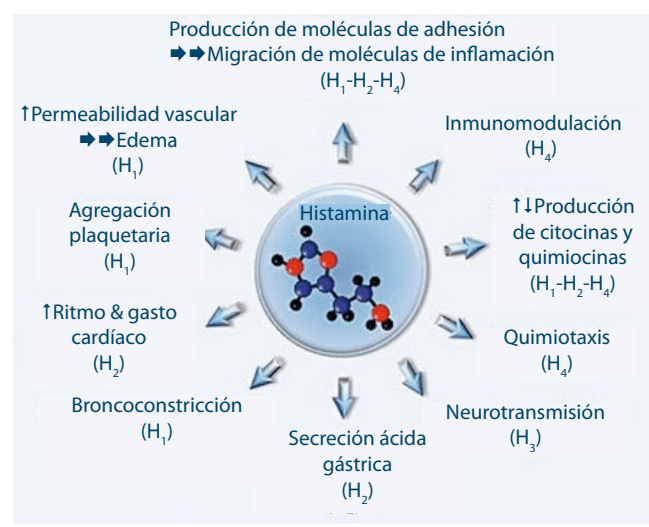
HISTAMINA Y SECRECIÓN GÁSTRICA

La HA se considera el estimulante endógeno de secreción ácida más importante. Se produce por los mastocitos, aunque recientemente diversos estudios otorgan un rol principal a células de estirpe enterocromafín. La HA estimula la producción ácida al unirse a receptores H2 de la membrana de la célula parietal del estóma-



La HA se considera un modulador tanto de la respuesta inmune humoral como de la celular, así como el mayor mediador de reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I

Figura 3. Principales funciones de los receptores histaminérgicos





go. Antagonistas de los receptores H2 inhiben la secreción gástrica basal. Mediante el bloqueo selectivo de los receptores H2 de la histamina en las células parietales gástricas.

La HA y sus cuatro receptores forman un sistema de inmunorregulación de gran complejidad que dependiendo del receptor activado y de la expresión de cada uno de ellos, producirán diferentes efectos en el sistema inmune

HISTAMINA Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

La HA actúa sobre el sistema cardiovascular a través de la unión a los receptores H1 y H2. Mediante la interacción con los receptores H1, la HA produce dilatación arteriolar y capilar con hipotensión; aumento de la permeabilidad capilar con extravasación plasmática; vasodilatación de vasos sanguíneos del cerebro. La unión a receptores H2 produce aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad, y de la circulación coronaria. La presencia de receptores histaminérgicos H3 también se han descrito en fibras nerviosas simpáticas que inervan los vasos sanguíneos del corazón, estos receptores son presinápticos y su activación produce inhibición de la liberación de noradrenalina.

HISTAMINA Y CEREBRO

En 1974, la disminución de la actividad de la enzima HDC en muchas áreas del cerebro de rata, inducida por lesiones en el hipotálamo lateral, fue la primera evidencia de la existencia de un sistema de neuronas histaminérgicas con una amplia proyección hacia todas las regiones cerebrales. En todas las especies estudiadas las neuronas histaminérgicas se originan en el hipotálamo posterior en una región denominada nú-

cleo tuberomamilar. La HA ejerce funciones de homeostasis cerebral muy importantes como: el ciclo sueño/vigilia, la activación del sistema nervioso simpático, los ritmos circadianos, el estrés con liberación de hormonas, la regulación de la temperatura corporal, la disminución del apetito, el balance hídrico, y el control neuroendocrino. También participa en funciones cerebrales superiores actuando en la modulación del dolor, en la actividad motora, en procesos conductuales, en procesos cognitivos, en la memoria y el aprendizaje. Numerosos estudios involucran a la HA en diversos procesos patológicos entre los que están: la aterosclerosis, la esclerosis múltiple, las migrañas, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la depresión, entre otras (Figura 4).

ESTUDIO DE LOS NIVELES DE HISTAMINA EN SANGRE DE SUJETOS SANOS Y SU RELACIÓN CON POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN EL SISTEMA HISTAMINÉRGICO

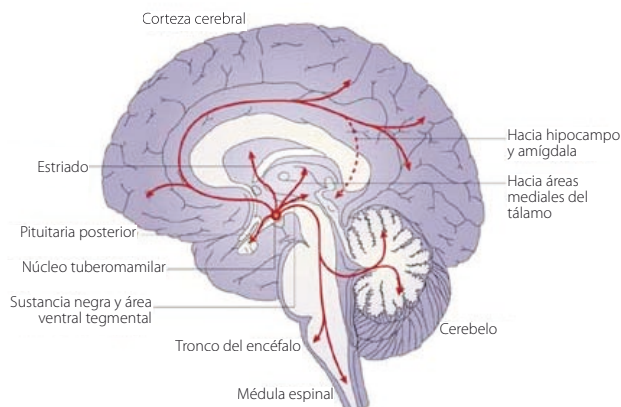
OBJETIVO DEL ESTUDIO

Este estudio tiene como objetivo principal analizar en 195 individuos elegidos al azar, polimorfismos en genes relacionados con la degradación de histamina *HNMT*, así como con los receptores histaminérgicos: *HRH1* y *HRH2*, y su relación con niveles en sangre total de HA, los niveles séricos de inmunoglobulinas, proteína C ultrasensible, y cifras en sangre total de eosinófilos, entre otros parámetros bioquímicos.

La alergia es una reacción de hipersensibilidad del sistema inmunitario del paciente que identifica como nocivas determinadas sustancias inocuas (por ejemplo, pólenes de algunas plantas o ácaros del polvo doméstico) habitualmente toleradas por la mayoría de las personas. Esta respuesta inapropiada y errónea, en lugar de ser beneficiosa, es perjudicial para el paciente y produce una serie de alteraciones inflamatorias de la piel y mucosas, que originan los diferentes síntomas y signos de las enfermedades alérgicas.

Existen factores predisponentes genéticos y factores ambientales desencadenantes. Los antecedentes familiares son muy importantes. Se ha calculado que si uno de los progenitores es alérgico, la probabilidad de que su hijo padezca alergia es aproximadamente del 50%. Si los dos progenitores son alérgicos, la probabilidad se acerca al 70%. Es importante destacar que no se nace alérgico, se tiene una predisposición genética y en función de los factores ambientales la persona se hace alérgica a determinadas sustancias con capacidad de producir una respuesta inmunológica de hipersensibilidad y posteriormente alergia. Estas sustancias se denominan alérgenos.

Figura 4. Neuronas histaminérgicas y sus proyecciones en el Sistema Nervioso Central (SNC) (Adaptado de "The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system". Helmut Haas & Pertti Panula)



Nature Reviews | Neuroscience

Las enfermedades alérgicas más frecuentes son la rinoconjuntivitis, el asma, la urticaria, la dermatitis atópica, la dermatitis alérgica de contacto, la alergia alimentaria, la alergia a fármacos y la anafilaxia.

Los alérgenos pueden sensibilizar a la persona predispuesta, de modo que su sistema inmunitario produzca una serie de anticuerpos, habitualmente del tipo inmunoglobulina E (IgE) contra ellos. Estos anticuerpos tipo IgE se fijan a la superficie de los mastocitos (localizadas en la piel y mucosas) y basófilos (circulantes en el torrente sanguíneo). Cuando el paciente vuelve a tener contacto con el alérgeno se produce una interacción con la IgE fijada a dichas células y se efectúa un cambio conformacional en la superficie de estas células, que liberan una serie de mediadores proinflamatorios, responsables de los diferentes síntomas y signos de las enfermedades alérgicas.

En el caso de los alérgenos de contacto, el mecanismo de hipersensibilidad implicado es de tipo retardado mediado por células (linfocitos). Los alérgenos de contacto sensibilizan a los linfocitos, y cuando el paciente vuelve a tener contacto con dichas sustancias, liberan una serie de mediadores proinflamatorios que provocan los síntomas y signos característicos de la dermatitis alérgica de contacto.

Las enfermedades alérgicas se producen por una alteración del sistema inmunitario en la que participan distintas células, principalmente mastocitos, basófilos, linfocitos y eosinófilos. El desencadenamiento de una reacción alérgica supone la liberación de mediadores inflamatorios que son los responsables inmediatos y tardíos de los síntomas que padecen los pacientes. Los alérgenos transportados más frecuentemente por el aire son los pólenes, los hongos, los ácaros y los epitelios de animales domésticos. También son alérgenos importantes algunos alimentos, las picaduras de abejas y avispas, y los medicamentos. Las enfermedades alérgicas tienen un claro componente hereditario y, aunque se han producido importantes avances en su investigación, queda todavía mucho por descubrir, como predecir qué personas desarrollarán alergia, y a cuáles habrá que exponer o no y a qué influencias ambientales, para evitar que se manifieste la enfermedad.

A efectos de la herencia, las enfermedades que se consideran alérgicas son la dermatitis atópica y la alergia respiratoria, bien como rinitis (con o sin conjuntivitis), bien como asma, o ambas. Ello es importante, porque otras entidades, como la alergia a los fármacos o la urticaria, se comportan de modo distinto. La observación de que las enfermedades alérgicas presentan una agrupación familiar fue comunicada por primera vez por Cooke y Vander Veer en 1916, cuando compararon 504 individuos con enfermedad alérgica frente a 76 controles no alérgicos, y observaron que prácticamente la mitad de los pa-

cientes alérgicos presentaba antecedentes familiares de alergia frente al 14% de los controles. Los estudios realizados en gemelos, monocigóticos y dicigóticos, han reafirmado el componente genético, puesto que la concordancia en los gemelos monocigóticos (que presentan idéntica carga genética) es superior a la de los gemelos dicigóticos. Ello implica que, como se ha explicado anteriormente, además de un importante



En todas las especies estudiadas las neuronas histaminérgicas se originan en el hipotálmo posterior en una región denominada núcleo tuberomamilar

componente hereditario, existen otros factores asociados que participan en el desarrollo de las enfermedades alérgicas

El patrón de herencia de las enfermedades alérgicas es el de las enfermedades genéticas complejas, en las cuales los factores genéticos y ambientales influyen no solamente en el desarrollo de la sensibilidad mediada por IgE, sino también en el desarrollo ulterior de síntomas clínicos a diferentes niveles, como la piel, la nariz o el pulmón.

PACIENTES Y MÉTODOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS ANALIZADOS

POBLACIÓN	VARIABLE (media±S.D)
Número de sujetos (n)	195
Mujeres (n)	96
Hombres (n)	99
Edad (años)	49.2±22.2
Histamina (ng/mL)	92.3±53.6
IgA (mg/dL)	236.48±148.6
IgG (mg/dL)	1089.0±302.4
IgM (mg/dL)	112.2±58.8
IgE (KU/L)	122.9±287.4
PCR-us (mg/L)	5.5±17.3
Leucocitos (x1000cells/µl)	7.1±3.3
Linfocitos%	32.0±11.9
Neutrófilos%	56.7±13.0
Monocitos%	7.4±2.1
Eosinófilos%	3.1±2.2
Basófilos%	0.63±0.4
TNFA (pg/mL)	7,84±6,95
IL1B (pg/mL)	8,81±7,59
IL6 (pg/mL)	2,02±5,01
IL8 (pg/mL)	2,07±2,17
IL10 (pg/mL)	4,3±18,29

POLIMORFISMOS GENÉTICOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

GEN *HRH1*, rs901865, polimorfismo -17AG: localizado en el promotor del gen. Se ha estudiado en relación con reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, esquizofrenia y con respuesta al tratamiento con antipsicóticos.

GEN *HRH2*, rs2067474, polimorfismo -1018GA: localizado en el promotor del gen en una región amplificadora o “enhancer”. Se ha estudiado en relación con esquizofrenia y respuesta a antipsicóticos.

GEN *HNMT*, rs11558538, polimorfismo Thr105Ile (C314T): Con un efecto posiblemente patológico, disminuye la actividad de la enzima, y está asociado con variaciones en los niveles de histamina, reacciones de hipersensibilidad, esquizofrenia, entre otras patologías.



Los individuos con el genotipo GG en el gen *HRH1* polimorfismo -17AG, presentan en sus parámetros bioquímicos un componente proinflamatorio

RESULTADOS DEL ESTUDIO

El análisis de los niveles plasmáticos de los factores bioquímicos en los 195 sujetos del estudio en función de 3 polimorfismos en los genes *HRH1*, *HRH2* y *HNMT*, indican la participación de estos polimorfismos en procesos inflamatorios modificando los niveles plasmáticos de diferentes mediadores inflamatorios y de las células del sistema inmunológico.

DETERMINACIÓN DE FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

<i>HRH1</i> -17A>G	(n; frecuencia)
AA	7; 3.6%
GA	53; 27.2%
GG	135; 69.2%
<i>HRH2</i> -1018G>A	(n; frecuencia)
GG	182; 93.3%
GA	13; 6.7%
<i>HNMT</i> Thr106Ile	(n; frecuencia)
CC	156; 80.0%
CT	38; 19.5%
TT	1; 0.5%

POLIMORFISMO *HRH1* -17AG (rs901865) (Figura 5)

Los sujetos con el genotipo GG del polimorfismo *HRH1* -17AG (rs901865) presentan niveles de TNFA elevados con respecto a los sujetos con genotipo GA/AA (8,45 pg/mL vs 6,0 pg/mL

respectivamente; $p=0.003$). Los niveles de TNFA en los sujetos con genotipo GG están por encima del rango de referencia (no detectable-8.1 pg/mL). Además, en los individuos con genotipo GG se observa también un incremento en el % de monocitos en comparación con los individuos con genotipo GA/AA (7,61 vs 6,98, respectivamente; $p=0.047$). En los individuos con el genotipo GA/AA se observa una tendencia hacia la significación estadística, con niveles incrementados de histamina en sangre, cuando se compara con los individuos *HRH1* GG (100,89 vs 88,47 ng/mL respectivamente, $p=0.053$). Los niveles séricos de IL6 tienden a ser más altos en los sujetos con genotipo *HRH1* GG que en los individuos GA/AA (2,33 pg/mL vs 1,95 pg/mL respectivamente, $p=0.051$). El resto de los parámetros bioquímicos estudiados no presentan variaciones con respecto al polimorfismo *HRH1* -17AG. Cuando analizamos la distribución de sujetos en función del genotipo *HRH1* -17AG usando la prueba estadística de chi-cuadrado, observamos que el 95% de los individuos con niveles de TNFA superiores a 8.1 pg/mL son GG (chi-cuadrado=5.4, $p=0.02$).

POLIMORFISMO *HRH2* -1018GA (rs2067474) (Figura 6)

El análisis estadístico del polimorfismo *HRH2* -1018GA (rs2067474) y los diferentes parámetros bioquímicos indica diferencias significativas con respecto a niveles de PCR-us y a % de monocitos. Los individuos con el genotipo *HRH2* GA presentan niveles superiores de PCR-us comparado con los individuos con genotipo GG (6,63 vs 4,52, $p=0.019$), mientras que los individuos homocigotos GG tienen más monocitos en sangre que los individuos GA (7,51 vs 6,22, $p=0.033$). Cuando analizamos la distribución de sujetos en función del genotipo *HRH2* -1018GA usando la prueba estadística chi-cuadrado, observamos que aproximadamente el 70% de los individuos con niveles de PCR-us superiores a 3.0 mg/mL son GA y el 77% de los individuos con niveles de PCR-us inferiores a 3.0 mg/mL son GG (chi-cuadrado 13.4, $p=0.001$).

POLIMORFISMO *HNMT* Thr105Ile (rs11558538) (Figura 7)

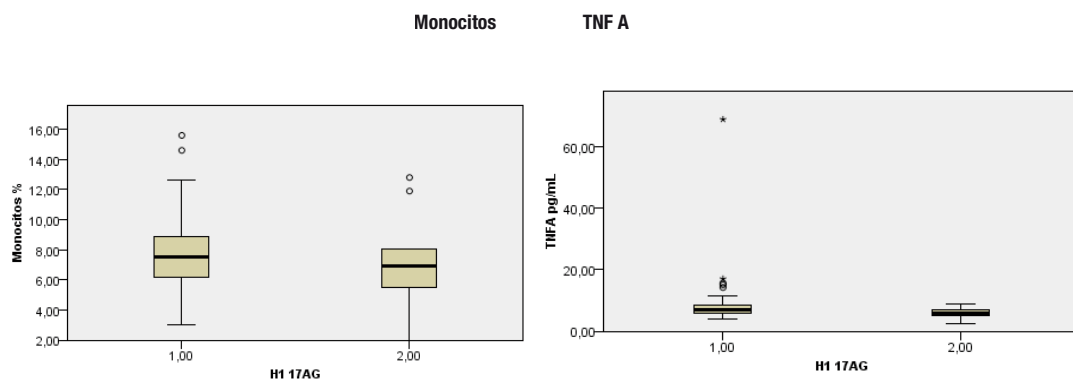
Los resultados obtenidos del análisis estadístico del polimorfismo *HNMT* Thr105Ile (rs11558538) y parámetros bioquímicos indican diferencias significativas en los niveles de IL8; los individuos con genotipo *HNMT* CC (Thr105Thr) poseen niveles elevados de IL8 en suero comparado con individuos CT/TT (2.34 vs 1.16, $p=0.015$).

VARIABILIDAD DE LOS FACTORES BIOQUÍMICOS EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE HISTAMINA

También se ha estudiado como los niveles de histamina en sangre afectan a los diferentes parámetros bioquímicos, para ello se dividieron los sujetos en 2 grupos: aquellos con nive-

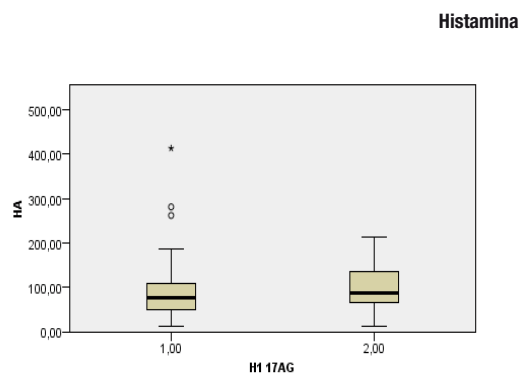
Figura 5. RESULTADOS POLIMORFISMO *HRH1* -17AG (rs901865)

Genotipos <i>HRH1</i> -17AG		HA ng/mL	IL6 pg/mL	Monocitos %	TNFA pg/mL
G/G (1)	Media	88,470	2,3293	7,618	8,4464
	N	135	67	135	67
	Desviación Estándar	54,7220	5,61	2,0892	7,89018
G/A (2)	Media	100,892	1,0510	6,982	5,9986
	N	60	21	60	22
Total	Media	92,292	2,0242	7,422	7,8413
	N	195	88	195	89
	Desviación Estándar	53,6002	5,00663	2,0852	6,94953

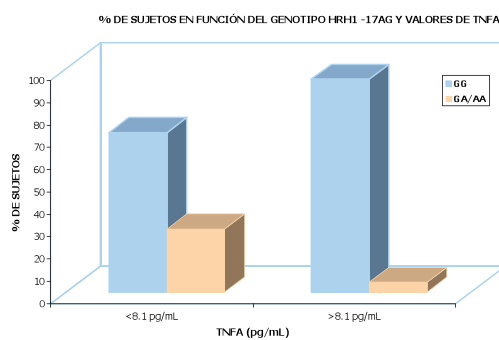


Significación estadística: p=0.047

Significación estadística: p=0.003



Significación estadística: p=0.053



PEARSON CHI-SQUARE= 5.4; p=0.02

Figura 6. RESULTADOS POLIMORFISMO HRH2-1018G A (rs2067474)

GENOTIPOS HRH2 -1018GA		PCR-us (mg/dL)	Monocitos %
GG (1)	Media	4,52906	7,508
	N	180	182
	Desviación Estándar	12,571657	2,0800
	Mínimo	,020	2,0
	Máximo	127,350	15,6
GA (2)	Media	6,63154	6,215
	N	13	13
	Desviación Estándar	11,199233	1,8293
	Mínimo	,150	3,4
	Máximo	43,080	9,6
Total	Media	4,67067	7,422
	N	193	195
	Desviación Estándar	12,468503	2,0852
	Mínimo	,020	2,0
	Máximo	127,350	15,6

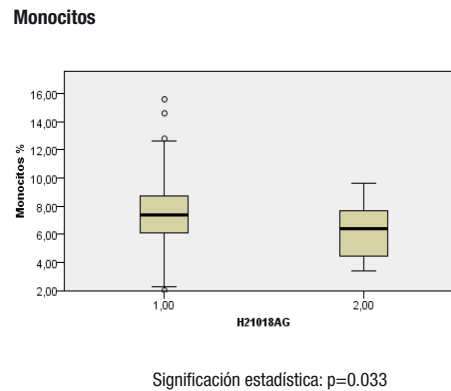
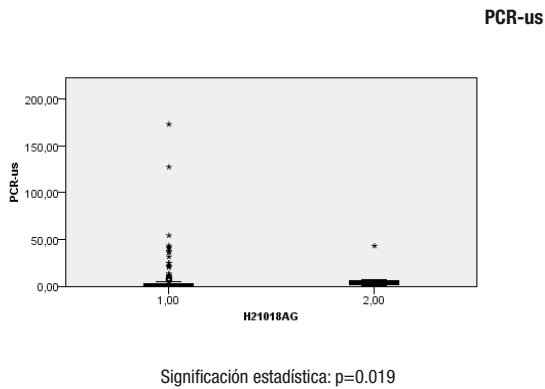
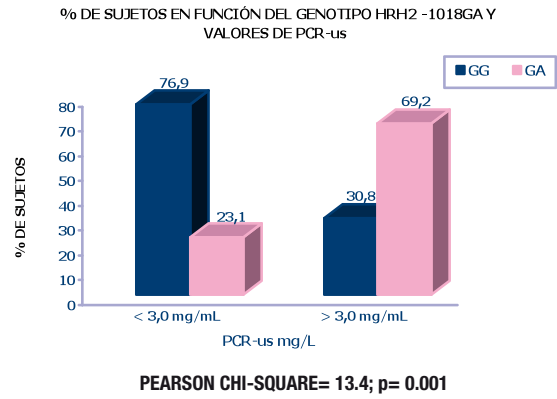


Figura 7. RESULTADOS POLIMORFISMO HNMT Thr105Ile (C314T) (rs11558538)

HNMT Thr105Ile	IL8 pg/mL				
	Media	N	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
C/C (1)	2,3379	68	2,37084	,17	11,90
C/T (2)	1,1600	20	,71595	,09	2,59
Total	2,0702	88	2,16498	,09	11,90

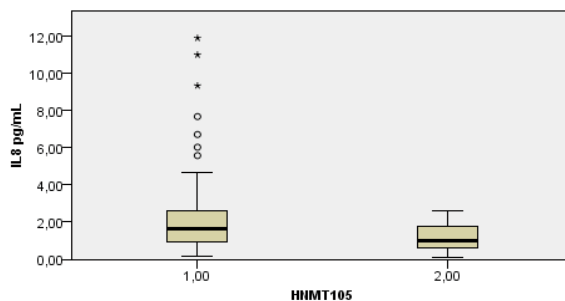
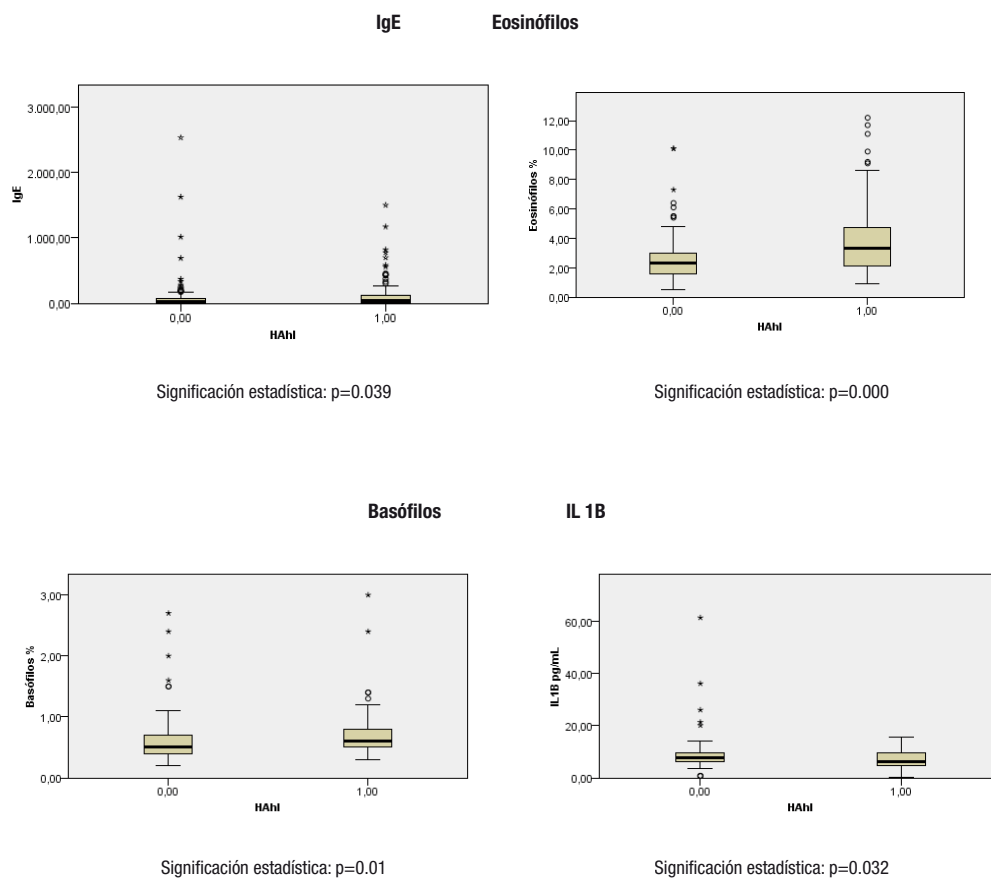


FIGURA 8. VARIABILIDAD DE LOS FACTORES BIOQUÍMICOS EN FUNCIÓN DE LOS NIVELES DE HISTAMINA

HA ng/mL		IgE KU/L	Eosinófilos %	Basófilos %	IL1B pg/mL
<95 ng/mL (0)	Media	106,125	2,572	,585	9,9052
	N	110	111	111	54
	Desviación Estándar	306,3392	1,6485	,3918	9,20670
	Mínimo	1,2	,5	,2	,72
	Máximo	2535,9	10,1	2,7	61,30
	Mediana	28,310	2,300	,500	7,7600
>95 ng/mL (1)	Media	144,847	3,877	,698	7,1097
	N	84	84	84	35
	Desviación Estándar	260,7013	2,5241	,4018	3,44997
	Mínimo	,9	,9	,3	,37
	Máximo	1502,8	12,2	3,0	15,60
	Mediana	44,005	3,300	,600	6,2300
Total	Media	122,891	3,134	,633	8,8058
	N	194	195	195	89
	Desviación Estándar	287,3993	2,1649	,3991	7,58519
	Mínimo	,9	,5	,2	,37
	Máximo	2535,9	12,2	3,0	61,30
	Mediana	33,160	2,600	,500	7,35



les de histamina dentro de la normalidad (<90 ng/mL) y aquellos con niveles de histamina a la normalidad (>90 ng/mL). Mediante este análisis estadístico observamos que los pacientes con niveles altos de histamina también pre-

sentan niveles altos de IgE ($p=0.04$), de eosinófilos ($p=0.000$), de basófilos ($p=0.001$) y niveles bajos de ILB ($p=0.032$) con respecto a los individuos con niveles de histamina normales. (Figura 8).

Conclusiones

El análisis de los resultados nos permite sacar varias conclusiones importantes para determinar el papel de los polimorfismos genéticos estudiados y su relación con procesos inflamatorios, y corroborar la correlación entre niveles de histamina y parámetros de procesos alérgicos.

Según los datos aportados, el polimorfismo -17AG en el gen *HRH1* está claramente involucrado en procesos inflamatorios y los individuos homocigotos GG presentan un patrón proinflamatorio, con aumento de IL6 y TNFA en suero, y de monocitos en sangre, estando las cifras de TNFA en los sujetos portadores del genotipo GG en valores patológicos. Además, hemos observado que el 95% de los pacientes con el TNFA por encima de valores normales son GG, aunque el 70% de los pacientes con cifras normales de TNFA sérico son también GG. Por lo tanto existe una interacción clara entre el polimorfismo *HRH1* -17AG y mediadores inflamatorios, como el caso del TNFA. Se sabe que el TNFA participa activamente en las reacciones alérgicas del aparato respiratorio, como el asma, ya que es liberado por mastocitos y eosinófilos, y además promueve la liberación de citocinas, moléculas de adhesión y la migración de granulocitos. Es una citocina que tiene un papel importante en la respuesta inmunitaria innata y es producida principalmente por macrófagos por un mecanismo IgE-dependiente.

Los individuos con el genotipo GG en el gen *HRH1* polimorfismo -17AG, presentan en sus parámetros bioquímicos un componente proinflamatorio.

En este estudio, el polimorfismo -1018GA en el gen *HRH2* está relacionado con la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCR-us). El 70% de los individuos con niveles de PCR-us por encima de los valores normales son heterocigotos para este polimorfismo (G-1018A), y además estos individuos presentan niveles de PCR-us superiores a los individuos homocigotos (G-1018G). El 75% de los individuos con cifras normales de PCR-us sérica son homocigotos GG. La PCR-us es un marcador de inflamación sistémica y esta considerado un marcador pronóstico en patologías cardiovasculares y diabetes mellitus. En asma alérgica y rinitis se han encontrado niveles séricos elevados de esta proteína, lo cual se asocia con inflamación crónica de las vías respiratorias en pacientes asmáticos. Se han relacionado niveles altos de PCR-us en suero con el síndrome de múltiples alergias. La PCR-us es un marcador de inflamación crónica, cifras elevadas podrían indicar la presencia de una inflamación crónica subyacente. La obesidad y el consumo de tabaco aumentan los niveles séricos de PCR-us.

Los individuos con el genotipo GA en el gen *HRH2* polimorfismo -1018GA presentan en sus parámetros bioquímicos un componente de inflamación sistémica, que no está presente en los individuos con el genotipo GG.

Los individuos con genotipo CC en el gen *HNMT* polimorfismo Thr105Ile tienen niveles en suero de IL8 mayores que los individuos con genotipos CT/TT. Los resultados de los estudios con histamina indican que valores de histamina en sangre por encima de la normalidad (> 90ng/mL), se asocian a parámetros bioquímicos implicados en procesos alérgicos. Por lo tanto, la histamina se puede considerar un marcador de la presencia de un proceso alérgico. Los resultados obtenidos en este estudio se pueden considerar relevantes, pues los marcadores genéticos analizados en los sujetos sanos se relacionan con procesos inflamatorios, y el tener un genotipo u otro indica la situación del individuo en relación con marcadores de inflamación y alergia. Además, los resultados aseveran el papel de la histamina en los procesos alérgicos y la importancia de conocer los niveles de histamina en sangre como indicativo de la evolución del tratamiento. ■



Lucía Fernández-Novoa
genetica@ebiotec.com

Referencias Bibliográficas:

1. Akdis CA, Simons FE. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur J Pharmacol* 2006; 533(1-3):69-76.
2. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P, Adkinson M. Middleton's allergy: principles and practice. In: Adamko DJ, Adkinson NF Jr, Akdis CA, Amrani Y, Apter AJ, Avila-Tang E, editors. 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2008. pp. 56-991.
3. Galez D, Codig S, Raos M, et al. C-reactive protein in children with asthma and allergic rhinitis. *Biochemia Medica* 2006; 16(2):163-9.
4. Falus A. Histamine, part of the metabolome. *Acta Biol Hung*. 2003; 54(1):27-34. Review.
5. Fernández-Novoa L, Cacabelos R. Histamine function in brain disorders. *Behav Brain Res*. 2001;124(2):213-33. Review.
6. García-Martín E, Ayuso P, Martínez C, et al. Histamine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(5):867-83.
7. Rutherford K, Parson WW, Daggett V. The histamine N-methyltransferase T105I polymorphism affects active site structure and dynamics. *Biochemistry*. 2008; 47(3):893-901.

POTENCIE SUS DEFENSAS NATURALES



DefenVid[®]

nutracéutico

LA SALUD QUE VIENE DEL MAR

No contiene conservantes, gluten ni lactosa

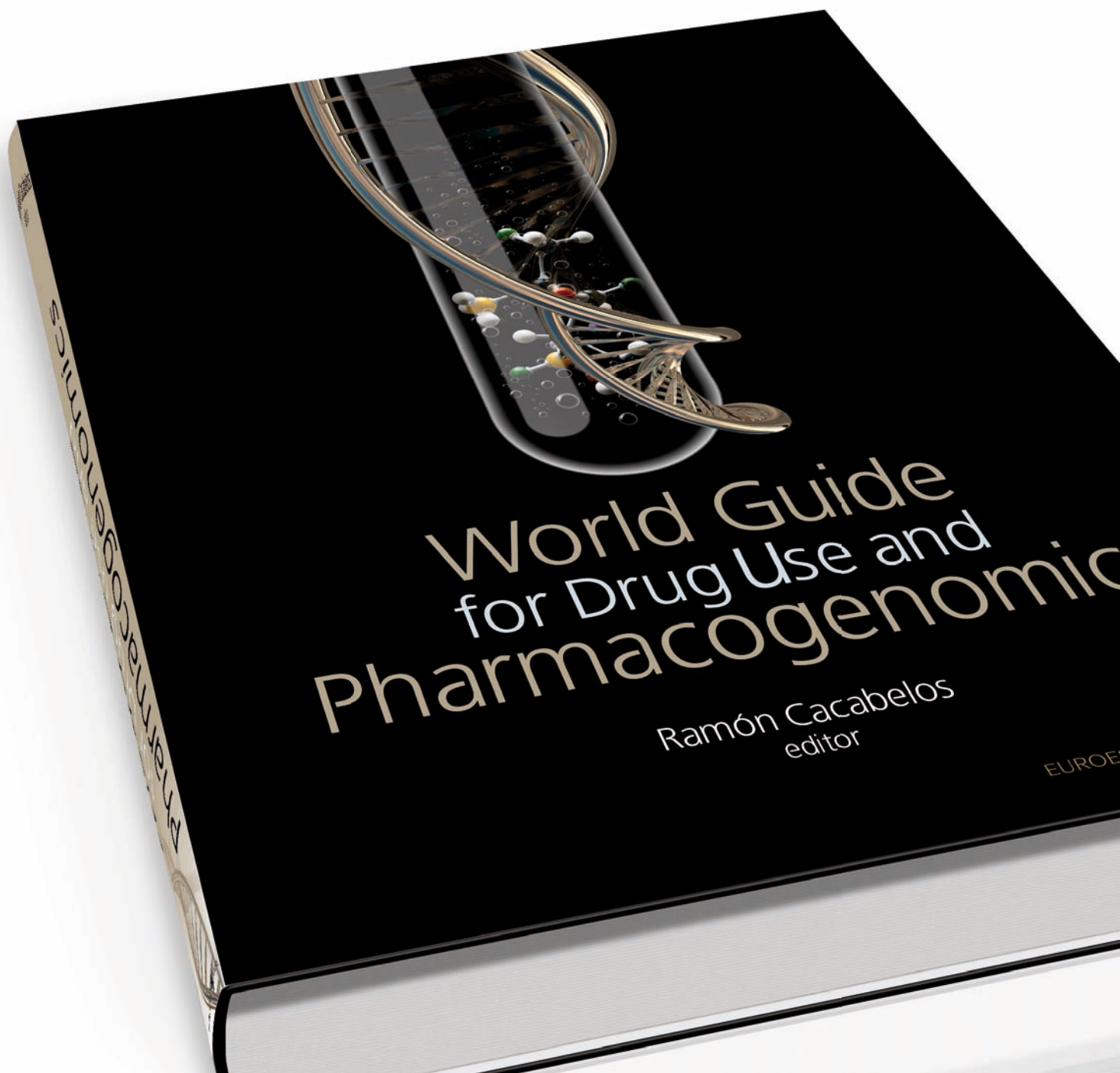
DefenVid[®]

Es un nutracéutico compuesto por Juritrofin[®] (E-JUR-94013[®]), un extracto lipoproteico obtenido mediante procesos biotecnológicos no desnaturalizantes a partir de la especie *T. trachurus*. Diversos estudios preclínicos demuestran que Juritrofin[®] regula los mecanismos de defensa y la respuesta inmunológica frente a procesos infecciosos o desarreglos del sistema inmune.

Referencias:

- Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002; 24:573-8.
- Int Immunopharmacol 2005; 5:253-62.
- IPA Osaka. International Psychogeriatrics 2007; 19 (Suppl 1):416.


ebiotec
9 0 2 1 0 3 7 2 6
www.ebiotec.com



Los tiempos están cambiando. Tras décadas de aparente prosperidad, gran parte de los países desarrollados han entrado en un periodo de recesión y ralentización del crecimiento cuyas consecuencias, además de afectar el poder adquisitivo de las personas, serán imprevisibles para el progreso de la ciencia y la medicina. Esta nueva, aunque no inédita, circunstancia está obligando a reconceptualizar diferentes aspectos relacionados con la educación, la política, la economía, la ciencia y la tecnología. El gasto en

salud se está convirtiendo en un importante problema político y socioeconómico en el mundo desarrollado, especialmente en Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, en donde la transformación de la pirámide poblacional genera alarma por su reducción en las tasas de nacimientos y la explosión de las tasas de envejecimiento. En varios países de la Unión Europea, los gastos en salud están poniendo a muchos Estados al borde de la bancarrota; y la Reforma Sanitaria encuentra resistencia a ambos lados del Atlántico.

Primera Guía Mundial de Farmacogenómica

Del Genoma Humano a los Retos Futuros de la Medicina Genómica

Ramón Cacabelos

Editor-Jefe WGPX
Presidente, World Organization of Genomic Medicine
Presidente, Sociedad Española de Medicina Genómica

Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, 15165-Bergondo, Coruña;
Cátedra EuroEspes de Biotecnología y Genómica, Universidad Camilo José Cela, Madrid

El gasto farmacéutico representa un 10-20% de los gastos en salud y ha crecido un 35% en los países de la OCDE desde el año 2000. En el 2003, el gasto en fármacos representaba un 18% del total del gasto sanitario en los países de la OCDE (30% en la República de Eslovaquia, Corea del Sur y Hungría; y un 10% en Dinamarca y Noruega). Sin embargo, el entrecimiento en el aumento del gasto en salud y la expansión de la economía han provocado una estabilización del gasto sanitario en relación al PIB de los países de la OCDE.

Durante la primera mitad de la pasada década, hasta 2006, el gasto sanitario creció sobre una media del 3% en términos reales; quizá la tasa de crecimiento más baja desde 1997. El gasto en salud creció de forma muy rápida en muchos países entre 2000 y 2003, con un crecimiento medio anual del 6.2%; a partir de 2003 se ralentizó sobre una media del 3.6% anual. En 2006, el gasto farmacéutico aumentó un 2% en los países de la OCDE, notablemente por debajo del 6-7% anual observado entre 2000 y 2003; ➤

por debajo también del 3.0-3.5% anual de 2004-2005. Con relación al PIB, el gasto sanitario se mantuvo estable alrededor de un 6-9%. El gasto público en fármacos aumentó un 30% en 2006 en Estados Unidos debido a la introducción del programa *Medicare* para ancianos y discapacitados. El gasto privado se redujo un 4%. En 2010, el gasto en prescripción de fármacos en Estados Unidos (\$307.400 millones) se redujo un 2.3%, la segunda caída más pronunciada en medio siglo (1.8% en 2008), y un 5.1% inferior al incremento registrado en 2009. Ajustando el gasto a los índices de deflación del PIB, el incremento real del gasto ascendió de \$261.000 millones en 2006 hasta \$277.000 millones en 2010. El gasto real *per capita* aumentó de \$876 en 2006 a \$898 en 2010; la tasa más alta del mundo, seguida por Canadá, Bélgica y Francia; en el otro extremo estarían México, Polonia, Dinamarca y Nueva Zelanda, con un gasto medio de \$180 a \$300 *per capita*. El gasto farmacéutico en los países de la OCDE se mantuvo sobre \$650 PPP en 2010. Estas diferencias internacionales en el gasto farmacéutico también reflejan una sustancial desigualdad en el uso de tecnologías de la salud y en el desarrollo científico, y contribuyen a ensanchar más el desequilibrio económico entre los países-motor de la economía mundial y otros países en vías de desarrollo. Este desajuste traerá consecuencias en el ámbito sanitario, en el progreso científico y en el desarrollo farmacéutico. Entre otras muchas incógnitas queda el papel que jugarán en este tablero economías emergentes como China, India o Brasil, donde la progresión en el crecimiento económico todavía no encuentra reflejo en las condiciones de salubridad, bienestar y salud de la población general.

La crisis económica internacional también va a afectar al desarrollo farmacéutico en esta década, con el consiguiente retraso en el abordaje terapéutico de problemas de salud prevalentes en nuestra sociedad. Los ensayos clínicos realizados entre 1989 y 2002 costaron una media de \$500 a \$2000 millones por cada nuevo fárma-

co, dependiendo de la categoría farmacéutica y del poder económico de las multinacionales que invirtieron en el desarrollo de nuevos productos. Esta enorme capacidad inversora queda limitada a muy pocas compañías farmacéuticas en el momento actual. Para incrementar su capitalización y poder acceder a mayores cuotas de mercado muchas empresas se han visto forzadas a fusionarse o a adquirir pequeñas compañías biotecnológicas que pudieran aportar un *pipeline* de novedades con posibilidad de agrandar el *portfolio* de la empresa matriz. La estrategia del "merging" tiene como consecuencia inmediata la reestructuración de las empresas y la reducción de puestos de trabajo. Grandes empresas del sector farmacéutico han tenido que recortar sus presupuesto de I+D, cancelando proyectos y cerrando centros de investigación que albergaban a cientos de investigadores que han visto truncado su futuro profesional. Las multinacionales, además de transformarse internamente, tienen que actualizar y adaptar sus planes estratégicos a la coyuntura actual, en paralelo a los inevitables recortes en salud que muchos Estados tienen que acometer, a las restricciones en gasto farmacéutico, a la caducidad de sus patentes suplantadas por genéricos, y a la creciente competitividad que plantean modernos agentes biotecnológicos y otros productos alternativos.

En este contexto de crisis global y sectorial, emerge la Medicina Genómica, como un nuevo desafío, un salto cualitativo en la conceptualización del entendimiento de la causa de las enfermedades (patología molecular), la instrumentación de nuevos procedimientos para poder alcanzar un diagnóstico precoz, y la personalización de los tratamientos farmacológicos.

Historia del Genoma Humano

Aunque la historia de la genómica tendría que empezar con los estudios pioneros de Gregor Mendel (1822-1884) en su jardín del convento de Brno, Moravia, al norte de la República Che-



Gregor Mendel



James Watson y Francis Crick en 1953



Crick, Watson y Wilkins recibiendo el Premio Nobel en 1962

ca, publicados en 1985-1986, y el trabajo que condujo a James Watson (1928-), Francis Crick (1916-2004), Maurice Wilkins (1916-2004) y Rosalind Franklin (1920-1958) a descubrir el ADN en 1953, por rigor histórico, según la Web oficial del gobierno norteamericano (www.ornl.gov/techresources/Human_Genome/project/timeline.shtml) la idea de entender las bases del Genoma Humano (GH) comenzó en realidad en 1983 cuando el LANL (*Los Alamos National Laboratory*) y el LLNL (*Lawrence Livermore National Laboratory*) iniciaron la producción de librerías de cDNA (ADN cósmido) que representaban cromosomas simples. Obviamente, estos trabajos se basaban en los estudios pioneros de la década de los años cincuenta, cuando Watson, Crick, Wilkins y Franklin descubrieron el ADN, lo que les valió el Premio Nobel de Medicina en 1962 a los tres primeros (Rosalind Franklin murió de cáncer a los 37 años).

En 1984, la OHER (*Office of Health and Environmental Research*) del DOE (*Department of Energy*) y la ICPEMC (*International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens*) cofinanciaron la Conferencia de Alta, en Utah, en la que se planteó el papel relevante de las tecnologías del ADN recombinante.

En 1985, Robert Sinsheimer organizó el meeting sobre la secuenciación del GH en la Universidad de California, en Santa Cruz; y Charles DeLisi y Davis A. Smith fueron los comisarios de la reunión de Santa Fe para evaluar la viabilidad de la iniciativa del GH (*Human Genome Initiative*).

En 1986, el DOE anunció la *Human Genome Initiative* y dotó al proyecto piloto con un presupuesto de \$3.5 millones. La reunión de Santa Fe se realizó el 3-4 de marzo de 1986. El *Genome Sequencing Workshop* organizado por M.W. Bitensky, de *Los Alamos National Laboratory*, contó con la participación de Norman Anderson, Ben Bernhart, George Bell, Mark Bitensky, Fred Blattner, Albert Branscomb, Sidney Brenner, Christian Burks, Charles Cantor, Anthony Car-

rano, Thomas Caskey, George Church, David Comings, Scott Cram, Joseph D'Anna, Larry Deaven, James Fickett, Richard Gelinas, Walter Gilbert, Walter Goad, Gerald Guralnik, Joyce Hamlin, John Hearst, Elaine Heron, Ed Hildebrand, Maurice Kashdan, Hans Lehrach, Sankar Mitra, Jane Moores, Robert Moyzis, Ted Puck, Richard Roberts, Francis Ruddle, David Smith, Hamilton Smith, Gary Stein, Janet Stein, F. William Studier, Eldon Sutton, Robert Wagner, David Ward, Ronald Walters, y Sherman Weissman. En un escrito del 15 de octubre de la revista *Nature*, Charles DeLisi definía a esta reunión como el "Meeting" que cambió el mundo.

En 1987, un comité del DOE ordenado por el Congreso de los Estados Unidos, el HERAC (*Health and Environmental Research Advisory Committee*), recomendó un proyecto a 15 años para secuenciar el genoma, y el DOE designó diversos centros multidisciplinares para llevarlo a cabo. Este mismo año, el NIGMS (*National Institute of General Medical Science*) de los NIH (*National Institutes of Health*) comenzó la financiación del Proyecto GH.

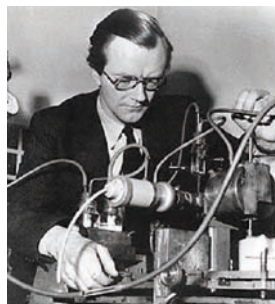
En 1988, los comités de la OTA (*Office of Technological Assessment*) y la NAS (*National Academy of Sciences*) del NRC (*National Research Council*) recomendaron la creación de un programa concertado para realizar el PGH. El mundo científico creó la HUGO (*Human Genome Organization*). El *Cold Spring Harbor Laboratory* celebró el primer *meeting* sobre secuenciación y cartografía del GH. El DOE y los NIH firmaron un MOU (*Memorandum of Understanding*) para la cooperación en la investigación del genoma. En el LANL se secuenció el telómero de los cromosomas y se descubrió su importancia en el envejecimiento y el cáncer.

“

La crisis económica internacional también va a afectar al desarrollo farmacéutico en esta década



Francis Crick y James Watson



Maurice Wilkins



Rosalind Franklin

En 1989, el DNA STS (*sequence tagged site*) recomendó correlacionar diversos clones de ADN. El DOE y los NIH establecieron el *Joint ELSI (Ethical, Legal, and Social issues) Working Group*. Se celebró el primer DOE *Human Genome Contractor/Grantee Workshop* el 3-4 de noviembre de 1989 en el Hotel Hilton de Santa Fe.

En 1990, el DOE y los NIH presentaron al Congreso de los Estados Unidos el Plan del HGP (*Human Genome Project*) y el HGP comenzó formalmente como un proyecto a 15 años. El HGP

comendaciones para el uso de la información genética y revisó la evolución del proyecto y la consecución de objetivos a 5 años. French Génethon aportó mega-YACs (*Yeast Artificial Chromosomes*) a la comunidad científica del genoma. El IOM (*Institute for Medicine*) hizo público el *U.S. HGP-funded report* sobre “*Assessing Genetic Risks*”. El LBNL (*Lawrence Berkeley National Laboratory*) implementó un sistema de secuenciación cromosómica mediada por transposones. El servicio GRAIL (*Gene Recognition and Analysis Internet Link*) para interpretación de secuencias facilitó el acceso por internet al ORNL (*Oak Ridge National Laboratory*).

En 1994 se consiguieron los objetivos marcados para los primeros 5 años del proyecto, un año por delante de lo previsto. Los laboratorios LLNL y LBNL completaron la segunda generación de librerías de clones de ADN correspondientes a cada cromosoma humano; se hizo efectiva la *Genetic Privacy Act*, primer producto legislativo del U.S. HGP, propuesto para regular la colección, análisis, almacenamiento y uso de muestras de ADN e información genética obtenida a partir de esas muestras, a propuesta del *ELSI Working Group*; se inauguró el DOE MGP (*Microbial Genome Project*), primer spin-off del HGP; el LLNL comercializó *chromosome paints*; el ANL (*Argonne National Laboratory*) también comercializó las tecnologías SBH (*Sequencing by Hybridization*); y se activó la *Information Web site* del HGP para acceso público.

En 1995, los LANL y LLNL anunciaron un mapa físico en alta resolución de los cromosomas 16 y 19, y se publicaron mapas de resolución media de los cromosomas 3, 11, 12 y 22, así como un mapa físico con más de 15.000 marcadores STS; en el *95th Meeting de la American Society of Microbiology*, celebrado el 21-25 de mayo en Washington DC, Craig Venter, del *Institute for Genomic Research*, y Hamilton Smith, de la *Johns Hopkins University*, anunciaron la secuenciación completa de los genomas de la bacteria *Haemophilus influenzae*, y de la bacteria más pequeña, *Mycobacterium*



En 2003 se produjeron dos acontecimientos relevantes: el 50 aniversario del descubrimiento de la doble hélice del ADN, y la consecución de la secuencia completa del genoma humano

se inició marcando genes en los cromosomas como lugares de expresión de RNA; y se desarrollaron los instrumentos necesarios para producir eficientemente *large-insert BACs (Bacterial Artificial Chromosomes)*.

En 1991 se estableció la base de datos GDB (*Genome Database*), en la que se recogía toda la información sobre el genoma generada en los centros asignados a su investigación.

En 1992 de publicó el primer mapa de ligamiento genético de baja resolución, y se establecieron las bases del DOE y los NIH para compartir datos y poder acceder libremente a la información sobre el genoma.

En 1993 se estableció el Consorcio Internacional IMAGE (*Integrated Molecular Analysis of Gene Expression*), presentado el 17 de febrero 1993 en *The Scientist* y cuyos resultados se hicieron públicos en 1996 en la revista *Genomics*, en un artículo firmado por G. Lennon, C. Auffray, M. Polymeropoulos y M.B. Soares. En 1993, la *Task Force on Genetic and Insurance Information* del DOE-NIH *ELSI Working Group* publicó las re-



James Watson



Francis Collins

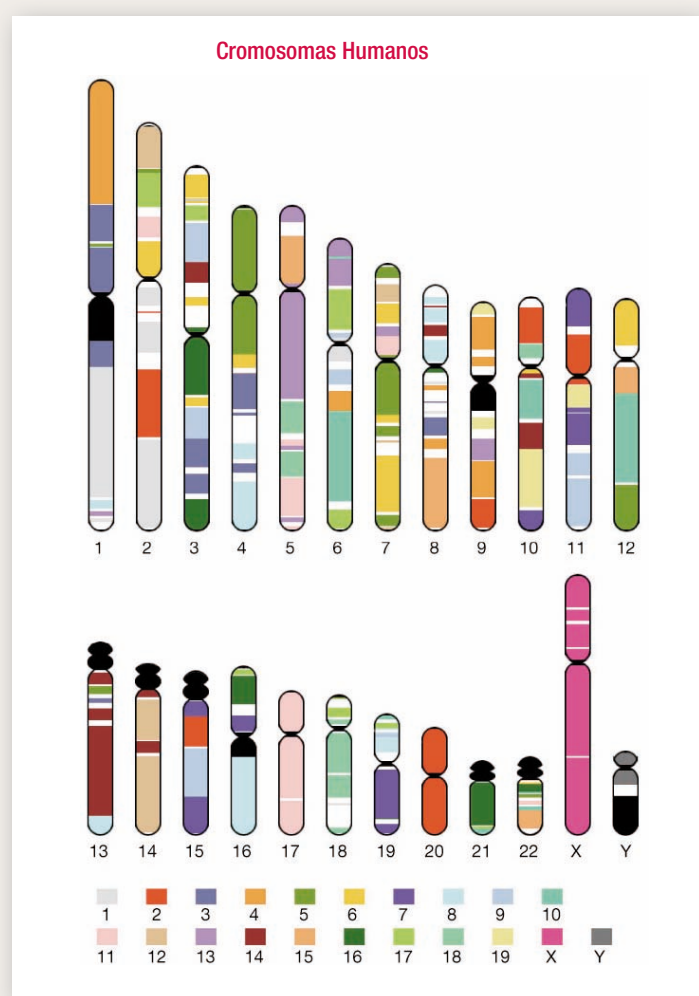


Craig Venter y Francis Collins

plasma genitalium; y aparecieron las *Guidelines* de la EEOC (*Equal Employment Opportunity Commission*) y la ADA (*American with Disabilities Act*) para cubrir la discriminación basada en información genética relativa a enfermedades u otras condiciones personales.

En 1996 el grupo liderado por Carol Bult secuenció el genoma del microbio productor de metano, *Methanococcus jannaschii* (1.7 Mb), confirmando la existencia de la tercera rama de la vida sobre la tierra; el DOE inició 6 proyectos piloto sobre *BAC end sequencing*; la *Health Care Portability and Accountability Act* estableció la prohibición del uso de información genética en aquellos casos que pudieran condicionar decisiones en seguros de salud; en la Conferencia de las Bermudas se acordó adoptar una serie de medidas para regular la liberación de datos sobre secuenciación; el DOE y el NCHGR (*National Center for Human Genome Research*) establecieron las reglas para el uso de personas en proyectos de secuenciación genómica; el consorcio internacional completó la secuenciación de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*; se completó la secuencia del receptor de las células T humanas; y la *Wellcome Trust* financió una reunión sobre estrategias de secuenciación a gran escala para la coordinación internacional de la secuenciación del GH.

En 1997, el NIH NCHGR se convirtió en el *National Human Genome Research Institute* (NHGRI); un grupo de científicos liderado por Frederick Blattner, de la Universidad de Wisconsin, Madison, completó la secuenciación del genoma de *Escherichia coli* (4.6 Mb); se celebró en las Bermudas la segunda reunión sobre estrategias de secuenciación a gran escala; se completaron los mapas físicos en alta resolución de los cromosomas X y 7; la *Task Force on Genetic Testing* del DOE-NIH hizo públicas las recomendaciones para la realización de test genéticos; el DOE creó el *Joint Genome Institute* para la implementación de actividades *high-throughput* en secuenciación y genómica funcional; y la UNESCO adoptó la *Universal Declaration on the Human Genome and*



Human Rights.

En 1998, el *Hospital for Sick Children* de Toronto, Ontario, se incorporó a la colección de datos para la GDB; un grupo internacional liderado por Robert Waterston de la *Washington University School of Medicine*, St. Louis, y John Sulston, del *Sanger Centre*, en Cambridge, Inglaterra, completaron la secuenciación de los 97 millones de bases que constituyen el genoma del gusano *Caenorhabditis elegans*; el DOE y los NIH revelaron



John Sulston



Craig Venter y el Presidente Obama



James Watson y Graig Venter

los planes para los próximos 5 años, anticipando que el proyecto estaría completado en 2003; el JGI (*Joint Genome Institute*) del Departamento de Energía, en Walnut Creek, California, superó las expectativas, secuenciando unos 20 Mb en 1998; se liberó el GeneMap'98, con 30.000 marcadores; *Incyte Pharmaceuticals* reveló planes para secuenciar el GH en 2 años; la *Wellcome Trust Pathogen Genome Unit* del *Sanger Centre* publicó la secuencia del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* (4.4 Mb); y el *Human Genome News* anunció que el *Microbial Genome Program* (MGP) del DOE estaba secuenciando los genomas de *Pseudomonas putida* (5.0 Mb), *Thiobacillus ferrooxidans* (2.9 Mb), *Desulfovibrio vulgaris* (1.7 Mb), *Caulobacter crescentus* (3.8 Mb), *Chlorobium tepidum* (2.1 Mb) y *Dehalococcoides ethenogenes*; se constituyó *Celera Genomics* para secuenciar el GH usando recursos generados por el HGP; el DOE financió nuevos proyectos para *BAC end sequencing*; más de 800 científicos asistieron al *meeting* del *Largest-ever ELSI* financiado por el DOE, el *Whitehead Institute* y la *American Society of Law, Medicine, and Ethics*; y el HGP traspasó su ecuador temporal.

En 1999, el 1 de diciembre, científicos del *Sanger Centre*, de la Universidad de Oklahoma en Norman, de la Universidad de Washinton en St. Louis, y de la Universidad Keio en Japón, anunciaron la secuenciación completa del primer cromosoma humano, el cromosoma 22, con 33.5

Marion Roussel, Monsanto, Novartis, Pfizer, Roche, SmithKline Beecham y Zeneca, con una participación adicional de \$14 millones aportada por la Wellcome Trust; el 23 de noviembre se conmemoró la *The Billion Base Celebration*, con Bruce Alberts como Presidente de la *Academy of Sciences* y planificador del proyecto, Francis Collins, como director del NHGRI, Donna Shalala, como Secretaria del HHS, y Bill Richardson, como Secretario del DOE; y el HGP anunció el objetivo de conseguir un primer borrador del genoma entre 2000 y 2001.

En 2000, el 25 de junio, los líderes del HGP y el Presidente Clinton anunciaron la consecución del primer borrador del GH completo, como un gran hito histórico. Las estrellas del evento, aparte del Presidente de los Estados Unidos y el Primer Ministro inglés, Tony Blair, fueron Ari Patrinos, Director del *Human Genome Program*, Craig Venter, Director de *Celera Genomics*, y Francis Collins, Director del *National Human Genome Research Institute* de los NIH. Este mismo año, el Consorcio Internacional presentó la secuencia completa del cromosoma 21, el segundo cromosoma humano secuenciado y el más pequeño del genoma. Investigadores del DOE, encabezados por Elbert Branscomb, Director del *Joint Genome Institute*, y Trevor Hawkins, Director de Secuenciación del mismo instituto, anunciaron la secuenciación completa de los cromosomas 5, 16 y 19. El 24 de marzo de 2000, la revista *Science* publicó una serie de artículos de cientos de científicos distribuidos por más de 20 instituciones públicas y privadas, dirigidos por Gerald Rubin de la Universidad de California en Berkeley y del *Howard Hughes Medical Institute*, y Craig Venter de *Celera Genomics* en Rockville, Maryland, en el que se descifraban los 250 millones de bases del genoma de la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*. Ese mismo año, muy prolífico para el HGP, el Presidente Clinton firmó la orden ejecutiva por la que se prohibía a las agencias y departamentos federales usar información genética para la contratación o promoción de los trabajadores públicos.

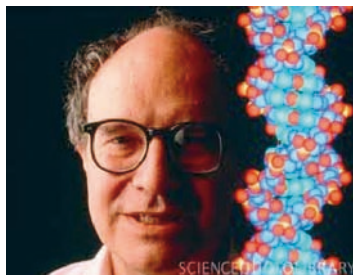


En términos filosóficos, el GH es la nueva enciclopedia en la que podemos empezar a entender quiénes somos, de dónde venimos y hacia dónde vamos

millones de bases; se inauguró el *Joint Genome Institute* en Walnut Creek, California; un grupo de firmas farmacéuticas anuncian la creación de un consorcio liderado por Arthur L. Holden para crear un mapa de 300.000 SNPs, con un presupuesto de \$30 millones aportado por Bayer, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Wellcome, Hoescht



El Presidente Clinton con Craig Venter y Francis Collins



Walter Gilbert (1932-)
(Premio Nobel de Química en 1980)



Bernardine Healey



En 2001 se completó la secuenciación del cromosoma 20, el tercero de la saga humana, en el *Wellcome Trust Sanger Centre*. El 15 de febrero en *Nature* y el 16 de febrero en *Science* se publicaron los trabajos que descifraban la secuencia del primer borrador del GH, bajo el liderazgo de Venter y Collins. En el mismo número de *Science* se publicó un artículo sobre “*Functional Annotation of Mouse Genome Sequences*”. Por esa época, Pieter de Jong lideraba un gran equipo de científicos que se encargaba de proveer las librerías BAC empleadas en la secuenciación del genoma humano y los genomas de otras especies.

En 2002, el 5 de diciembre, *Nature* publicó la secuencia del genoma del ratón (*Mus musculus*), con 2.500 millones de pares de bases, que comparten un 99% de similitud con el genoma humano, según Jane Rogers del *Wellcome Trust Sanger Centre*, y científicos del Consorcio Internacional, liderados por el *Joint Genome Institute*, hicieron pública la secuencia del genoma del pez japonés *Fugu rubripes*, temible por la letal neurotoxina que fabrican sus vísceras.

En 2003 se produjeron dos acontecimientos relevantes: el 50 aniversario del descubrimiento de la doble hélice del ADN, y la consecución de la secuencia completa del genoma humano (periodo 1990-2003). El 14 de abril se declaró completo el HGP, compuesto por 3.000 millones de pares de bases, dos años antes de lo previsto, con gran despliegue mediático. El 24 de abril de 2003, la revista *Nature* sacó un número especial dedicado al 50 aniversario del ADN, conmemorando la hazaña de James Watson (primer director del HGP, defenestrado en 1992 por desavenencias sobre la patente de genes con Bernardine Healey, Directora de los NIH; sustituido en abril de 1993 por Francis Collins), Maurice Wilkins, Rosalind Franklin y Francis Crick en 1953, y una serie de trabajos que culminaban el esfuerzo heroico realizado para

secuenciar el GH en un tiempo record. Entre los trabajos publicados destacaban “*A Vision for the Future of Genomics Research*” de Francis S. Collins, Eric D. Green, Alan E. Guttmacher, y Mark S. Guyer, (*Nature* Apr 24: 835, 2003), “*Genetics and the Making of Homo sapiens*” de Sean B. Carroll (*Nature* Apr 24: 849, 2003), y “*Genome Sequencing: Revelations from a Bread Mould*” de Jonathan Arnold y Nelson Hilton (*Nature* Apr 24: 821, 2003). Simultáneamente, el 11 de abril, la revista *Science* publicó un número especial (*Building on the DNA Revolution*), con trabajos de Francis S. Collins, Michael Morgan, and Aristides Patrinos (“*The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology*”, *Science* 300: 286, 2003) y de Marvin E. Frazier, Gary M. Johnson, David G. Thomassen, Carl E. Oliver, y Aristides Patrinos (“*Realizing the Potential of the Genome Revolution: The Genomes to Life Program*”, *Science* 300:290, 2003). También en abril se celebró el symposium *From Double Helix to Human Sequence - and Beyond*. En enero, se había completado la secuencia de 87 millones de pares de bases del cromosoma 14. En junio se hizo pública la secuencia del cromosoma Y, y Helen Skaletsky lideró el trabajo publicado el 19 de junio en *Nature* (423, 825-837, 2003; doi:10.1038/nature01722). El 10 de Julio, *Nature* publicó la secuencia del cromosoma 7, completada por el equipo de Ladeana W. Hillier; y en octubre se completó la secuencia del cromosoma 6.

El 2004 no fue un año menos prolífico que el anterior. La producción científica sobre GH se multiplicó, impulsada por el impacto generado por la secuenciación completa del genoma, aunque muchos creían, con toda lógica, que todavía estaba cargada de lagunas e imperfecciones que se fueron puliendo en años sucesivos. En marzo de 2004 se completaron las secuencias de los cromosomas 13, 19 (1500 genes, 55.8 millones de bases, 2% del genoma) y 18 (Chad Nusbaum y



Eric S. Lander publicaron la secuencia en *Nature* 437, 551 – 555, 2005); en mayo, las de los cromosomas 9 y 10; el 27 de mayo, *Nature* publicó un trabajo de Jeremy Schmutz del Stanford Human Genome Center sobre *Human genome: Quality assessment of the human genome sequence* (*Nature* 429, 365-368 | doi:10.1038/nature02390); en septiembre se completó la secuencia del cromosoma 5; en octubre se hizo una nueva estimación del número posible de genes en el genoma humano, estimando la existencia de unos 25.000 genes funcionales; el 21 de octubre, F.S. Collins, E. S. Lander, J. Rogers y R. H. Waterston lideraban un trabajo del International Human Genome Sequencing Consortium (*Nature* 431, 931-945|doi:10.1038/nature03001) sobre la conclusión de la secuencia eucromática del genoma humano; y en diciembre se completó la secuencia del cromosoma 16. En el trabajo del Consorcio se establecía que el GH tenía unos 2.850 millones de nucleótidos, con 341 gaps, cubriendo un 99% del genoma eucariótico con una tasa de error de un evento por cada 100.000 bases, sobre un número de 20.000-25.000 genes.

En marzo de 2005 se completó la secuencia del cromosoma X (Ross *et al.* *Nature* 434, 325 - 337); y en abril de 2005, se completaron los cromosomas 2 y 4. En 2005, el *Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium* adelantó un análisis comparativo entre el genoma del chimpancé y el humano (*Nature* 437, 69 – 87); K. Lindblad Toh y colaboradores presentaron la secuencia del genoma del perro (*Nature* 438, 803 – 819). En enero de 2006 se completó la secuencia del cromosoma 8 (Chad Nusbaum *et al.*; *Nature*, 439|doi:10.1038/nature04406); en marzo se completaron las secuencias de los cromosomas 11 (Todd D. Taylor *et al.*; *Nature*, 440|doi:10.1038/nature04632), 12

(Steven E. Scherer *et al.*; *Nature*, 440|doi:10.1038/nature04569), y 15 (Michael C. Zody *et al.*; *Nature*, 440|doi:10.1038/nature04601); en abril los cromosomas 3 (Donna M. Muzny *et al.*; *Nature*, 440|doi:10.1038/nature04728) y 17 (Michael C. Zody *et al.*; *Nature*, 440|doi:10.1038/nature04689); y en mayo se completó la secuencia del cromosoma 1 (S. G. Gregory *et al.*; *Nature*, 441|doi:10.1038/nature04727).

2007 no fue un año muy productivo en publicaciones relevantes, según la Web oficial del HGP, y en 2008 se convirtió en ley la GINA (*Genetic Information Nondiscrimination Act*). El 1 de mayo, apareció en *Nature* la última publicación oficial del HGP (*Mapping and sequencing of structural variation from eight human genomes*)(*Nature* 453, 56-64| doi:10.1038/nature06862). Este trabajo, liderado por Jeffrey Kidd, de la Universidad de Washington en Seattle, revelaba la existencia de unas 1695 variantes genómicas, así como la existencia de múltiples alteraciones en la estructura del genoma.

La última gran aportación oficial del HGP es el ENCODE (the ENCYclopedia Of DNA Elements)(*Guidebook to the Human Genome*), una serie de artículos editados por *Nature* el 6 de septiembre de 2012, con financiación de Illumina, Inc., y la labor editorial de Magdalena Skipper, Ritu Dhand y Philip Campbell.

Aunque el ruido mediático eclipsó por momentos el enorme trabajo científico que durante los últimos 20 años fue determinante para el conocimiento del GH, y aunque *Science* y *Nature* crearon un auténtico monopolio editorial (especialmente *Nature*) en torno a los hitos científicos derivados de la secuenciación del GH, este megaproyecto creó gran cantidad de puestos de trabajo, propulsó la biología molecular, la genética humana, la biotecnología, la bioinformática, la tecnología robótica, y el screening a gran escala, contribuyó como ningún otro proyecto a un mejor conocimiento de la patología humana, de la evolución del *Homo sapiens*, y la relación de nuestra especie con otros seres vivos, y marcó un antes y un después en el devenir de la medicina. En términos filosóficos, el GH es la nueva enciclopedia en la que podemos empezar a entender quiénes somos, de dónde venimos y hacia dónde vamos. En términos científicos, probablemente representa el hito más importante en la historia de la ciencia desde el Renacimiento. Desde 1965, 20 años antes de que se formalizaran las ideas pioneras sobre la secuenciación del GH, se publicaron 84.000 trabajos sobre el genoma humano, según datos del PubMed, hasta primeros de diciembre de 2012. Con gran cantidad de detractores, como todo gran proyecto en un momento crítico de la historia, el HGP ha sido capaz de sobrevivir a la crisis de la última década y ha sentado las bases para entender la medicina y afrontar los problemas médicos desde un punto de vista más predecible e individualizado.

Los últimos secretos del Genoma Humano

La precipitación, la ambición o las prisas a las que obliga el competir por la hegemonía mundial de las ciencias biomédicas en los próximos 50-100 años, hizo que quizá algunos de los datos que se publicaron o algunas de las expectativas que se crearon en torno al genoma humano debieran haber sido más meditadas antes de su externalización al gran público. En el mundo de la ciencia parecían sospechosamente simples algunas de las conclusiones derivadas de los estudios pioneros de Venter y Collins en 2001 y 2004. Otros grupos, dentro y fuera del GHP, hicieron sus propias excursiones científicas en el genoma y desde 2001 hasta hoy muchos trabajos y muchas nuevas voces se fueron haciendo oír para “refinar” los datos y estimaciones impuestas por los ortodoxos del genoma.

Desde un punto de vista práctico, el conocimiento del genoma humano requiere la realización de una serie de fases: (1) estructura del genoma (cartografía): saber cuántos genes hay, dónde se encuentran y cómo se organizan dentro del genoma (genómica estructural); (2) genómica funcional: saber para qué sirven los genes, cómo se relacionan entre ellos, cómo funcionan y a qué da lugar su activación o desactivación (en esta fase toman cuerpo la transcrip-tómica, la proteómica y la metabolómica); (3) patogenómica: saber cómo se estropean los genes y cómo se altera su expresión dando lugar a enfermedades; (4) toxicogenómica: saber cómo interacciona el genoma con el medio ambiente y entender los efectos que los tóxicos medioambientales pueden ejercer sobre el genoma así como los mecanismos que el genoma tiene para defender al organismo frente a agresiones internas y externas; (5) genómica terapéutica: saber cómo podemos reparar los defectos de nuestro genoma para prevenir enfermedades, corregir disfunciones o tratar específicamente diferentes patologías que afecten al ser humano y a otras especies, causadas tanto por mecanismos patogénicos endógenos como exógenos; en esta fase de desarrollo del conocimiento genómico caben la terapia génica, la farmacogenómica, la nutrigénica y cualquier otra fórmula de intervención que demuestre un efecto reparador sobre la estructura y función del genoma o los mecanismos por los cuales el genoma permite que una estrategia terapéutica funcione bien o fracase. Otros aspectos relacionados con el conocimiento del genoma humano son altamente relevantes para el devenir y bienestar de nuestra especie, como la embriogenómica (el conocimiento de los genes y factores que guían el desarrollo) y la genómica evolutiva, que nos permitiría conocer nuestros orígenes y saber la carga genética que portamos del genoma de otras especies, de las cuales derivamos como elementos de la evolución de las especies.

Por emocionante que sea el momento, solo estamos al comienzo de esta gran aventura, en la cual conocemos un poco de la estructura del genoma, muy poco de su función, y casi nada del resto.

Uno de los proyectos diseñados para empezar a entender la función del genoma es el ENCODE (la enciclopedia de elementos de ADN), diseñado para ser continuidad del HGP. Inicialmente se pensaba que los 3.000 millones de bases que daban lugar a los 20.000-30.000 genes del GH representaban sólo un 1% del genoma total, con lo cual quedaba un gran desierto en el genoma sin información aparente. Por ejemplo, desde 2005, un 90% de los cientos de estudios de asociación del genoma (GWAS, *Genome-wide association studies*) realizados para identificar segmentos del genoma potencialmente responsables de enfermedades, encontraban regiones fuera del “genoma oficial” que mostraban asociación a patologías humanas, pero no estaban dentro de las regiones codificantes. Parecía evidente que tenían que existir regiones inexploradas del genoma que eran muy relevantes. El ENCODE, iniciado en 2003, con un presupuesto de \$185 millones (32 grupos de investigación y 440 científicos) (que dio lugar a 1.648 experimentos en 147 tipos de células), perseguía penetrar en ese desierto para entender su significado. El trabajo formal del proyecto se activó en 2007 y duró hasta 2012, obteniendo resultados que dieron lugar a unas 30 publicaciones en *Nature*, *Science* y *Genome Biology*, con información sobre unas 70.000 regiones “promoter” (promotoras de la



Los pacientes ancianos pueden consumir de 6 a 12 fármacos diferentes diariamente, con el consiguiente riesgo de efectos adversos debidos a interacciones medicamentosa

actividad génica, a las que se unen las proteínas para regular la expresión de los genes) y unas 400.000 regiones “enhancer” (regiones que regulan la expresión de genes distantes), demostrando que un 80% del genoma contiene elementos esenciales para la regulación bioquímica de las células y los tejidos, y que existen en el genoma unos 200.000 sitios hipersensibles a la DNasa I por célula, con más de 2 millones de “enhancers” todavía no ubicados. La extensión del genoma no codificante es notablemente superior a la de las regiones codificantes de proteínas. Esas regiones no codificantes contienen elementos esenciales para la regulación funcional del genoma y la mediación de fenómenos epigenéticos. La información liberada hasta el momento sólo representa un 10% de la información global a la que dará lugar el proyecto, según Ewan Birney (Coordinador del ENCODE),

del European Bioinformatics Institute, in Hinxton, Reino Unido, que pertenece al European Molecular Biology Laboratory.

De los estudios del *ENCODE Project Consortium*, coordinados por Ian Dunham, del *European Bioinformatics Institute*, y Anshul Kundaje, de la Universidad de Stanford (*An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome*, *Nature* 489:57-74, 2012), se pueden obtener algunas conclusiones interesantes: (i) desconocemos gran parte de la estructura de nuestro genoma, especialmente en lo que se refiere a regiones no codificantes, secuencias reguladoras y transcripciones genéticas alternativas; (ii) la misión del ENCODE es determinar los elementos funcionales del genoma; (iii) estudios de genómica comparada indican que un 3-8% de las bases de nuestro genoma resultan de un proceso de selección negativa, por lo que es altamente probable que contengan elementos funcionales; (iv) más del 80% del genoma humano participa en la regulación de las regiones codificantes; (v) la clasificación del genoma en siete estados cromatínicos indica la existencia de 399.124 regiones “enhancer” y 70.292 regiones “promoter”; (vi) gran parte de las regiones no codificantes del genoma se encuentran en las regiones funcionales del ENCODE; (vii) muchas variantes polimórficas (SNPs: *Single nucleotide polymorphisms*) asociadas a enfermedades, identificadas en estudios genómicos GWAS, se localizan fuera de las regiones codificantes y dentro de las regiones ENCODE.



Cuanto más abundante es el número de defectos genéticos distribuidos a lo largo de nuestro genoma, antes aparece la enfermedad, más rápido es su curso, y peor es su respuesta a tratamientos convencionales

Las regiones mapeadas en el ENCODE incluyen (i) regiones de RNA transcrito, (ii) regiones codificantes de proteínas, (iii) sitios de unión a factores de transcripción (*transcription factors*), (iv) estructura cromatínica, y (v) sitios de metilación del ADN.

Las regiones codificantes del ENCODE cubren unos 20.687 genes codificantes, con un promedio de 3.9 formas de la misma proteína por cada gen, equivalente a un 2.94% del genoma o 1.22% de los exones codificantes de proteínas. Los genes codificantes de proteínas ocupan solamente un 33.45% de la estructura genómica desde las estructuras “start” hasta los codones “stop” o un 39.54% desde los promotores (C-G, TATA) hasta los sitios poly(A) (final del gen). Se han identificado unos 8.801 “small RNAs” (pequeños ARNs) y unos 9.640 “long non-coding RNAs (lncRNA) (ARNs largos no codificantes).

El ENCODE también recoge unos 11.224 pseudogenes, de los cuales 863 se transcriben y asocian a cromatina activa. Un 62% de las bases genómicas se reproducen en secuencias RNA de más de 200 nucleótidos conocidos como *GENCODE exons*, de los cuales sólo un 5.5% son exones verdaderos; gran parte de estas bases son intrónicas y un 31% de ellas son intergénicas. Los RNAs menores de 200 bases representan diferentes formas de RNAs: tRNA (ARN de transferencia), microRNAs (miRNA), “small nuclear RNA” (snRNA) y “small nucleolar RNA” (snoRNA). Existen unas 636.336 regiones (que ocupan unas 231 megabases (Mb), un 8.1% del genoma) de unión a proteínas; un 86% de los segmentos de DNA ocupados por factores de transcripción contienen un poderoso “DNA-binding motif”. Los puntos de accesibilidad cromatínica, caracterizados por hipersensibilidad DNase I, representan regiones reguladoras del ADN, y se han identificado unos 2.89 millones de sitios con hipersensibilidad DNase I (DHNs) (equivalentes a un 3.9% del genoma). La metilación de la citosina, generalmente en dinucleótidos CpG, participa en la regulación epigenética de la expresión génica. La metilación de los promotores se asocia a represión génica, mientras que la metilación génica se correlaciona con la actividad transcritora. Se han identificado 1.2 millones de CpGs de metilación del ADN en 82 tipos diferentes de líneas celulares; algunos de estos CpGs se encuentran en regiones intergénicas, promotores proximales y regiones intragénicas; un 96% de los CpGs muestran formas de metilación diferencial en distintos tipos celulares. La mayor variación en CpGs metiladas se observa en regiones intragénicas; y formas de metilación aberrante son frecuentes en células cancerosas.

La interacción física entre regiones cromosómicas, que pueden estar separadas por cientos de kilobases, parece ser importante en la regulación de la expresión génica. En un tipo celular concreto se han identificado 127.417 interacciones cromatínicas a nivel de promotores, 98% de las cuales eran intracromosómicas. Un hallazgo espectacular fue comprobar que 2.324 regiones promotoras establecían interacciones “enhancer-promoter” con genes individuales, y que 19.813 genes establecían interacciones “promoter-promoter” y “enhancer-promoter” con diversos genes, lo cual explicaría la importancia de la interacción génica tanto en los mecanismos de expresión como, probablemente, en la caracterización de perfiles fenotípicos.

En términos cuantitativos, el colosal trabajo del ENCODE indica que un 80% del genoma está ocupado por elementos funcionales; un 62% son diferentes tipos de RNA, especialmente en regiones intrónicas y perigénicas; un 56.1% son regiones ricas en histonas modificadas; excluyendo elementos RNA e histonas modificadas,

el genoma ocuparía el 44.2% restante. Pequeñas porciones del genoma están ocupadas por regiones de cromatina abierta (15.2%) o lugares a los que se unen los factores de transcripción (8.1%), con un 19.4% cubierto por al menos un DHS. Un 8.5% de las bases están cubiertas por un lugar de unión a factores de transcripción (4.6%) o a una señal DHS (5.7%). Todos estos elementos funcionales ocupan un espacio 4-5 veces mayor que el restringido espacio de las regiones codificantes.

En relación con el genoma de nuestros ancestros, ENCODE señala que un 3-8% de bases han sido purificadas mediante un proceso de selección negativa. Gran parte de las secuencias específicas de primates se deben a actividad retrotransposónica, pero una proporción apreciable se debe a secuencias no repetitivas. De las 104.343.413 bases específicas de primates (excluyendo elementos repetitivos), 67.767.372 (65%) se encuentran dentro de los elementos identificados en ENCODE.

Toda esta información, por espectacular que parezca (y lo es), representa solamente un pequeño fragmento informativo de los secretos que guarda nuestro genoma; y, por modesta que sea, es suficiente para que la medicina haga uso de ella en beneficio de la especie humana.



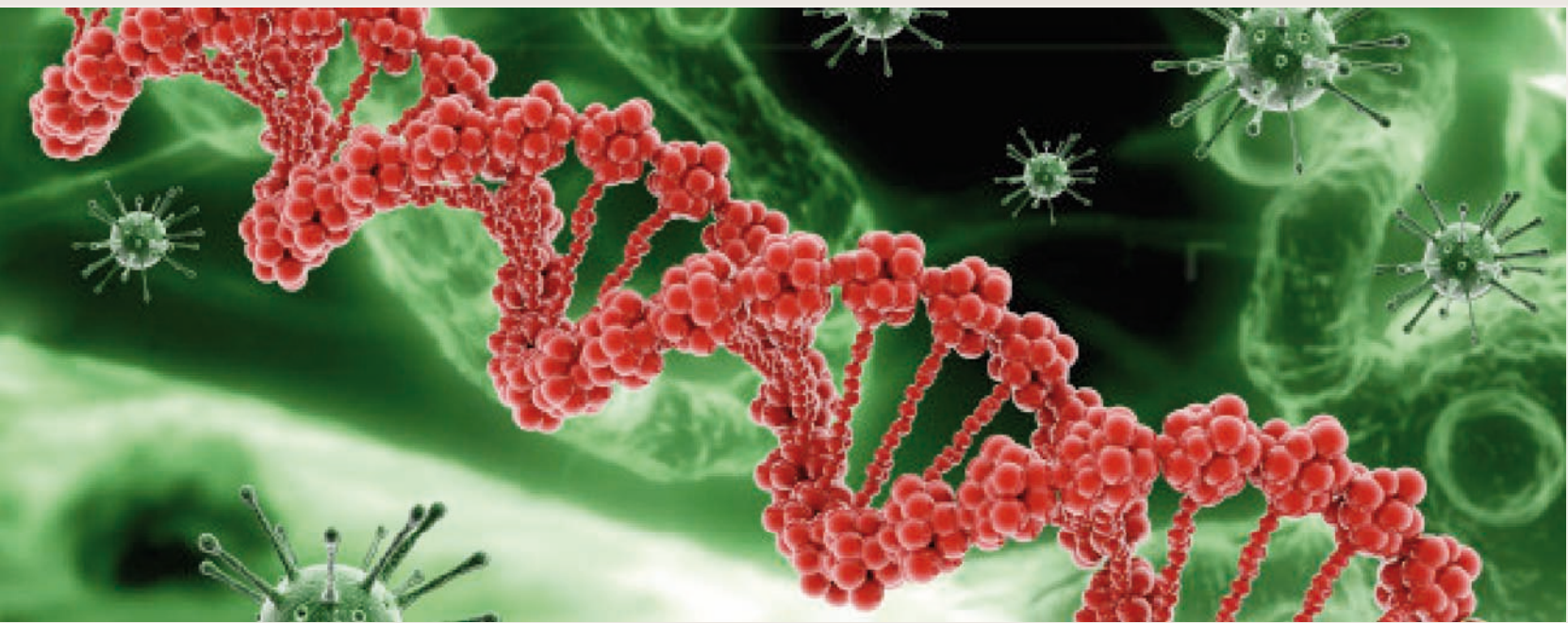
Desafíos de la Medicina Genómica

Como todo proyecto revolucionario, innovador e ilusionante, el HGP en su inmadurez inicial estimuló la evocación de promesas y fantasías que el tiempo no permitió que se convirtieran en realidades tangibles. El HGP abrió muchas puertas y ventanas al conocimiento de la genómica humana, congeló viejas ideas chamánicas y aceleró la implantación de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se resisten a ser rutinarios en el quehacer médico. Esta es la primera barrera que tiene que vencer la medicina genómica: asentarse en la realidad de la praxis médica diaria y demostrar, mediante la educación, el impulso optimizador que puede generar en beneficio de la profesión médica y de los pacientes.

Los paradigmas de la salud han experimentado una drástica transformación a lo largo del último siglo. De ser las enfermedades infecciosas la primera causa de mortalidad en el mundo, a comienzos del siglo pasado, hemos visto el emergente ímpetu de las enfermedades degenerativas invadiendo un amplio espectro de morbi-mortalidad en las sociedades avanzadas. Las enfermedades infecciosas siguen siendo un problema de salud prevalente en el mundo en vías de desarrollo; pero el envejecimiento poblacio-

nal también está afectando a las economías menos fuertes. En países con recursos económicos intermedios y salarios medio-bajos, la demencia es la principal causa de discapacidad, con una prevalencia fraccionada del 21.1%, seguida del ictus (11.4%), lesiones en miembros (10.5%), artritis (9.9%), depresión (8.3%), problemas visuales (6.8%) y trastornos gastrointestinales (6.5%). Las principales causas de muerte en países desarrollados son las enfermedades cardiovasculares (25-30%), el cáncer (20-25%) y los trastornos del sistema nervioso (10-15%). Según

la base de datos PubMed del NCBI, desde 1818 se han publicado 2.5 millones de trabajos sobre cáncer (415.371 referencias sobre genética del cáncer), 1.6 millones de artículos sobre enfermedades cardiovasculares desde 1927 (103.470 referencias sobre genética cardiovascular), y 1.01 millones de artículos sobre trastornos cerebrales desde 1893 (110.426 referencias sobre genética de trastornos del sistema nervioso). El crecimiento de la población senil es un fenómeno común a países desarrollados y países en vías de desarrollo, representando esta circunstancia una importante amenaza en términos de discapacidad y gasto sociosanitario. En Estados Unidos, las principales causas de muerte son las enfermedades del corazón (200.2/100.000), el cáncer (180.7/100.000), y el ictus (43.6/100.000). La demencia se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud. Aproximadamente, un 20% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, la principal causa de demencia, tienen hipertensión, un 25% son diabéticos, un 50% son hipercolesterolémicos, y un 23% son hipertriglicéridémicos; más del 25% muestran cifras altas de GGT, un 5-10% padecen anemia, un 30-50% muestran alteraciones cerebrovasculares, y más del 60% presentan un patrón electroencefalográfico anómalo. Existen importantes diferencias entre hombres y mujeres, indicando esto cierta influencia del género



en la expresión fenotípica de la enfermedad. Los pacientes ancianos pueden consumir de 6 a 12 fármacos diferentes diariamente, con el consiguiente riesgo de efectos adversos debidos a interacciones medicamentosas.

Las enfermedades del sistema nervioso representan un paradigma típico de ineficiencia sanitaria en la mayoría de los países. El coste anual de las enfermedades del cerebro en Europa es de €386.000 millones, con €135.000 millones de costes directos (€78.000 millones en ingresos; €45.000 millones en costes ambulatorios; €13.000 millones en gasto farmacéutico), €179.000 millones en costes indirectos (pérdida de días de trabajo, pérdidas productivas, discapacidad permanente), y €72.000 millones en costes no médicos directos. Los trastornos mentales representan unos €240.000 millones (62% del total del coste, excluyendo casos de demencia), seguidos de los trastornos neurológicos (€84.000 millones; un 22%). Además de su impacto personal y sociofamiliar, la mayoría de las enfermedades del cerebro suponen un importante desafío para la sociedad y la comunidad científica: (i) estas patologías son un grave problema epidemiológico y socioeconómico, con un gran efecto deletéreo sobre la psicología y armonía familiar; (ii) la mayoría de estas enfermedades tienen una etiopatogenia oscura y todas ellas forman parte de la categoría de “enfermedades complejas”; (iii) su diagnóstico no es fácil y casi todas carecen de biomarcadores diagnósticos de certeza; y (iv) su tratamiento es complicado y poco efectivo.

Para afrontar la problemática de las enfermedades complejas, la principal causa de morbimortalidad en el presente, la medicina genómica tienen que afrontar una serie de importantes

desafíos en torno a 4 áreas principales: (i) patogénesis, (ii) diagnóstico, (iii) tratamiento, y (iv) prevención. Los mecanismos patogénicos que subyacen a la mayoría de las enfermedades que afectan a la especie humana son desconocidos o se entienden con dificultad (a sólo un 10% de las enfermedades se les podría asignar una causa definida). Actualmente carecemos de biomarcadores específicos que nos permitan predecir el riesgo de una enfermedad muchos años antes de padecerla. El diagnóstico se basa fundamentalmente en síntomas clínicos y pruebas de laboratorio (fenotipos) carentes de especificidad (excepto en enfermedades infecciosas). En muchos casos, el diagnóstico es tardío e inespecífico; y, en términos generales, el tratamiento sólo es eficaz en un 20-30% de los casos. Se espera que la medicina genómica nos ayude a desarrollar marcadores predictivos que nos permitan identificar el riesgo de padecer una enfermedad muchos años antes de que se manifiesten sus síntomas, asumiendo que un 80% de las enfermedades complejas son el resultado de la interacción de múltiples defectos genómicos y factores ambientales. Sin marcadores predictivos, la prevención es muy difícil (o imposible). La genómica de las enfermedades humanas nos ha enseñado una regla de oro que se cumple casi siempre: cuanto más abundante es el número de defectos genéticos distribuidos a lo largo de nuestro genoma, antes aparece la enfermedad, más rápido es su curso, y peor es su respuesta a tratamientos convencionales; y cuantos menos defectos existan en el genoma, más tardía es la enfermedad, su curso es más lento, y su tratamiento resulta más eficaz. Puesto que el objetivo final de todo acto médico es buscar una solución terapéutica, es de esperar que uno de los objetivos prioritarios de la medicina genó-

mica sea la personalización de los tratamientos. Los factores que más influyen en la eficacia y seguridad de un fármaco son: (i) el mecanismo de acción, (ii) las reacciones adversas específicas, (iii) las interacciones con otros fármacos, (iv) factores nutricionales, (v) factores vasculares, (vi) sistemas de transporte, (vii) factores sociales (compliance vs non-compliance), y (viii) factores genómicos (nutrigenética, nutrigenómica, farmacogenética, farmacogenómica).

Para alcanzar sus objetivos, la medicina genómica tiene que sustentarse en la genómica estructural, la genómica funcional, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica, la epigenética, y la bioinformática. La genómica estructural define la cartografía y la variabilidad de los genes. Más de 12.000 genes, de los 35.000 genes codificantes que pueblan nuestro genoma, ya han sido asignados a diferentes enfermedades, tanto de naturaleza mendeliana como de susceptibilidad genética. La genómica funcional nos muestra la influencia de los genes sobre la patogenia y la expresión fenotípica de la enfermedad. La transcriptómica y la proteómica nos muestran el proceso de codificación proteica, su traducción y la maduración de las proteínas a lo largo del citoplasma hasta alcanzar sus dianas. El estudio de las relaciones genotipo-fenotipo son esenciales para empezar a entender el papel que determinadas variantes polimórficas puedan tener en la emergencia de un proceso patológico. La epigenética, los procesos de metilación del ADN y las modificaciones en las histonas son cada vez más relevantes en la patogenia de muchas entidades nosológicas y nos muestran el efecto de fenómenos medioambientales sobre la actividad del ADN sin alterar su estructura génica, con repercusión en generaciones futuras. Se han descrito centenares de modificaciones en las histonas, como metilación, acetilación, ubiquitinación, SUMOilación y fosforilación. Cada día se hace más evidente que diversos fenómenos epigenéticos pueden estar a la base de un gran número de enfermedades complejas. La metabolómica es el gran repertorio de procesos bioquímicos y enzimáticos que constituyen las redes funcionales que regulan la vida de las células y cuya alteración da lugar a múltiples procesos patológicos. Las anomalías en el ADN mitocondrial e interacciones aberrantes entre el ADN mitocondrial y el ADN nuclear son otra fuente de enfermedad. Gran número de problemas de salud serán asignados en el futuro a defectos en los microRNAs y diversas variantes fundamentales de moléculas de ARN cuya codificación ocupa un extenso espacio en la estructura del genoma humano.

Es innegable el enorme beneficio reportado por el progreso de la medicina en la lucha contra la enfermedad en el último siglo; sin embargo, los grandes problemas de salud que hoy matan a la población en países desarrollados y en los

menos desarrollados siguen planteando serias dificultades en términos de eficacia y seguridad. Algunas razones que podrían explicar estas limitaciones serían: (i) que la patología molecular de la mayoría de los problemas graves de salud sigue sin conocerse adecuadamente; (ii) que las dianas farmacológicas son inadecuadas, por carecer de especificidad etiopatogénica; (iii) que la mayoría de los tratamientos son sintomáticos y/o paliativos, pero no anti-patogénicos; (iv) que la mayoría de los defectos genéticos que subyacen a gran parte de las enfermedades complejas todavía están por conocer; y (v) que el entendimiento de la interacción entre los fármacos y el genoma todavía es muy limitado.

La interacción entre fármacos y alimentos se asocia a alteraciones en el perfil farmacocinético y farmacodinámico de muchos medicamentos

La optimización de los recursos terapéuticos para conseguir objetivos asumibles en términos de coste-beneficio requiere el planteamiento de nuevos postulados en la economía de la salud y en el abordaje terapéutico de las enfermedades. Algunos postulados que podrían aportar beneficio y eficiencia serían: (i) implementación de nuevas estrategias en el desarrollo de fármacos (reducción del tiempo de desarrollo, optimización de targets, reducción de burocracia, aplicación de métodos farmacogenéticos); (ii) racionalizar el coste de los medicamentos (al reducir el tiempo de desarrollo y la inversión financiera se puede abaratar el producto final); (iii) utilización de protocolos de tratamiento multifactorial en enfermedades crónicas; (iv) desarrollar estrategias terapéuticas anti-patogénicas orientadas a bloquear/neutralizar a los factores causales; y (v) puesta en marcha de protocolos de farmacogenómica para fármacos en desarrollo y para fármacos que ya se están comercializando a gran escala.

Farmacogenómica

La historia de la farmacogenética, tal como la bautizó Vogel en 1959, precede al conocimiento de la estructura del genoma humano, pero, obviamente, el fastuoso avance de la genómica estructural y funcional ha catapultado el progreso en farmacogenómica. Aunque ambos términos se usan indistintamente, desde una perspectiva histórica y didáctica la farmacogenética estudia la relación de los genes y las enzimas codificadas en estos genes con el metabolismo de los fármacos; como este término aparenta ser muy restrictivo, la farmacogenómica abarca el estudio de la interacción de fármacos y genes (patogénicos y otros relacionados con el metabolismo



EuroPharmaGenics

www.europharmagenics.com

The Pharmacogenomics database

*A monumental work
to the scientific
and medical communities*

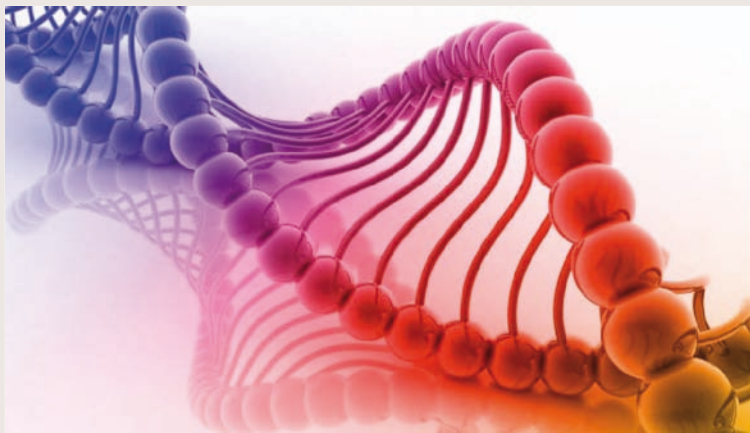


World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics

More Information

www.wgpgx.com

*the essential guide to
pharmacogenomics
for medical practice*



y el transporte de fármacos) en la consecución de un objetivo terapéutico, incluyendo efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, seguridad y eficacia. En su concepto más amplio, el término farmacogenómica incluye la aplicación de tecnologías genómicas, como el genotipado, la secuenciación, la expresión génica, la epidemiología genética, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica y la bioinformática, al desarrollo de fármacos para patologías concretas, que permitan entender a un nivel máximo de complejidad molecular la interacción bilateral entre fármacos y genoma.

El resultado terapéutico de la farmacogenómica depende de múltiples factores: (i) el perfil genómico del paciente; (ii) el fenotipo de la enfermedad; (iii) las patologías concomitantes; (iv) la correlación genotipo-fenotipo; (v) las condiciones nutricionales; (vi) la edad y el sexo; (vii) el perfil farmacológico del medicamento; (viii) las interacciones medicamentosas; (ix) el perfil de la expresión génica; (x) el proceso transcriptómico; (xi) el perfil proteómico; y (xii) la cascada

de eventos metabólicos. La farmacogenómica, como disciplina, se encuentra todavía en sus comienzos. El área más desarrollada, desde la década de 1950, fue la del metabolismo de fármacos; sin embargo, el tratamiento personalizado requiere un mejor conocimiento de los efectos que los fármacos ejercen sobre el genoma y cómo determinados genes y sus productos de síntesis (proteínas, enzimas, transportadores) modifican la respuesta de los fármacos. Existen, al menos, 5 categorías de genes potencialmente involucrados en el proceso farmacogenómico: (i) genes patogénicos (responsables de la enfermedad); (ii) genes asociados al mecanismo de acción de los fármacos (enzimas de síntesis, enzimas catabólicas, receptores, etc); (iii) genes asociados al metabolismo de fármacos, especialmente los genes que codifican a enzimas de fase I (CYPs) y enzimas de fase II (UGTs, GSTs, SULTs, NATs); (iv) genes asociados a transportadores (ABCs, OATs); y (v) genes pleiotrópicos que participan en múltiples eventos metabólicos influenciando la respuesta farmacológica en una patología concreta. En general, una media de 8-10 genes (sobre un rango de 1 a 131 genes) pueden participar en el efecto terapéutico y/o toxicidad de un único fármaco.

La inmensa mayoría (78%) de los 200 fármacos más prescritos en Estados Unidos se metabolizan vía enzimas del citocromo P-450, con especial contribución del CYP3A4/5 (37%), seguido de CYP2C9 (17%), CYP2D6 (15%), CYP2C19 (10%), CYP1A2 (9%), CYP2C8 (6%), y CYP2B6 (4%). Los genes que codifican a las isoenzimas CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP3A4/5 son altamente polimórficos, con una enorme variación alélica entre las diferentes etnias que pueblan la tierra. Estos genes son muy promiscuos, influenciando el metabolismo de diferentes fármacos, y muchos de ellos actúan conjuntamente en cascada o en red. Muy pocos fármacos utilizan una sola ruta metabólica para su biotransformación y posterior eliminación. Unos 10.000 genes participan en el metabolismo de los 1.392



La WPGGX es una sinopsis sistemática de la herencia que nos dejaron los gigantes que nos precedieron



Urs Meyer, Ramón Cacabelos y Allen Roses en una Rueda de Prensa en 2008 anunciando la creación de la World Association of Genomic Medicine



Mesa Presidencial de la Primera Reunión de WAGEM en 2008



Dr. Vasco María (Portugal)



Mesa Presidencial de la Primera Reunión de WAGEM en 2008

fármacos aprobados por la FDA (USA), la EMEA (UE) y Koseisho (Japón). El CYP3A4/5 participa en el metabolismo de 525 fármacos (37.71%), el CYP2D6 en 315 (22.63%), el CYP2C9 en 287 (20.62%), en CYP2C19 en 244 (17.53%) y el ABCB1 en 272 (19.54%). De los 7.742 agentes químicos analizados en la *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*, 982 se relacionan con el CYP2D6, de los cuales 205 son sustratos mayores, 166 son sustratos menores, 75 son inhibidores potentes, 183 son inhibidores de potencia intermedia, 117 son inhibidores débiles, y 18 son inductores; 691 fármacos se relacionan con

el CYP2C9 (177 sustratos mayores, 134 sustratos menores, 102 inhibidores potentes, 181 inhibidores moderados, 92 inhibidores débiles, y 41 inductores); 576 fármacos se asocian al CYP2C19 (151 sustratos mayores, 130 sustratos menores, 64 inhibidores potentes, 127 inhibidores moderados, 72 inhibidores débiles, y 23 inductores); y 1.937 fármacos se relacionan con el CYP3A4/5 (897 sustratos mayores, 136 sustratos menores, 141 inhibidores potentes, 437 inhibidores moderados, 118 inhibidores débiles, y 241 inductores). El gen ABCB1 codifica a un transportador importante, con el que se relacionan 1.214



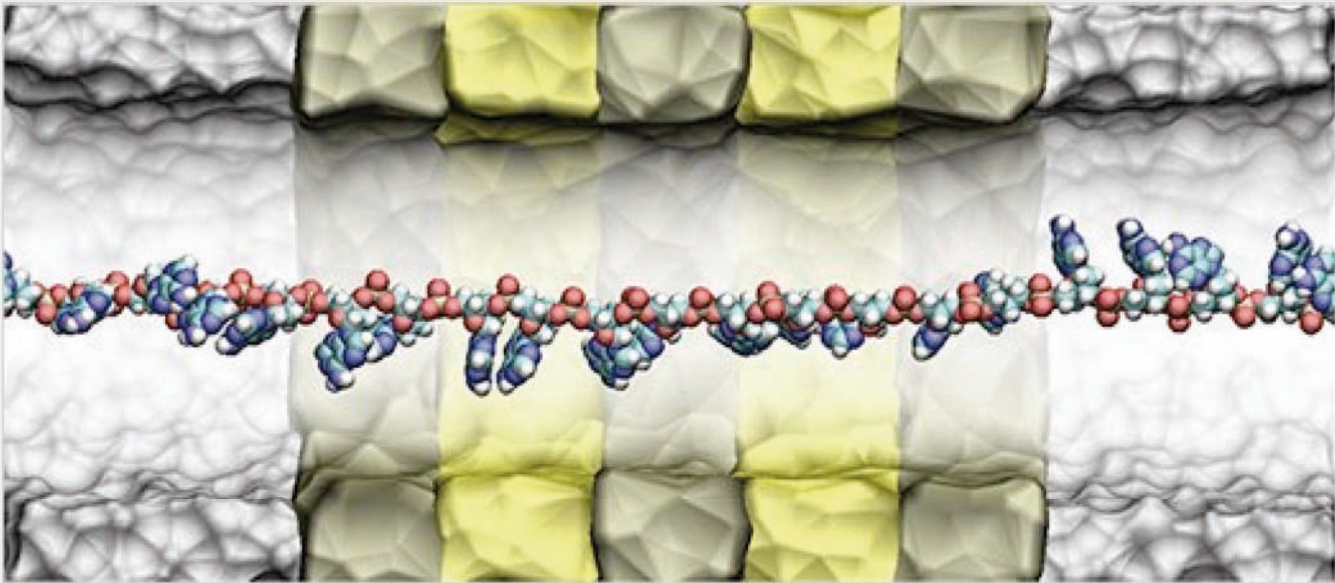
Dr. Christian Scerri (Malta)



Dr. Gerardo Jiménez (México)



Ramón Cacabelos, presidiendo la primera reunión de la Asociación Mundial de Medicina Genómica



fármacos (897 sustratos mayores, 136 sustratos menores, 141 inhibidores potentes, 437 inhibidores moderados, 118 inhibidores débiles, y 241 inductores).

Aunque miles de estudios ilustran con claridad el rol de los CYPs en el metabolismo de más del 90% de los fármacos que se consumen en el mundo, nuestro conocimiento sobre los mecanismos que determinan la farmacogenética de los CYPs todavía es muy limitada. Algunos ejemplos de vacío informativo y escasa documentación podrían ser: (i) la expresión de los CYPs en diferentes tejidos y las diferentes formas de actuación de las enzimas del citocromo P-450 en distintos tipos celulares; (ii) alteraciones específicas del metabolismo de fármacos en función del sexo y de la edad; (iii) el transporte de fármacos a través de la barrera hemato-encefálica y de la barrera transplacentaria; (iv) el metabolismo de los fármacos en el entorno fetal y embrionario; (v) la disociación de resultados entre estudios realizados en modelos *in vivo* y estudios realizados *in vitro*; (vi) la especificidad de los ligandos

en estudios fenotípicos; (vii) la influencia de los alimentos y la nutrición en el metabolismo de los fármacos; (viii) el rol de los receptores nucleares y las enzimas CYP oxido-reductases y el citocromo b5 en la eficiencia de las isoenzimas CYP; (ix) las diferencias étnicas; y (x) la resistencia a fármacos, de especial relevancia en cáncer, epilepsia, depresión, psicosis y otras enfermedades crónicas y altamente discapacitantes.

Otro tema pendiente de elucidación es el papel que los sistemas de detoxificación endógena juegan en la protección frente a la enfermedad, los tóxicos medioambientales y los fármacos. Muchos agentes xenobióticos no son necesariamente tóxicos en condiciones naturales; sin embargo, multitud de productos naturales son biotransformados en el hígado y en los tejidos donde se expresan las enzimas CYP dando lugar a metabolitos intermediarios potencialmente reactivos y tóxicos. Muchos proteratógenos, procarcinógenos y promutágenos son biotransformados metabólicamente por enzimas CYP convirtiéndose en tóxicos de alto poder patógeno.



Rafael Cortés Elvira,
Ex-Rector de la Universidad Camilo José Cela



Prof. Urs Meyer (Basilea, Suiza)

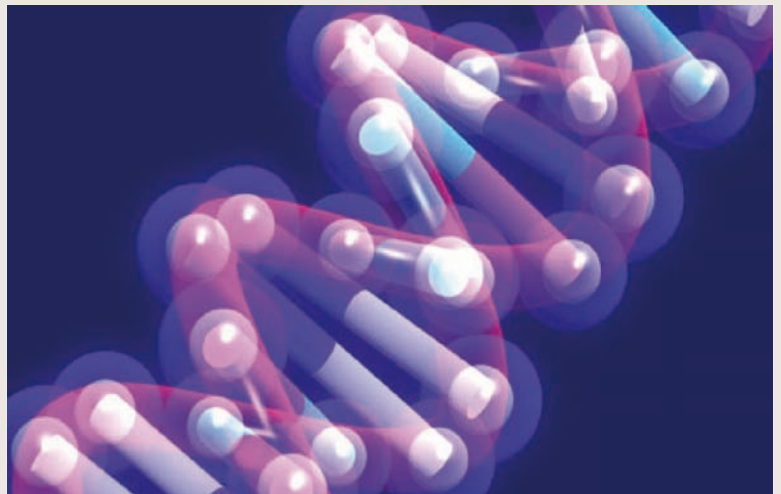


Prof. John Cockcroft (Cardiff, Reino Unido)

La edad, el sexo y la expresión tisular de diversas formas genéticas de CYPs son determinantes de la variabilidad interindividual en el metabolismo de fármacos mediado por CYPs durante la ontogenia y a lo largo de toda la vida. Otros aspectos que requieren estudio son los efectos del citocromo b5 sobre la actividad catalítica de los CYPs coexpresados con la NADPH-CYP450 oxido-reductasa. Mutaciones en la CYP450 oxido-reductasa disminuyen la actividad esteroideogénica de CYP17A1, CYP19A1 y CYP21A1. Mutaciones en el dominio FMN de la CYP450 oxido-reductasa reducen la actividad de CYP3A4, afectando el metabolismo de fármacos y agentes esteroideos.

La interacción entre fármacos y alimentos se asocia a alteraciones en el perfil farmacocinético y farmacodinámico de muchos medicamentos, con implicaciones clínicas. En los últimos 20 años se ha producido un incremento en el uso de productos herbolarios y suplementos dietéticos como coadyuvantes en enfermedades crónicas o como promotores de la salud. Determinados productos naturales sometidos a activación metabólica pueden dar lugar a metabolitos potencialmente tóxicos. Diversos ejemplos de toxicidad orgánica inducida por productos herbolarios han sido bien documentados en la literatura internacional. Algunos componentes vegetales se pueden transformar en metabolitos reactivos por acción de enzimas CYP y enzimas de fase II, resultando en bioproductos intermedios con actividad tóxica; igual ocurre con algunos bioderivados de la combustión o el cocinado de alimentos comunes, cuya biotransformación provoca derivados potencialmente nocivos para la salud. En la literatura científica se han ilustrado interacciones peligrosas entre productos de herbolario y fármacos convencionales. Un 50% de los extractos de hierbas procesados en etanol pueden inhibir al CYP3A4; y este fenómeno es común en gran cantidad de preparados de la medicina folk y productos “aparentemente” naturales.

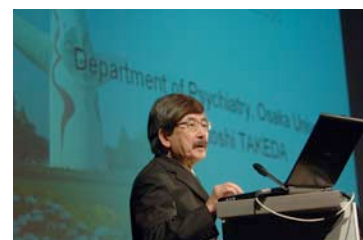
La resistencia farmacológica es otro gran obstáculo a la eficacia terapéutica en cáncer y otras patologías. Un mecanismo por el cual las células oncogénicas se pueden hacer resistentes a un agente antitumoral es la expresión de transportadores ABC que utilizan la energía del ATP para transportar sustancias a través de las membranas celulares. Los genes ABC, especialmente el ABCB1 (*ATP-binding cassette, subfamily B, member 1; P-glycoprotein-1, P-gp1; Multidrug Resistance 1, MDR1*) (7q21.12), el ABCC1 (9q31.1), el ABCG2 (*White1*) (21q22.3), y otros genes de esta familia, codifican proteínas que son esenciales en el metabolismo y transporte de fármacos. Existen numerosos genes de la *solute carrier superfamily (SLC)* y de la familia *solute carrier organic (SLCO) transporter*, responsables del transporte de gran cantidad de sustancias endógenas y exógenas, como folato (*SLC19A1*), urea (*SLC14A1, SLC14A2*), monoaminas (*SLC29A4, SLC22A3*), aminoácidos (*SLC1A5, SLC3A1, SLC7A3, SLC7A9, SLC38A1, SLC38A4, SLC38A5, SLC38A7, SLC43A2, SLC45A1*), nucleótidos (*SLC29A2, SLC29A3*), ácidos grasos (*SLC27A1-6*), neurotransmisores (*SLC6A2* (transportador de noradrenalina), *SLC6A3* (transportador de dopamina), *SLC6A4* (transportador de serotonina,



Prof. Filippo de Braud (Milán, Italia)



Prof. Ramón Cacabelos, Presidente de la World Association of Genomic Medicine



Prof. Masatoshi Takeda (Osaka, Japón)

SERT), *SLC6A5*, *SLC6A6*, *SLC6A9*, *SLC6A11*, *SLC6A12*, *SLC6A14*, *SLC6A15*, *SLC6A16*, *SLC6A17*, *SLC6A18*, *SLC6A19*), glutamato (*SLC1A6*, *SLC1A7*), y otras muchas sustancias.

Hasta hace muy poco tiempo, los clínicos no disponían de predictores capaces de anticipar el éxito o fracaso terapéutico en un paciente con una enfermedad determinada. El paradigma del tratamiento por ensayo y error es frustrante para los médicos que tienen que hacer frente a enfermedades graves y a tratamientos crónicos en los que la experiencia demuestra que menos de un 20-30% de los casos resultan beneficiados. En la población occidental solo un 25% de las personas son metabolizadores normales para los CYPs 2D6, 2C9 y 2C19 integrados en un cluster trigénico, responsable del metabolismo de más del 60% de los fármacos que se prescriben corrientemente. El otro 75% de la población, que reciben tratamientos al azar es susceptible de daño o ineficacia debido a su condición de metabolizadores intermedios, lentos o rápidos. Estos dos tercios de la población requieren un ajuste de la medicación, con modificación de la dosis o cambio de medicamento a otra categoría farmacéutica que evite la ruta metabólica del CYP defectuoso.

Las diferencias étnicas también deben tenerse en cuenta cuando se desarrollan nuevos fármacos o cuando se extrapolan dosis a poblaciones en las cuales no se han realizado ensayos clínicos previos. Las diferencias en el perfil farmacogenético de europeos, africanos, latinoamericanos, norteamericanos, árabes y asiáticos son evidentes. Esta circunstancia debiera ser suficiente para cesar en la extrapolación de protocolos terapéuticos en diferentes etnias en aquellos casos (que son la mayoría) en los cuales el fármaco se ha desarrollado y estudiado en Estados Unidos o Europa. En el 80-90% de los casos la variabilidad en la farmacocinética y farmacodinámica de un determinado medicamento depende de factores farmacogenéticos, por lo que parece obvia la necesidad de conocer el perfil farmacogén-

tico de la población a tratar antes de iniciar cualquier intervención terapéutica. Esto nos permitiría personalizar los tratamientos, reducir en un 30-60% la incidencia de efectos adversos, y reducir en más de 20-30% el gasto farmacéutico derivado del fracaso terapéutico o la corrección de efectos adversos de naturaleza iatrogénica.

Para alcanzar la pubertad en la disciplina de la farmacogenómica sería conveniente: (i) educar a los médicos y a la población en la necesidad de realizar screening genético en la rutina clínica; (ii) estandarizar las pruebas genéticas para diferentes categorías farmacéuticas y patologías prevalentes; (iii) validar los procedimientos de farmacogenética por fármaco y enfermedad; (iv) establecer una regulación internacional clara en formalidades éticas, sociales y económicas; y (v) incorporar los procedimientos de farmacogenómica a la rutina clínica para personalizar los tratamientos.

Todavía quedan muchas preguntas por responder y puede que cada respuesta todavía genere más preguntas. Conocemos un poco de la estructura del genoma humano; apenas sabemos cómo se expresa cada gen, los factores que regulan su expresión, las proteínas que generan y las transformaciones que esas proteínas pueden sufrir a través de su largo proceso madurativo dentro de cada célula. La expresión genética es tejido-específica y necesitamos conocer las formas de expresión génica en cada tipo celular, donde se pueden generar miles de enfermedades diferentes. Estamos dando fármacos a granel y desconocemos en absoluto los efectos que la mayoría de los fármacos ejercen en nuestras células porque, hasta el momento, sólo nos podíamos fijar en la transformación del fenotipo externo de la enfermedad y la modificación del fenotipo que generamos con una determinada forma de intervención terapéutica, pero desco-



Prof. Marvin Edeas (París, Francia)



Prof. Francesco Marotta (Milán, Italia)



Prof. Allen Roses
(Carolina del Norte, Estados Unidos)

nocemos las consecuencias que a medio y largo plazo pueden surgir en nuestro organismo tras el consumo masivo de fármacos refrendados por la costumbre, pero carentes de documentación científica a nivel molecular. La farmacogenómica muestra un nuevo horizonte para el uso racional de fármacos basados en el conocimiento

plos de estas obras magníficas (y pioneras) son la de Kalow, Meyer y Tyndale en 2001, la del *American College of Clinical Pharmacy* en 2004, la de Cavallari, Ellingrod y Kolesar en 2005, la de Hall y Pirmohamed en 2006, la de Qing Yan en 2008, la de Nadine Cohen también publicada en 2008, y la más reciente de Altman, Flockhart y Golds-



del genoma de las personas y el análisis de las consecuencias que el fármaco puede inducir sobre el genoma a nivel estructural y funcional, así como los efectos que las características de nuestro genoma pueden inducir sobre el efecto terapéutico, tóxico y metabólico de los fármacos que consumimos.

Primera Guía Mundial de Farmacogenómica

En los últimos 20 años se han publicado interesantes obras de farmacogenética y farmacogenómica, centradas fundamentalmente en la explicación conceptual de la disciplina y su potencial aplicación en determinadas patologías. Ejem-

tein en 2012. Todas estas obras, de excelente calidad, con artículos de los autores más destacados de la especialidad, son claros ejemplos de erudición, pero carecen de orientación práctica para el médico que tiene que estar tomando decisiones sobre la marcha, con pacientes en estado crítico o con pacientes que no responden a tratamientos convencionales. Aunque ya se han creado algunas bases de datos de farmacogenómica, como la Pharm GKB de Stanford y otras de menor calado en Europa, la farmacogenómica sigue siendo un pequeño coto cuasi-privado, accesible a una selecta minoría. Asumiendo la necesidad de popularizar la farmacogenómica, haciéndola extensible y accesible a cualquier médico, ante la necesidad de administrar cualquier fármaco, la *World Association of Genomic*



Prof. Muir Pirmohamed (Liverpool, Reino Unido)



Prof. Ian Hall (Nottingham, Reino Unido)



Dr. Amalio Telenti (Lausanne, Suiza)

Medicine (WAGEM), acordó en 2008, durante su reunión fundacional en La Coruña, la creación de una base de datos de farmacogenómica práctica para la comunidad médica y científica de cualquier nacionalidad. El *Ist Meeting of the World Association of Genomic Medicine*, celebrado el 12-13 de diciembre de 2008, contó con la Presidencia de Honor de sus Majestades los Reyes de España, y el aval de autoridades nacionales y extranjeras, 40 Rectores de Universidad, 20 Presidentes de Colegios Médicos, 15 Presidentes de Asociaciones Farmacéuticas, 8 Presidentes de Reales Academias y 28 Presidentes de Sociedades Médicas. Entre los ponentes más destacados de la reunión estaban Urs Meyer (Suiza), John Cockcroft (Reino Unido), Filippo de Braud (Italia), Gerardo Jiménez (México), Masatoshi Takeida (Japón), Marvin Edeas (Francia), Francesco Marotta (Italia), Allen Roses (USA), Munir Pirmohamed (Reino Unido), Ian Hall (Reino Unido, y Amalio Telenti (Suiza). El Comité Fundacional de WAGEM prometió en 3-4 años poner en marcha la Website EPG (EuroPharmaGenics) y publicar en formato libro y CD la primera guía mundial de farmacogenómica, que ahora ve la luz en cumplimiento de lo prometido.

La Guía Mundial de Farmacogenómica (**The World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics**) (WGPGX) es el resultado de un trabajo multidisciplinar de más de 5 años en el que han participado muchas personas, las cuales, además de aportar su experiencia profesional, tenían la misión de rastrear las principales bases de datos del mundo y revisar miles de trabajos sobre genética, genómica, farmacología, metabolismo, terapéutica y farmacogenética, con el fin de sistematizar el conocimiento disponible sobre farmacogenómica en una base de datos interactiva y en una obra útil para médicos, genetistas, farmacólogos, farmacéuticos, biólogos moleculares, investigadores, profesionales de la salud, agencias reguladoras, administradores de la salud y todo tipo de usuario con la voluntad de formarse y entender las claves de una farmacogenómica práctica y eficaz.

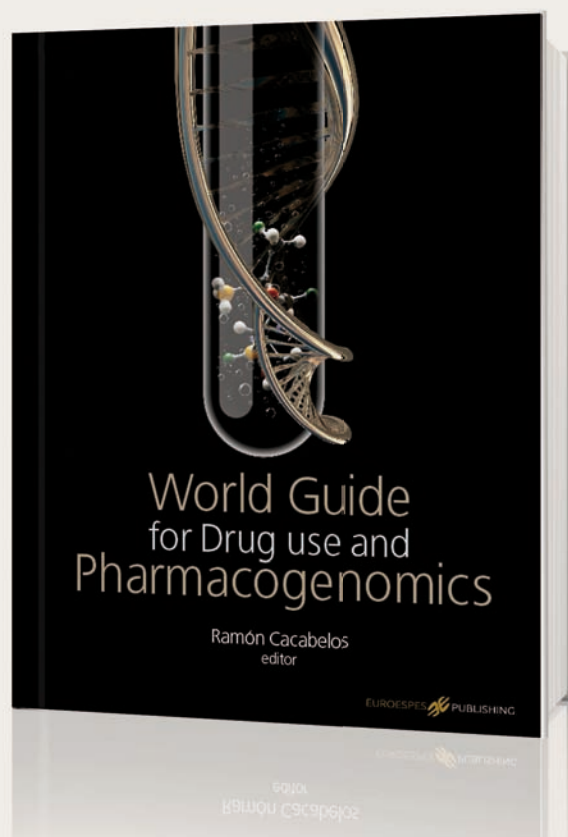
La Guía WGPGX se divide en cinco partes: (i) Fármacos, (ii) Genes, (iii) Referencias, (iv) Apéndice, y (v) Index. La Sección de Fármacos incluye 1.395 productos farmacéuticos en orden alfabético. La sección de cada fármaco incluye el siguiente contenido: Nombre Genérico, Nombre Comercial (en 27 países europeos, América del Norte (Canadá, USA), Latinoamérica, y Asia (Japón)), Combinaciones Farmacológicas, Estructura Química, Categoría Farmacológica, Mecanismo de Acción, Uso Terapéutico, Usos Alternativos, Implicaciones en Embarazo y Lactancia, Contraindicaciones, Peligros y Precauciones, Reacciones Adversas (cardiovasculares, cerebrales/nerviosas, dermatológicas, endocrinas, metabólicas, gastrointestinales, genito-uritarias, hematológicas, hepáticas, loco-regionales, neu-

romusculares, esqueléticas, renales, respiratorias, miscelánea), Farmacogenética (genotipos de riesgo, genes relacionados con el metabolismo del fármaco, condición de sustrato, inhibidor o inductor), Interacciones Farmacológicas, Interacciones Nutricionales y Nutracéuticas, Dosis, Farmacocinética y Farmacodinámica (absorción, distribución, unión a proteínas, metabolismo, biodisponibilidad, vida media, excreción), y Consideraciones Especiales (dieta, edad, sexo, monitorización).

La Sección de Genes incluye 447 genes de relevancia farmacogenética. Cada entrada contiene los siguientes epígrafes: Nombre del Gen, Nombres Alternativos, Símbolos, Locus (localización cromosómica), Códigos Pharm GKB y OMIM, Estructura del Gen, RNA, Proteína, Función, Enfermedades Relacionadas, Fármacos Relacionados (sustratos mayores, sustratos menores, inhibidores potentes, inhibidores moderados, inhibidores débiles, inductores), Modelos Animales, Variantes Alélicas, SNPs selectos, Evolución, Genómica, Farmacogenómica e interacciones fármaco-gen.

La Sección de Referencias ofrece 2 categorías de referencias: (i) Websites y Bases de Datos Internacionales, y (ii) 17.947 referencias bibliográficas ordenadas alfabéticamente por autor y gen, seleccionadas de un montante global de más de 100.000 referencias revisadas.

El Apéndice comprende 4 sub-secciones: (i) Clasificación de Fármacos, (ii) Genes y Enfermedades (clasificación alfabética de genes relacionados con enfermedades específicas), (iii) Enfermedades y Genes (clasificación alfabética de enfermedades asociadas a genes específicos), y (iv) Sinopsis Farmacogenética (clasificación



alfabética de fármacos con los genes potencialmente involucrados en su farmacogenética).

El índice contiene aproximadamente 52.000 entradas divididas en 5 secciones: (i) Fármacos (7.750 entradas), (ii) Nombres Comerciales (31.750 entradas), (iii) Categorías Farmacéuticas (1.891 entradas), (iv) Genes (4.450 entradas), y (v) Enfermedades (9.200 entradas).

Como Editor-Jefe de **The World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics (WGPGX)**, y Presidente de la **World Association of Genomic Medicine (WAGEM)**, me siento muy honrado de poder presentar a la comunidad científica internacional y a los colegas de todo el mundo esta obra en 3 formatos (Libro, CD-ROM y Website). El compromiso fundacional de WAGEM está cumplido. Mi agradecimiento a todos los autores y gestores del proyecto; y mi invitación a formar parte de la familia a los que quieran introducirse en el apasionante mundo de la farmacogenómica. En la medicina genómica del futuro hay sitio para todos. Fuera de la tienda, en las cumbres nevadas, suele hacer frío.

En la gran selva del conocimiento empiezan a proliferar los exploradores en pandillas a las que llaman consorcios. Estos grupos selectivos, generalmente bien financiados, corren dos riesgos, a menudo antagónicos: (i) el riesgo de convertirse en clanes tribales segregantes, fuera de los cuales avanzar en la jungla es una aventura de escaso éxito; o (ii) el riesgo de auto-defenestración cuando se acaban los fondos que les unen. A los gobiernos y entidades financieras (incluidos los mecenas) y a las entidades financiadas les corresponde hacer un ejercicio de respon-

sabilidad para que los cimientos de la inversión económica, que irremediablemente secuestra recursos a otros sectores, tengan solidez, garanticen continuidad, y los resultados redunden en beneficio de la sociedad (no en la egolatría de los chamanes de la tribu). La ejemplaridad de la ciencia debiera ser en sí misma un estímulo para el progreso.

La genómica también corre el riesgo de (i) crear estados de opinión ilusionistas (fantasías julioverbianas), (ii) generar bandos (los “genómicos” y los “agenómicos”), (iii) promocionar oportunismos de iletrados con ambiciones empresariales, (iv) cultivar conflictos de interés en campos de avaricia, y (v) agitar síndromes megalómanos en los favoritos del reino. No confundamos la debilidad humana y los vicios del mundo con la sobriedad y la austeridad con la que deben gestionarse las ideas científicas. No otorguemos más dimensión a la realidad que la que nos permite medir el conocimiento. Para los que hemos tenido el honor y la oportunidad de contribuir a los fundamentos de la WGPGX, este trabajo es sólo una piedra en los cimientos de la farmacogenómica. Juan de Salisbury, en su obra *Metalogicon* de 1159, atribuye a Bernardo de Chartres, allá por el 1130, lo que popularizó Isaac Newton 500 años más tarde como “andar a hombros de gigantes”. La WGPGX es una sinopsis sistemática de la herencia que nos dejaron los gigantes que nos precedieron; ahora nos queda la ilusión y la esperanza de poder seguir cimentando un sólido arquetipo sobre el que generaciones futuras construyan un modelo de praxis farmacogenómica que haga eficiente la medicina personalizada.



Ramón Cacabelos

rcacabelos@gen-t.es

Referencias Bibliográficas:

- Altman RB, Flockhart D, Goldstein DB (Eds). Principles of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Cambridge University Press, New York, 2012.
- American College of Clinical Pharmacy. Pharmacogenomics. Applications to Patients Care. ACCP, Kansas City, MO, 2004.
- Cacabelos R (Ed). World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Corunna, 2012.
- Cavallari LM, Ellingrod VL, Kolesar JM (Eds). Lexi-Comp's Pharmaco-Genomics Handbook. Lexi-Comp, Hudson, Ohio, 2005.
- Cohen N (Ed). Pharmacogenomics and Personalized Medicine. Humana Press, Totowa, NJ, 2008.
- ENCODE. Nature 2012; 489:45-113.
- ENCODE Project Consortium. The ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) Project. Science 2004; 306:636-640.
- Hall IP, Pirmohamed M (Eds). Pharmacogenetics. Informa Healthcare, Taylor & Francis, New York, 2006.
- Human Genome. Nature Collections; 2006, 7-305.
- Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF (Eds). Pharmacogenomics. Marcel Dekker, New York, 2001.
- Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nature Reviews Genetics 2004; 5:669-676.
- The Human Genome. Nature 2001; 409:860-958.
- The Human Genome. Science 2001; 291:1177-1351.
- Yan Q (Ed). Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. Humana Press, Totowa, NJ, 2008.

Websites:

- www.cypalleles.ki.se/
- www.gen-t.es/The EuroEspes Journal
- www.europharmagenics.com
- www.ncbi.nlm.nih.gov/
- www.pharmgkb.org/
- www.ornl.gov/techresources/Human_Genome/project/timeline.shtml
- www.wgpgx.com

Evolución histórica de la genómica y la farmacogenética

Tiempo	Acontecimiento
1866	Gregor Mendel establece las leyes de la herencia
1875	Francis Galton describe la técnica para comparar gemelos monozigóticos y dizigóticos que permita identificar la influencia de la herencia
1900-1913	William Bateson populariza las leyes de la herencia de Mendel, descubre el ligamiento genético y acuña el término de “genética”
1902-1909	Archibald Garrod desarrolla el concepto de “individualidad química”
1932	Snyder establece el componente genético de la incapacidad para detectar sabores (feniltiocarbamida) y documenta la incidencia de las diferencias raciales
1953-1954	Bönicke y Reif, y Hughes describen el fenotipo de acetiladores rápidos y lentos de isoniazida
1956	Carson, Flanagan, Ickes y Alving describen la hemólisis inducida por primaquina en los eritrocitos de pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
1957	Kalow y Staron caracterizan la deficiencia de colinesterasa sérica en un paciente con apnea a succinilcolina
	Motulsky conceptualiza que la herencia debe estar a la base de las diferencias en la eficacia terapéutica y en la toxicidad de los fármacos
1957-1970	Un trabajo de Vesell en 1978 señala cómo estudios gemelares realizados entre 1950 y 1970 demuestran la influencia de factores poligénicos en la farmacocinética de numerosos fármacos
1959	Vogel acuña el término de “farmacogenética”
1960	Evans establece el control genético de la acetilación de la isoniazida
1962	Kalow publica la primera monografía sobre “farmacogenética” bajo el título de <i>Pharmacogenetics-Hereditry and the Response to Drugs</i>
1967-1973	Sjöqvist y sus colaboradores establecen que el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos está controlado genéticamente
1975-1979	Smith, en Londres, y Eichelbaum, en Bonn, descubren de forma independiente, el polimorfismo de la Debrisoquina/Esparteína en la oxidación de fármacos
1980	Weinshilboum y Sladek descubren el polimorfismo de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT)
1984	Küpfer y Wedlum descubren el polimorfismo de la hidroxilación de mefenitoína
1985	Las nuevas técnicas de PCR permiten optimizar la secuenciación genética y la amplificación exponencial de fragmentos de ADN
1987	Se establece la primera nomenclatura de la superfamilia de genes-enzimas del citocromo P-450
1988-1990	González y Meyer colaboran en la clonación del CYP2D6 y en la caracterización de los defectos genéticos que dan lugar al polimorfismo de la Debrisoquina/Esparteína
1990	Heim y Meyer hacen público el primer test farmacogenético para la caracterización alélica del CYP2D6
1991	Se publica el primer número de la revista <i>Pharmacogenetics</i>

Tiempo	Acontecimiento
	Blum, Grant y Meyer purifican la N-Acetiltransferasa-1 (NAT-1) y 2 (NAT-2), clonan los genes que las codifican, e identifican las mutaciones en NAT2 que dan lugar al polimorfismo de acetilación
1993	Johansson, Ingelman-Sundberg y Bertilsson descubren que amplificaciones estables del gen CYP2D6 dan lugar al fenotipo de metabolizador ultra-rápido
1994	Goldstein y su grupo clonan y caracterizan el gen CYP2C19 responsable del polimorfismo de mefenitoína
1995	Un comité liderado por Vatsis ofrece la primera nomenclatura de los alelos NAT
	Krynetzki y su grupo publicaron las primeras mutaciones conocidas del gen TPMT, que dio lugar a posteriores test farmacogenéticos para este gen
1997	Se introduce por primera vez en la literatura internacional el término “Farmacogenómica”
1999	Un comité internacional establece la nueva nomenclatura de los CYPs y se abre la primera Website para el citocromo P-450
	Se crea el SNP Consortium, con entidades públicas y privadas, para la caracterización de variantes polimórficas en el genoma humano
	Se anuncia la secuenciación completa del primer cromosoma humano, el cromosoma 22, con 33.5 millones de bases
2000	Se crea la primera base de datos farmacogenética, Pharm GKB, en la Universidad de Stanford con fondos del NIH en la Pharmacogenetic Research Network
	El 25 de junio, los líderes del HGP, Craig Venter y Francis Collins, y el Presidente Clinton, anunciaron la consecución del primer borrador del Genoma Humano completo, como un gran hito histórico
	El Consorcio Internacional presentó la secuencia completa del cromosoma 21, el segundo cromosoma humano secuenciado y el más pequeño del genoma.
	Investigadores del DOE, encabezados por Elbert Branscomb, Director del <i>Joint Genome Institute</i> , y Trevor Hawkins, Director de Secuenciación del mismo instituto, anunciaron la secuenciación completa de los cromosomas 5, 16 y 19
	El 24 de marzo de 2000, la revista <i>Science</i> publicó una serie de artículos de cientos de científicos distribuidos por más de 20 instituciones públicas y privadas, dirigidos por Gerald Rubin de la Universidad de California en Berkeley y del <i>Howard Hughes Medical Institute</i> , y Craig Venter de Celera Genomics en Rockville, Maryland, en el que se descifrabán los 250 millones de bases del genoma de la mosca de la fruta, <i>Drosophila melanogaster</i>
	El Presidente Clinton firmó la orden ejecutiva por la que se prohibía a las agencias y departamentos federales usar información genética para la contratación o promoción de los trabajadores públicos
2001	Se completó la secuenciación del cromosoma 20, el tercero de la saga humana, en el <i>Wellcome Trust Sanger Centre</i> .
	El 15 de febrero en <i>Nature</i> y el 16 de febrero en <i>Science</i> se publicaron los trabajos que descifrabán la secuencia del primer borrador del Genoma Humano, bajo el liderazgo de Venter y Collins.
	En el mismo número de <i>Science</i> se publicó un artículo sobre “ <i>Functional Annotation of Mouse Genome Sequences</i> ”
2003	En enero se completó la secuencia de 87 millones de pares de bases del cromosoma 14. En junio se hizo pública la secuencia del cromosoma Y. El 10 de Julio, <i>Nature</i> publicó la secuencia del cromosoma 7, completada por el equipo de Ladeana W. Hillier; y en octubre se completó la secuencia del cromosoma 6

Tiempo	Acontecimiento
	El 14 de abril se declaró completo el HGP, compuesto por 3.000 millones de pares de bases. Una serie de trabajos culminaban el esfuerzo heroico realizado para secuenciar el Genoma Humano en un tiempo record. Entre los trabajos publicados destacaban "A Vision for the Future of Genomics Research" de Francis S. Collins, Eric D. Green, Alan E. Guttmacher, y Mark S. Guyer, "Genetics and the Making of Homo sapiens" de Sean B. Carroll, y "Genome Sequencing: Revelations from a Bread Mould" de Jonathan Arnold y Nelson Hilton. El 11 de abril, la revista Science publicó un número especial (Building on the DNA Revolution), con trabajos de Francis S. Collins, Michael Morgan, and Aristides Patrinos ("The Human Genome Project: Lessons from Large-Scale Biology") y de Marvin E. Frazier, Gary M. Johnson, David G. Thomassen, Carl E. Oliver, y Aristides Patrinos ("Realizing the Potential of the Genome Revolution: The Genomes to Life Program")
	El 24 de abril, la revista <i>Nature</i> sacó un número especial dedicado al 50 aniversario del ADN, conmemorando la hazaña de James Watson, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin y Francis Crick en 1953
	Se inicia el proyecto HapMap para la caracterización de bloques haplotípicos en el Genoma Humano
	La FDA establece las "Guidelines" para la presentación de datos farmacogenéticos cuando se desarrolla un nuevo medicamento
2004	En marzo, se completaron las secuencias de los cromosomas 13, 19 y 18; en mayo, las de los cromosomas 9 y 10; el 27 de mayo, Jeremy Schmutz, del Stanford Human Genome Center, publicó un trabajo sobre <i>Human genome: Quality assessment of the human genome sequence</i> ; en septiembre, se completó la secuencia del cromosoma 5; en octubre, se hizo una nueva estimación del número posible de genes en el genoma humano, estimando la existencia de unos 25.000 genes funcionales; el 21 de octubre, F.S. Collins, E. S. Lander, J. Rogers y R. H. Waterston lideraban un trabajo del International Human Genome Sequencing Consortium sobre la conclusión de la secuencia eucromática del genoma humano; y en diciembre se completó la secuencia del cromosoma 16. En el trabajo de Consorcio se establecía que el GH tenía unos 2.850 millones de nucleótidos, con 341 gaps, cubriendo un 99% del genoma eucariótico con una tasa de error de un evento por cada 100.000 bases, sobre un número de 20.000-25.000 genes
	El SNP Consortium identificó más de 1.4 millones de SNPs en el Genoma Humano
2005	En marzo de 2005 se completó la secuencia del cromosoma X; y en abril se completaron los cromosomas 2 y 4.
	El Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium adelantó un análisis comparativo entre el genoma del chimpancé y el humano
	Lindblad Toh y colaboradores presentaron la secuencia del genoma del perro
2006	En enero se completó la secuencia del cromosoma 8; en marzo se completaron las secuencias de los cromosomas 11, 12, y 15; en abril los cromosomas 3 y 17; y en mayo se completó la secuencia del cromosoma 1.
2007	Se inicia el trabajo de la "World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics en España y Japón"
2008	La GINA (<i>Genetic Information Nondiscrimination Act</i>) se convierte en ley
	En diciembre se funda la Asociación Mundial de Medicina Genómica (<i>World Association of Genomic Medicine</i>) (WAGEM) y se celebra el primer Meeting de WAGEM en La Coruña
2011	En diciembre se presenta la primera versión digital en CD-ROM de la <i>World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics</i>
2012	En septiembre, ENCODE publica en <i>Nature</i> el <i>Guidebook to the Human Genome</i>
	En diciembre, la <i>World Association of Genomic Medicine</i> y EuroEspes Publishing editan la primera versión en formato libro de la <i>World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics</i>



Utilidad de la familia de enzimas CYP3A como marcadores de interés en farmacogenética

Juan Carlos Carril, Silvia Seoane, Ramón Cacabelos

Departamento de Genómica, EuroEspes Biotecnología, Bergondo, A Coruña

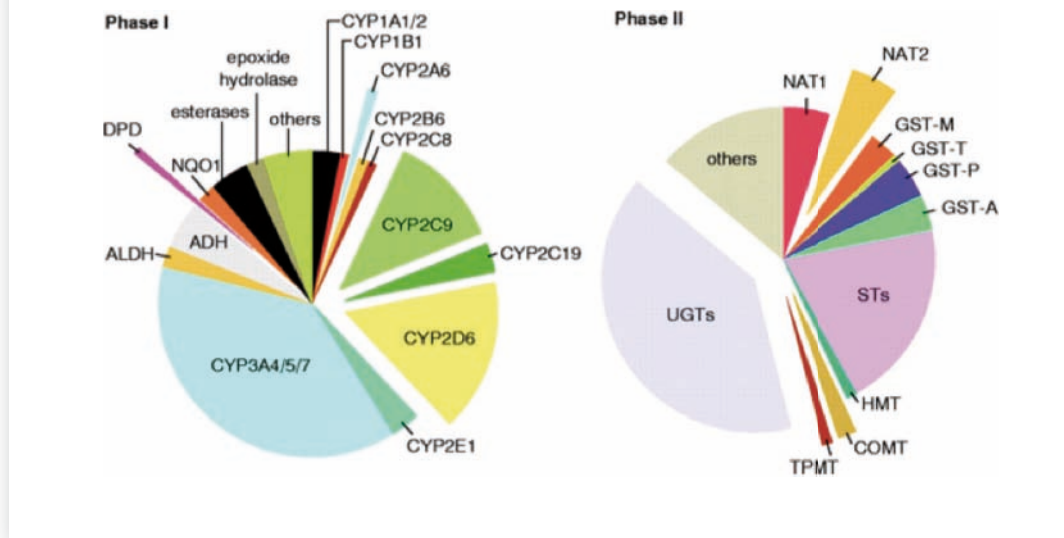
La subfamilia CYP3A metaboliza más del 50% de los fármacos actualmente prescritos y está frecuentemente involucrada en interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Debido a su papel predominante en el metabolismo de sustancias químicas ambientales de fase I, y sobre todo a su relevancia en la eliminación de fármacos, desde hace más de tres décadas se ha convertido en uno de los principales objeti-

vos en la búsqueda de biomarcadores de interés en farmacogenética. Comprender y explicar la variabilidad individual en la capacidad metabolizadora de CYP3A es, actualmente, uno de los retos más relevantes de la farmacogenética.

El presente estudio repasa la variabilidad existente en 29 SNPs descritos para los genes *CYP3A4* y *CYP3A5*, y su prevalencia en la población española, confirmando que, si bien algún SNP >

Figura 1. Principales enzimas involucradas en las reacciones de fase I y fase II



idiomórfico (con frecuencia menor del 1%) puede resultar de interés en casos puntuales, tan sólo la activación/inactivación de la expresión génica de *CYP3A5*, es decir, la caracterización de la variante alélica *CYP3A5*3C*, así como la caracterización del alelo *CYP3A4*1G*, en casos concretos, resulta de utilidad en la práctica clínica rutinaria como herramienta farmacogenética.

Introducción

Los genes del citocromo P-450 (CYP) son abundantes en genomas de animales, plantas y bacterias, y están involucrados en el metabolismo de sustancias químicas muy diversas. Los organismos que han estado expuestos a sustancias químicas ambientales (“xenobiotos”), desarrollan una gran variedad de enzimas para transformarlas. La mayoría de estas sustancias químicas ambientales son altamente lipofílicas, y no pueden ser excretadas en esta forma, por lo que los procesos metabólicos deben encaminarse a transformarlas en metabolitos solubles en agua y por tanto excretables. La reacción inicial, o metabolismo de fase I, consiste en un primer paso de incorporación de oxígeno al compuesto para su detoxificación y eliminación. Las principales enzimas responsables de las reacciones de fase I son las del complejo citocromo P-450, aunque otros sistemas enzimáticos, como las monooxigenasas que contienen flavina, las deshidrogenasas y las prostaglandin-sintetasas, pueden realizar esta función para ciertos sustratos (Figura 1).



La subfamilia CYP3A metaboliza más del 50% de los fármacos actualmente prescritos

Metabolismo de xenobiotos

Los patrones del metabolismo de xenobiotos fueron hace mucho clasificados como Fase I y Fase II¹. De un modo invariable, un sustrato pasaría por el interior del organismo en un proceso bifásico. El rango de modificaciones químicas efectuadas por el sistema detoxificante de xenobiotos es enorme, y estas modificaciones son llevadas a cabo por un gran número de enzimas.

Cuando tiene lugar el polimorfismo funcional, la existencia de dos o más fenotipos puede tener un profundo efecto sobre la disposición, y los efectos biológicos, de los sustratos administrados (fármacos) o de exposición (contaminantes).

Citocromo P-450

Los citocromos P-450 constituyen una superfamilia de proteínas, cada una de las cuales tiene un espectro característico y distintas especificidades de sustrato. Algunas de estas formas son constitutivas, otras son inducibles por fenobarbital, 3-metil-colantreno, ciertos esteroides, etanol, o proliferadores peroxisomales como el clofibrato^{2,3}. El cDNA y la estructura génica de muchos de estos citocromos, ha sido elucidada⁴. Estas proteínas han sido agrupadas en familias y subfamilias basándose en similitudes de estructura proteica. Los citocromos P-450 individuales son definidos como pertenecientes a una misma familia si tienen más del 40% de similitud en la secuencia aminoacídica, y dentro de una subfamilia cuando la similitud es mayor al 59%. Los citocromos P-450 son denominados con la raíz CYP seguida de un número para la familia, una letra mayúscula para la subfamilia, y un número para el gen particular.

Se han caracterizado 57 genes y 59 pseudogenes de citocromos P-450 en humanos agrupados en

18 familias y 43 subfamilias ⁵ (Tabla 1). Algunas de estas familias son responsables del metabolismo de compuestos endógenos, incluyendo la síntesis estereo-específica de esteroides como el colesterol y el subsecuente metabolismo de esteroides.

El número de isoenzimas encontradas en algunos animales no coincide con el de los humanos. Así, por ejemplo, en los ratones se han hallado 101 CYPs, y es posible que el erizo de mar presente hasta 120. Las áreas más investigadas están en relación con el metabolismo de sustancias tóxicas, del tipo de las aminas heterocíclicas o los hidrocarburos poliaromatizados. Los CYPs específicos de estos animales explican las diferentes susceptibilidades a ciertos tóxicos.

Se están estudiando con intensidad los CYPs de ratones, ratas, perros y, algo menos, los del pez cebra, con el objeto de favorecer el uso de estos modelos orgánicos en el descubrimiento de drogas y en toxicología. Igualmente se hacen estudios en insectos para investigar la resistencia a pesticidas.

Actividad monooxigenasa de fase I

El sistema monooxigenasa de fase I ha sido resuelto en, al menos, tres componentes: citocromo P-450, NADPH-citocromo P-450-reductasa y un componente lipídico. El citocromo P-450 actúa en la oxidación terminal en este sistema, y cataliza la inserción de un átomo de oxígeno molecular en el sustrato (actividad monooxigenasa) para convertirlo en un compuesto más polar. Posteriormente, convierte el otro átomo de oxígeno en agua, usando electrones donados por el NADPH vía NADPH-citocromo P-450-reductasa.

En la reacción general de oxidación mediada por el citocromo P-450 (Figura 2), éste, interactúa primero con el sustrato específico. En consecuencia, un electrón es transferido por el NADPH vía reductasa para dar lugar al complejo P-450-ferroso-sustrato, que ahora une el oxígeno molecular. Tras la oxidación del citocromo ferroso que pasa a la forma férrica, el oxígeno está activado. Ahora, otro electrón es transferido por el NADPH vía reductasa, y esto provoca la oxidación estereo-específica del sustrato, la formación de agua, y la regeneración de la forma férrica del citocromo P-450. El citocromo P-450 oxidado, libre de sustrato, puede entonces retornar al ciclo catalítico.

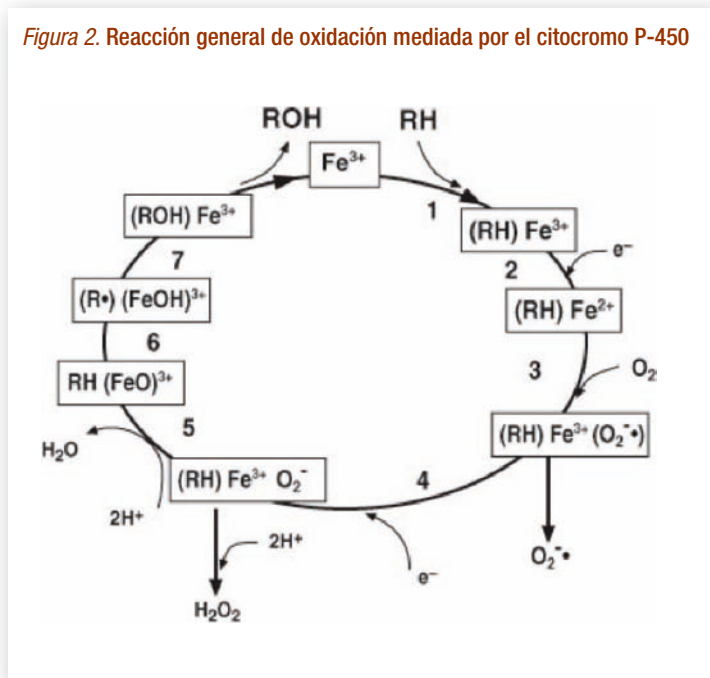


Los patrones del metabolismo de xenobiotos fueron hace mucho clasificados como Fase I y Fase II

Principales citocromos P-450 en humanos

Muchas de las enzimas humanas P-450 ya fueron aisladas en el laboratorio en los 90⁶. A la llegada de la clonación siguió la comparación de la estructura aminoacídica deducida de los distintos enzimas⁴. De este modo fue posible estimar el punto en la escala evolutiva en que las proteínas divergieron, basándose en su porcentaje de homología. Algunas enzimas del citocromo P-450 son muy viejas y, aparentemente, surgieron antes de la divergencia de humanos y roedores. En este respecto, se han encontrado análogos para los citocromos P-450 1A1 y P-450 1A2 en todas las especies de mamíferos estudiados. Estos citocromos son inducibles por sustancias químicas como el 3-metilcolantreno y la 2,3,7,8-tetracloroibenzo (p) dioxina (TCDD) vía un mecanismo en que media un receptor importante en la activación metabólica de aminas aromáticas policíclicas en todas las especies examinadas⁶. El P-450 1A1 no se encuentra, o sólo está en pequeñas concentraciones en el hígado humano⁷, pero es inducible por hidrocarburos policíclicos en tejidos extrahepáticos como los pulmones⁸. En contraste, el P-450 1A2 está presente en el hígado humano pero no en tejidos extrahepáticos, y parece más activo en la N-hidroxilación de arilaminas tanto en humanos como en roedores⁹.

Figura 2. Reacción general de oxidación mediada por el citocromo P-450





La mayor parte de enzima CYP3A consiste en CYP3A4 inalterado

Muchas otras formas de citocromos P-450 humanos envueltos en la oxidación de xenobiotos no parecen tener contrapartida exacta en animales de laboratorio (las subfamilias CYP2A, 2B, 2C, 2D, 3A y 4A). Por lo tanto, las diferentes especies

pueden haber divergido antes de la evolución de las subfamilias para dar las distintas formas. Los distintos genes de citocromos P-450 están asignados a subfamilias basándose en sus homologías en la secuencia de aminoácidos. Sin embargo, la especificidad catalítica determinada por parecidos homólogos de P-450 en distintas especies no es siempre idéntica. Además, se ha descrito que una sustitución aminoacídica simple convierte la especificidad de P-450coh a P-45015a, de coumarina a esteroide 15- α -hidroxilasa¹⁰. Estos estudios indican claramente que es imposible predecir la especificidad de sustrato entre especies.

La subfamilia citocromo P-450 3A (CYP3A)

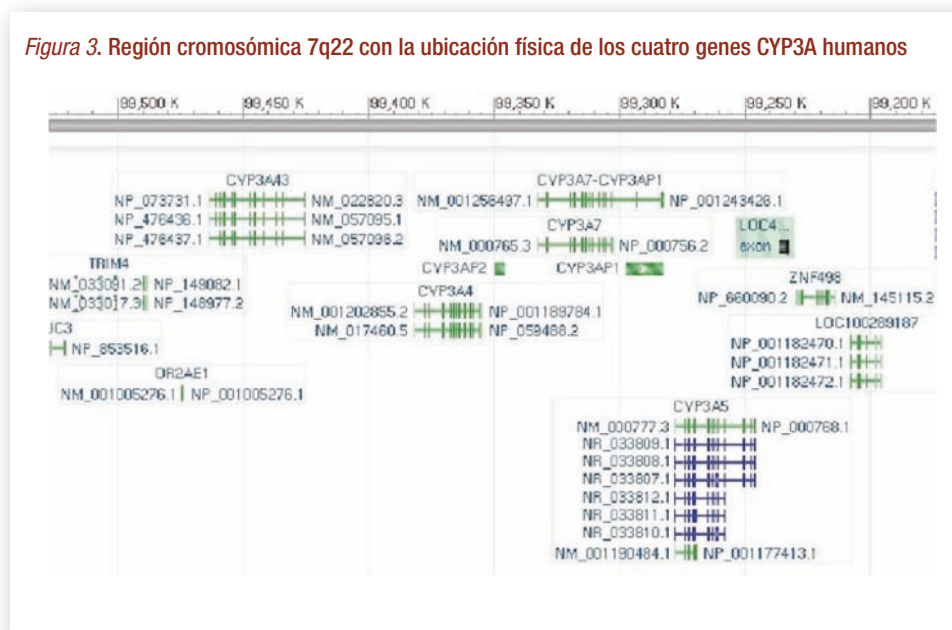
Tres familias (CYP1, CYP2, y CYP3) representan las “oxidasas hepáticas”, las cuales metabolizan primariamente las sustancias xenobióticas, y pueden estar envueltas en la respuesta al estrés ambiental debido a toxinas de plantas y compuestos ambientales derivados por combustión. Muchos miembros de las subfamilias CYP2C, CYP2D y CYP3A parecen estar envueltos en el metabolismo de drogas de importancia clínica³. Estos cito-

cromos P-450 exhiben un alto grado de polimorfismo en expresión, lo cual puede ser importante para diferencias interindividuales en susceptibilidad a la exposición a tóxicos ambientales o agentes terapéuticos metabolizados por estos citocromos P-450.

Entre los más abundantes y clínicamente relevantes citocromos P-450 en humanos nos encontramos con la subfamilia CYP3A, que interviene en el metabolismo de diversos sustratos endógenos, desde los ácidos biliares a los esteroides tales como estrógeno y testosterona, así como carcinógenos ambientales como los pesticidas. Las enzimas de la subfamilia CYP3A resultan fundamentales en la biodisponibilidad y eliminación de un amplio rango de compuestos exógenos, siendo responsables del metabolismo de más del 50% de los fármacos actualmente prescritos¹¹, y estando frecuentemente involucradas en interacciones farmacológicas clínicamente relevantes¹².

Los miembros de la subfamilia CYP3A se localizan en la región cromosómica 7q22, abarcando unas 220kb (Figura 3). En esta región se encuentran *CYP3A4* (HGNC: 2637), que es la enzima predominante en adultos y se expresa mayoritariamente en hígado e intestino delgado; *CYP3A5* (HGNC: 2638), presente en hígado, riñón, intestino y próstata; *CYP3A7* (HGNC: 2640), sólo presente en la etapa de desarrollo fetal; y *CYP3A43* (HGNC: 17450), con una mínima expresión en diversos tejidos. Además, esta región contiene cuatro pseudogenes: *CYP3A51P* (HGNC: 42418), *CYP3A52P* (HGNC: 42412), *CYP3A54P* (HGNC: 42413) y *CYP3A137P* (HGNC: 42419)^{13, 14}.

Figura 3. Región cromosómica 7q22 con la ubicación física de los cuatro genes CYP3A humanos



Material y Métodos

Muestras analizadas

Se analizaron un total de 785 muestras pertenecientes a la colección de muestras de ADN del biobanco de EuroEspes Biotecnología (E-Biobanco). Los individuos que componen la muestra poblacional son de origen caucasoide y no emparentados entre sí. El ADN fue extraído a partir de sangre total utilizando columnas de extracción Qiagen y cuantificando la concentración final mediante espectrofotometría, utilizando para ello un sistema Nanodrop, y normalizando las concentraciones de trabajo a un estándar de 25 ng/ μ l que nos diera unas condiciones óptimas de reproducibilidad.

Genotipado de SNPs

Se analizaron un total de 29 polimorfismos del tipo SNP (Single Nucleotide Polymorphism) de las cuales 24 se hallaban dentro de la secuencia del gen *CYP3A4*, tanto en regiones expresivas,



Tabla 1. Superfamilia del citocromo P-450 humano

Familia	Función	Miembros	Genes
CYP1	Metabolismo de drogas y esteroides (especialmente estrógenos)	3 subfamilias, 3 genes, 1 pseudogen	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	Metabolismo de drogas y esteroides	13 subfamilias, 16 genes, 16 pseudogenes	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1
CYP3	Metabolismo de drogas y esteroides (incluyendo testosterona)	1 subfamilia, 4 genes, 2 pseudogenes	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
CYP4	Metabolismo del ácido araquidónico	6 subfamilias, 11 genes, 10 pseudogenes	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	Tromboxano A2 sintetasa	1 subfamilia, 1 gen	CYP5A1
CYP7	Biosíntesis de las sales biliares (7- α hidroxilasa del núcleo esteroideo)	2 subfamilias, 2 genes	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	Variada	2 subfamilias, 2 genes	CYP8A1 (prostaciclín-sintetasa), CYP8B1 (biosíntesis de sales biliares)
CYP11	Biosíntesis de esteroides	2 subfamilias, 3 genes	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	Biosíntesis de esteroides 17- α hidroxilasa	1 subfamilia, 1 gen	CYP17A1
CYP19	Biosíntesis de esteroides	1 subfamilia, 1 gen	CYP19A1
CYP20	Desconocida	1 subfamilia, 1 gen	CYP20A1
CYP21	Biosíntesis de esteroides	2 subfamilias, 2 genes, 1 pseudogen	CYP21A2
CYP24	Degradación de la vitamina D	1 subfamilia, 1 gen	CYP24A1
CYP26	Hidroxilasa del ácido retinoico	3 subfamilias, 3 genes	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	Variada	3 subfamilias, 3 genes	CYP27A1 (biosíntesis de sales biliares), CYP27B1 (vitamina D3 1- α hidroxilasa), CYP27C1 (función desconocida)
CYP39	7- α hidroxilación del 24-hidroxicolesterol	1 subfamilia, 1 gen	CYP39A1
CYP46	Colesterol 24-hidroxilasa	1 subfamilia, 1 gen	CYP46A1
CYP51	Biosíntesis del colesterol	1 subfamilia, 1 gen, 3 pseudogenes	CYP51A1 (lanosterol 14- α demetilasa)

Tabla 2. Polimorfismos analizados en el presente estudio

Alelo	Polimorfismo	SNP Referencia	Cambio AA	Fenotipo
CYP3A4*1A	wild type	wild type		EM
CYP3A4*1D	g.-62C>A	rs12721636		
CYP3A4*1G	g.20230G>A	rs2242480		
CYP3A4*1H	g.26206C>A	rs59715127		
CYP3A4*1J	g.6077A>G	rs72552800		
CYP3A4*1N	g.14200T>G	rs68106838		
CYP3A4*1R	g.16775A>G	rs56997749		
CYP3A4*1T	g.26013T>C	rs72552794		
CYP3A4*2	g.15713T>C	rs55785340	S222P	
CYP3A4*3	g.23171T>C	rs4986910	M445T	
CYP3A4*4	g.13871A>G	rs55951658	I118V	
CYP3A4*5	g.15702C>G	rs55901263	P218R	
CYP3A4*6	g.17661_17662insA	rs4646438	277Frameshift	
CYP3A4*7	g.6004G>A	rs56324128	G56D	
CYP3A4*9	g.14292G>A	rs72552798	V170I	
CYP3A4*11	g.21867C>T	rs67784355	T363M	PM
CYP3A4*12	g.21896C>T	rs12721629	L373F	PM
CYP3A4*13	g.22026C>T	rs4986909	P416L	PM
CYP3A4*15	g.14269 G>A	rs4986907	R162Q	
CYP3A4*16	g.15603C>G	rs12721627	T185S	PM
CYP3A4*17	g.15615T>C	rs4987161	F189S	PM
CYP3A4*18	g.20070T>C	rs28371759	L293P	UM
CYP3A4*19	g.23237C>T	rs4986913	P467S	
CYP3A4*23130T>C	g.23130T>C	rs1041988		
CYP3A4*16898T>G	g.16898T>G	rs3208363		
CYP3A5*1	wild type	wild type		EM
CYP3A5*3C	g.6986A>G	rs776746	Splicing defect	PM
CYP3A5*3K	g.29753T>C	rs41279854	Splicing defect; F446S	IM
CYP3A5*5	g.12952T>C	rs55965422	Splicing defect	PM
CYP3A5*6	g.14690G>A	rs10264272	Splicing defect	PM
CYP3A5*7	g.27131_27132insT	rs41303343	346Frameshift	

en regiones intrónicas, como en el promotor, y 5 en el gen CYP3A5 (Tabla 2).

La técnica de detección se basó en la amplificación alelo-específica mediante el uso de sondas TaqMan® ancladas en microchips de ADN del tipo OpenArray® y detección de la unión por fluorescencia en tiempo real (RT-PCR). El sistema OpenArray® es una tecnología de plataforma de fluidos de nano-volumenes para PCR en tiempo real, tanto cuantitativa como cualitativa. OpenArray® utiliza placas de microscopio con 3072 pocillos, conformando un microchip de ADN de media densidad. Cada pocillo mide 300 micras de diámetro con una profundidad de otras 300 micras, y en cada uno se puede anclar una sonda TaqMan® alelo-específica. Las placas

están dispuestas en 48 “sub-arrays” de 64 pocillos. El formato elegido, OA_256, nos permite analizar 256 posiciones nucleotídicas polimórficas o SNPs en 12 muestras diferentes en un único ensayo.

Análisis de Datos

Los datos generados y guardados automáticamente por el sistema OpenArray®, fueron analizados, evaluados y revisados para cumplir los criterios mínimos de calidad exigidos mediante la utilización de los programas informáticos OpenArray® SNP Genotyping Analysis Software y TaqMan® Genotyper® Software, que adquieren y analizan los datos, asignando automáticamente las determinaciones alélicas que posteriormente fueron revisadas y validadas de manera manual por nosotros.

El tratamiento estadístico de los datos poblacionales obtenidos, cálculo de frecuencias alélicas y genotípicas y valoración del equilibrio Hardy-Weinberg, también fue realizado mediante el software antes mencionado.

Resultados y Discusión

Datos poblacionales

De los 29 SNPs analizados (Tabla 3), 4 resultaron monomórficos en la muestra poblacional analizada, es decir, no mostraron variabilidad alélica. Se trata de la inserción nucleotídica g.27131_27132T (rs41303343), que caracteriza al alelo CYP3A5*7; g.26013T>C (rs72552794), que define el alelo CYP3A4*1T; g.15615T>C (rs4987161), del alelo CYP3A4*17; y g.20070T>C (rs28371759), presente en la variante alélica CYP3A4*18. De los otros 25, tan sólo 4 muestran una frecuencia por encima del 1%, siendo especialmente relevantes el polimorfismo g.6986A>G (rs776746), con una frecuencia del 8,12% en nuestra población y responsable de la presencia del alelo inactivo CYP3A5*3C; y g.20230G>A (rs2242480), que hace del alelo CYP3A4*1G la variante polimórfica activa más abundante en población española (13,17%) después de la frecuencia de referencia o “wild type” CYP3A4*1.



Los otros 21 SNPs analizados muestran muy escasa variabilidad, con frecuencias que oscilan entre el 0,06% y el 0,98%, siendo oportuno destacar que el global de las variantes alélicas idiomórficas con actividad enzimática alterada para CYP3A4 tan sólo suponen el 1,24% en nuestra muestra poblacional, mientras que en el caso de CYP3A5, la presencia de variantes con actividad enzimática disminuida o inexistente suponen el 91,88%.

Filogenómica de la familia CYP3

Los avances técnicos en las estrategias de secuenciación, nos han permitido incrementar rápidamente el número de especies animales de las cuales conocemos el genoma completo. Se ha conseguido reconstruir la historia evolutiva de la familia CYP3 (CYP3A, 3B y 3C) mediante secuenciación genómica comparada de 16 especies de vertebrados para, de este modo, hacer una reconstrucción de la evolución de estas enzimas en los últimos 450 millones de años¹⁵. La conclusión más interesante de este trabajo es que la escasa variabilidad existente en la subfamilia CYP3A en primates, se debe, fundamentalmente, al papel clave que juegan CYP3A7, en un estadio inicial del desarrollo fetal, y CYP3A4, en la edad adulta, en el metabolismo de esteroides, entre ellos la testosterona, y la importancia de este hecho en la ventaja evolutiva de los homínidos sobre otras especies animales.

CYP3A4 (citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 4)

CYP3A4, el gen cuya expresión es predominante en humanos adultos, también se encuentra localizado dentro del clúster génico *CYP3A*, en la región cromosómica 7q21.1, su tamaño es de 27,23kb y está organizado en 13 exones. Hasta la fecha se han descrito un total de 347 variantes polimórficas, en su mayor parte SNPs.

Del total de 24 SNPs analizados para *CYP3A4* en este estudio, el más relevante por su alta frecuencia poblacional es g.20230G>A (rs2242480), ya que la variante 20230A, que define el alelo *CYP3A4*1G*, presenta una frecuencia en nuestra muestra poblacional del 13,17%.

Varios estudios realizados en población asiática ponen de manifiesto una actividad enzimática disminuida (metabolizador lento) en pacientes portadores del alelo *CYP3A4*1G*, tratados con fentanilo tras una histerectomía abdominal^{16, 17}, lo que sugiere la necesidad de ajuste de dosis para los portadores de esta variante tratados con ese analgésico.

También ha sido descrita una relación en pacientes esquizofrénicos portadores del alelo *CYP3A4*1G* en respuesta al tratamiento con risperidona¹⁸.

Por último, en un estudio retrospectivo de pacientes con hiperlipidemia, se detectó que los

portadores del alelo *CYP3A4*1G*, respondían mejor al tratamiento con atorvastatina respecto a los tratados con simvastatina, lo que pone de manifiesto la utilidad de este polimorfismo a la hora de elegir la estatina adecuada¹⁹.

Si bien todos estos estudios sobre el impacto de *CYP3A4*1G* han sido realizados en un contexto poblacional mongoloide, donde la frecuencia de este alelo está por encima del 25%, la importancia evidenciada en nuestra población, donde alcanza el 13% sugiere la recomendación de llevar a cabo este análisis farmacogenético en tratamientos contra el dolor, esquizofrenia e hiperlipidemia, siendo posiblemente extensible a otras patologías cuyas terapias sean sustrato de CYP3A4.

CYP3A5 (citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 5)

El gen humano *CYP3A5* se encuentra localizado dentro del clúster génico *CYP3A*, en la región cromosómica 7q21.1, ocupando una extensión de 31,81kb y constando de 13 exones. A pesar de su considerable tamaño y de responder en



Tabla 3. Frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos analizados

Alelo	Polimorfismo	SNP	N	WT/WT	WT/MUT	MUT/MUT	MAF
				CC	CA	AA	A
CYP3A4*1D	g.-62C>A	rs12721636	770	0,9870	0,0130	0,0000	0,0065
				GG	GA	AA	A
CYP3A4*1G	g.20230G>A	rs2242480	782	0,7698	0,2558	0,0332	0,1317
				CC	CA	AA	A
CYP3A4*1H	g.26206C>A	rs59715127	750	0,9867	0,0041	0,0093	0,0113
				AA	AG	GG	G
CYP3A4*1J	g.6077A>G	rs72552800	781	0,9935	0,0052	0,0013	0,0038
				TT	TG	GG	G
CYP3A4*1N	g.14200T>G	rs68106838	766	0,9974	0,0026	0,0000	0,0013
				AA	AG	GG	G
CYP3A4*1R	g.16775A>G	rs56997749	779	0,9987	0,0013	0,0000	0,0006
				TT	TC	CC	C
CYP3A4*1T	g.26013T>C	rs72552794	784	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000
				TT	TC	CC	C
CYP3A4*2	g.15713T>C	rs55785340	779	0,9961	0,0039	0,0000	0,0019
				TT	TC	CC	C
CYP3A4*3	c.1334T>C	rs4986910	779	0,9923	0,0078	0,0000	0,0039
				AA	AG	GG	G
CYP3A4*4	g.13871A>G	rs55951658	744	0,9946	0,0054	0,0000	0,0027
				CC	CG	GG	G
CYP3A4*5	g.15702C>G	rs55901263	784	0,9974	0,0026	0,0000	0,0013
				--	-A	AA	A
CYP3A4*6	c.830_831insA	rs4646438	753	0,9960	0,0040	0,0000	0,0020
				GG	GA	AA	A
CYP3A4*7	g.6004G>A	rs56324128	780	0,9936	0,0065	0,0000	0,0032
				GG	GA	AA	A
CYP3A4*9	g.14292G>A	rs72552798	784	0,9987	0,0000	0,0013	0,0013
				CC	CT	TT	T
CYP3A4*11	g.21867C>T	rs67784355	772	0,9974	0,0026	0,0000	0,0013
				CC	CT	TT	T
CYP3A4*12	g.21896C>T	rs12721629	764	0,9987	0,0013	0,0000	0,0007
				CC	CT	TT	T
CYP3A4*13	g.22026C>T	rs4986909	769	0,9909	0,0000	0,0091	0,0091
				GG	GA	AA	A
CYP3A4*15	g.14269 G>A	rs4986907	766	0,9909	0,0079	0,0013	0,0052
				CC	CG	GG	G
CYP3A4*16	g.15603C>G	rs12721627	761	0,9974	0,0026	0,0000	0,0013
				TT	TC	CC	C
CYP3A4*17	g.15615T>C	rs4987161	784	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000
				TT	TC	CC	C
CYP3A4*18	g.20070T>C	rs28371759	784	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000
				CC	CT	TT	T
CYP3A4*19	g.23237C>T	rs4986913	774	0,9948	0,0052	0,0000	0,0026
				TT	TG	GG	G
CYP3A4*16898T>G	g.16898T>G	rs3208363	785	0,9975	0,0013	0,0013	0,0019
				TT	TC	CC	C
CYP3A4*23130T>C	g.23130T>C	rs1041988	762	0,9799	0,0201	0,0000	0,0098
				AA	AG	GG	G
CYP3A5*3C	g.6986A>G	rs776746	770	0,8494	0,1636	0,0117	0,0812
				TT	TC	CC	C
CYP3A5*3K	g.29753T>C	rs41279854	772	0,9909	0,0092	0,0000	0,0045
				TT	TC	CC	C
CYP3A5*5	g.12952T>C	rs55965422	766	0,9804	0,0186	0,0013	0,0104
				GG	GA	AA	A
CYP3A5*6	g.14690G>A	rs10264272	779	0,9846	0,0156	0,0000	0,0077
				--	-T	TT	T
CYP3A5*7	g.27131_27132insT	rs41303343	751	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000



su expresión al estímulo de infinidad de moléculas, tan sólo presenta un total de 32 variantes polimórficas.

El papel clave en la historia evolutiva de los humanos de *CYP3A* explica la falta de variabilidad evidenciada en esta subfamilia génica, tan sólo obviada, en parte, por la aparición del alelo *CYP3A5*3C* y su distribución clinal, en función de la latitud en la que nos encontremos.

En la mayoría de las poblaciones estudiadas, la mayor parte de enzima *CYP3A* consiste en *CYP3A4* inalterado, no obstante, encontramos una gran variabilidad interpoblacional en lo que se refiere a la expresión génica de *CYP3A5*. Esta variabilidad se debe fundamentalmente a una sustitución nucleotídica, g.6986A>G (rs776746), en el intrón 3 de *CYP3A5*, que da lugar a un “splicing” incorrecto del mRNA y, consecuentemente, una enzima no funcional²⁰. Esta variante alélica, conocida como *CYP3A5*3C*, presenta gran variabilidad en su frecuencia, la cual oscila entre el 85-95% en caucosoides, 60-75% en mongoloides y 25-50% en negroides (Hustert et al. 2001, Kuehl et al. 2001). De este modo, la cantidad de *CYP3A5* activo en hígado, riñón e intestino es menor en los portadores del alelo *CYP3A5*3C*, por lo que la actividad *CYP3A* total se verá disminuida, lo cual genera una diferencia evidente en la capacidad de metabolización de los sustratos de *CYP3A*²².

La presencia de este polimorfismo en un locus tan conservado podría tener su explicación en la evidencia de su posible relación con la presión arterial elevada detectada en afroamericanos²³.

El mecanismo propuesto hace referencia a la conversión de cortisol a 6 β -hidrocortisol por parte de *CYP3A5* en el riñón, donde no expresa *CYP3A4*, lo cual provoca una mayor reabsorción de sodio y retención de agua, así como el fenotipo clínico de hipertensión sensible a la sal, lo que confiere una ventaja adaptativa a las poblaciones ecuatoriales portadoras del alelo activo *CYP3A5*1* en las prolongadas temporadas de sequía que padecen²⁰. Este planteamiento se ve respaldado por los resultados de secuenciación genómica comparada²⁴ que ponen de manifiesto la distribución clinal de frecuencias de *CYP3A5*3C* y *AGT*235M* en relación con una mayor capacidad de retención de líquidos.

Interacción *CYP3A*-PXR: una perspectiva de futuro

Existen amplias evidencias sobre el papel como regulador transcripcional del receptor nuclear PXR sobre la expresión de los miembros de la subfamilia *CYP3A*. Actualmente conocemos su papel en la activación de la transcripción de los genes *CYP3A* en respuesta a la exposición a sustancias químicas ambientales tales como fármacos (rifampicina, dexametasona, indinavir y paclitaxel), pesticidas (*trans*-nonaol y clordano), disruptores endocrinos (ácido ftálico y nonilfenol) y otros contaminantes ambientales (bifenoles policlorados)²⁵.

Por otro lado, conocemos el mecanismo por el cual PXR forma heterodímeros de unión a la región promotora de *CYP3A* junto al receptor de ácido retinóico (RXR), reconociendo los sitios de unión al receptor AGTTCA, presentes en las regiones promotoras de los genes *CYP3A*²⁶.

Finalmente, se han descrito dos modelos de ratón transgénico humanizado que no expresan para PXR y se han puesto de manifiesto los problemas que aparecen en el metabolismo de xenobióticos debidos a la desregulación del homólogo murino de *CYP3A*, *Cyp3a11*^{27, 28}.

Todas estas evidencias indican un posible camino a seguir en el desarrollo de futuras herramientas farmacogenéticas relacionadas con los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A, y hacia ese objetivo nos debemos encaminar. La búsqueda exhaustiva de polimorfismos en

la secuencia de *CYP3A4*, tanto en las regiones expresivas como en el promotor, llevadas a cabo en los últimos 30 años, no han obtenido el resultado esperado para establecer una óptima correlación genotipo-fenotipo que nos permita definir su análisis genético como herramienta de clara utilidad en el ajuste de dosis. Tan sólo evidencias parciales y el caso de la variante activa de *CYP3A5* nos permiten hacer un abordaje farmacogenético para esta importante familia de enzimas hepáticas.

Conclusiones



Juan C. Carril

geneticaforense@ebiotec.com

El esfuerzo realizado para la caracterización genético-poblacional de las variantes más relevantes de *CYP3A4* y *CYP3A5* en población española, nos han permitido constatar la importancia ya conocida de *CYP3A5* cuando aparece la variante activa *CYP3A5*1*. Además, hemos evidenciado la presencia nada desdeñable de una variante para *CYP3A4*, *CYP3A4*1G*, que presenta indicios de tener una actividad enzimática disminuida, y que aparece en población española con una frecuencia del 13%, lo que nos lleva a reconsiderar la necesidad de incluirla en los análisis farmacogenéticos de rutina. ■

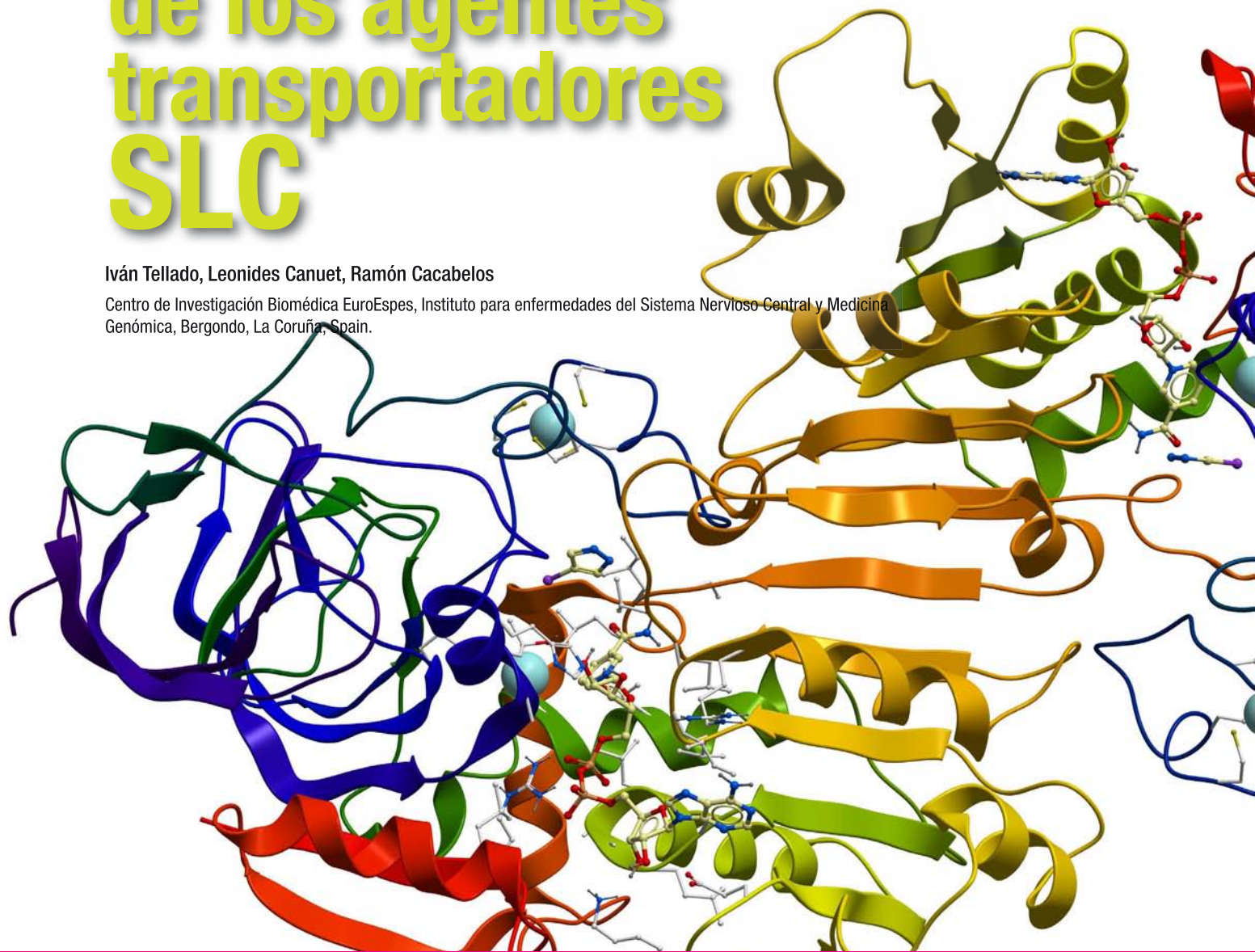
Referencias Bibliográficas:

1. Williams RT. Detoxication Mechanisms. 1959. 2nd Edition, Chapman & Hall, London.
2. Ryan DE, Levin W. Purification and Characterization of Hepatic Microsomal Cytochrome P450. *Pharmacol Ther* 1990; 45:153-239.
3. González FJ. The Molecular Biology of Cytochrome P450s. *Pharmacol Rev* 1989; 40:244-288.
4. Nebert DW, Nelson DR, Coon MJ et al. The P450 Superfamily: Update on New Sequences, Gene Mapping, and Recommended Nomenclature. *DNA Cell Biol* 1991; 10:1-14.
5. Nelson SD, Harvison PJ. 1987. Roles of Cytochromes P-450 in Chemically Induced Cytotoxicity. In: *Mammalian Cytochromes P450*, Vol 2. FP Guengerich Ed. CRC Press, Boca Raton, FL:19-79.
6. Guengerich FP, Shimada T. Oxidation of Toxic and Carcinogenic Chemicals by Human Cytochrome P-450 Enzymes. *Chem Res Toxicol* 1991; 4:391-407.
7. McManus ME, Burgess WM, Veronese ME et al. Metabolism of 2-acetylaminofluorene and benzo(a)pyrene and activation of food-derived heterocyclic amine mutagens by human cytochromes P-450. *Cancer Res* 1991; 50(11):3367-76.
8. Petruzzelli S, Camus AM, Carrozzi L et al. Long-Lasting Effects of Tobacco Smoking on Pulmonary Drug-Metabolising Enzymes: A Case-Control Study on Lung Cancer Patients. *Cancer Res* 1988; 48:4695-4700.
9. Shimada T, Guengerich FP. Inactivation of 1,3-, 1,6-, and 1,8-dinitropyrene by cytochrome P-450 enzymes in human and rat liver microsomes. *Cancer Res* 1990; 50(7):2036-43.
10. Lindberg RIP, Negishi M. Alteration of Mouse Cytochrome P450cooh Substrate Specificity by Mutation of a Single Amino-Acid Residue. *Nature* 1989; 339:632-634.
11. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG et al. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54(10):1271-94.
12. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Eng J Med* 2006; 352:2211-21.
13. Cacabelos R, Fernández-Novoa L, Carril JC et al. CYP3A4 (cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4). In: *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics 2012*; Genes:1622-1901.
14. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37(6):485-505.
15. Qiu H, Taudien S, Herlyn H et al. CYP3 phylogenomics: evidence for positive selection of CYP3A4 and CYP3A7. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18(1):53-66.
16. Yuan R, Zhang X, Deng Q et al. Impact of CYP3A4*1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery. *Clin Chim Acta* 2011; 412(9-10): 755-60.
17. Dong ZL, Li H, Chen QX et al. Effect of CYP3A4*1G on the fentanyl consumption for intravenous patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy in Chinese Han population. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(2):153-6.
18. Du J, Zhang A, Wang L et al. Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol* 2010; 24(7):1115-20.
19. Gao Y, Zhang LR, Fu Q. CYP3A4*1G polymorphism is associated with lipid-lowering efficacy of atorvastatin but not of simvastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(9):877-82.
20. Kuehln P, Zhang J, Lin Y et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetics basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27:383-391.
21. Hustert E, Haberl M, Burk O et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001; 11:773-779.
22. Daly AK. 2006. Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(1):13-31.
23. Givens RC, Lin YS, Dowling AL, et al. CYP3A5 genotype predicts renal CYP3A activity and blood pressure in healthy adults. *J Appl Physiol* 2003; 95:1297-1300.
24. Thompson EE, Kuttub-Boulos H, Witonsky D et al. CYP3A Variation and the Evolution of Salt-Sensitivity Variants. *Am J Hum Genet* 2004; 75:1059-1069.
25. Kliewer SA, Goodwin B, Willson TM. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev* 2002; 23:687-702.
26. Quattrochi LC, Guzelian PS. CYP3A regulation: from pharmacology to nuclear receptors. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:615-622.
27. Xie W, Barwick JL, Downes M et al. Humanized xenobiotic response in mice expressing nuclear receptor SXR. *Nature* 2000; 406(6794):435-439.
28. Staudinger JL, Goodwin B, Jones SA et al. The nuclear receptor PXR is a lithocholic acid sensor that protects against liver toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:3369-3374.

Farmacogenómica de los agentes transportadores SLC

Iván Tellado, Leonides Canuet, Ramón Cacabelos

Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Instituto para enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, Bergondo, La Coruña, Spain.



Los agentes transportadores de solutos (SLCs, del inglés solute carrier) son un conjunto de genes que codifican proteínas transportadoras de membrana que son fundamentales para mantener las funciones vitales de las células. Intervienen en el transporte de multitud de sustancias, incluyendo neurotransmisores y fármacos ampliamente utilizados, por lo que su función es clave en el tratamiento de muchas enfermedades. Existen más de 300 miembros que forman parte de 51 fami-

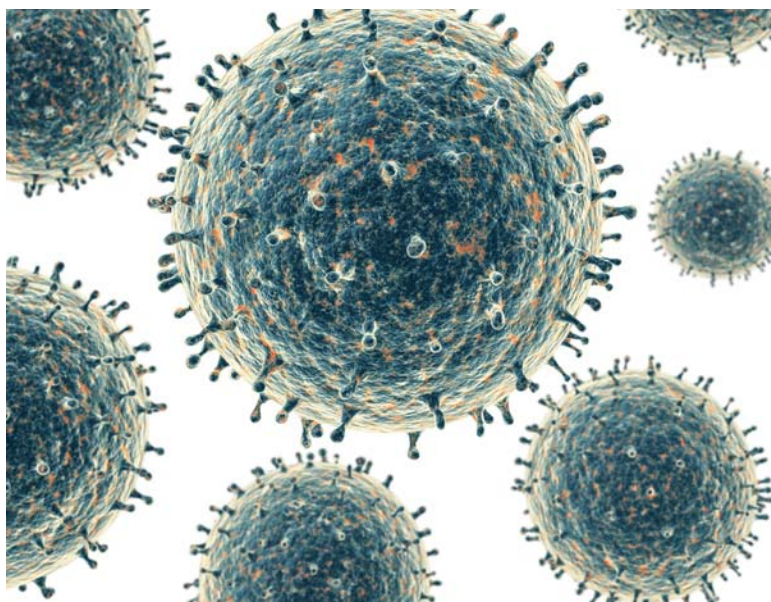
lias diferentes. Algunos de ellos se expresan ubicuamente, mientras que otros están restringidos a órganos o tejidos específicos, entre los que se destacan aquellos que se expresan en intestino, hígado, riñón y cerebro. A lo largo de este artículo se abordarán las características principales y la farmacogenómica de algunos miembros importantes relacionados con la susceptibilidad a sufrir determinadas patologías y con el tratamiento de enfermedades de relevancia clínica. ➤

Introducción

Las células toman nutrientes y eliminan productos de desecho para mantener sus funciones vitales. La membrana celular permite el paso selectivo de ciertas sustancias mediante un conjunto de mecanismos denominado transporte de membrana. Sólo unas pocas moléculas atraviesan ésta libremente, bien porque se trata de moléculas muy pequeñas (agua, gases), o bien porque son moléculas lipofílicas (ácidos grasos neutros, esteroides, etanol, benceno). El resto de moléculas atraviesan la membrana celular a través de proteínas embebidas en la bicapa lipídica que regulan el tráfico de sustancias y que constituyen aproximadamente un tercio de las proteínas totales presentes en la célula. El mantenimiento de este intercambio es fundamental para la vida celular y las alteraciones en este sistema de transporte se relacionan con patologías de muy diversa índole y con alteraciones en la eficacia y toxicidad de los fármacos. Los diferentes mecanismos de transporte a través de membrana se detallan en la *figura 1*.

Destacan dos superfamilias de proteínas transportadoras de membrana: A) los transportadores ABC (del inglés ATP-binding cassette) y B) los transportadores de solutos (SLCs, del inglés solute carrier). Este artículo trata exclusivamente de éstos últimos. La nomenclatura usada para designarlos está adoptada de la Organización de Genoma Humano (HUGO).

Las proteínas codificadas por los SLCs intervienen en el transporte de diferentes sustratos en el organismo, desde moléculas orgánicas hasta iones inorgánicos, incluyendo: lactato, noradrenalina, dopamina, serotonina, ácidos y sales biliares, sales del ácido cólico, colesterol, sodio, urea, di- y tri- péptidos, oligopéptidos, ácido fólico, cationes y aniones orgánicos, ergotioleína, carnitina, prostaglandinas, nucleósidos y análogos de estos, vitamina C, antibióticos, an-



tineoplásicos, y antiinflamatorios. Esta variedad de sustratos hace que estos genes sean de vital importancia en las terapias contra el cáncer, las enfermedades autoinmunes y las infecciones víricas y bacterianas. Además, como están implicados en el transporte activo a través de la barrera hematoencefálica, son muy importantes para el éxito terapéutico de los tratamientos contra los trastornos que afectan al sistema nervioso central.

Los fallos en el transporte motivados por variantes no funcionales del gen o por la inhibición del transportador a causa de alguna sustancia (fármacos o contaminantes ambientales) pueden afectar drásticamente a la respuesta de un organismo frente a un fármaco determinado, dando lugar a la falta de eficacia del mismo causada por déficits en la absorción a nivel intestinal o por el contrario, produciendo toxicidad por la acumulación del fármaco al no eliminarse eficazmente a nivel renal.

Genes disfuncionales pueden asociarse directamente con diversas enfermedades como el hipotiroidismo (gen *SLC5A5*), el síndrome de déficit de atención e hiperactividad (gen *SLC6A2*), la depresión (gen *SLC6A3* y *SLC6A4*), la colestasis hepática (gen *SLC10A1*), la tuberculosis (gen *SLC11A1*), el síndrome de Gitelman (gen *SLC12A3*), el aborto espontáneo (gen *SLC19A1*), la enfermedad de Crohn (gen *SLC22A4*) y el cáncer colorectal (gen *SLC23A2*).

Investigaciones recientes han observado que en ciertos tumores aparece aumento o disminución de la expresión de ciertos transportadores en el tejido tumoral. Por otra parte, algunos SLCs regulan la respuesta inmune (por ejemplo, el gen *SLC11A1*) actuando como moduladores de la función de los macrófagos, y desarrollando un papel importante en el sistema inmune y en las respuestas pro-inflamatorias.

Los SLCs se denominan utilizando la raíz símbolo SLC, seguida de un número (por ejemplo, *SLC1*, familia de transportadores de soluto 1), la letra A (que actúa como un divisor entre los números) y finalmente el número del transportador individual (por ejemplo, *SLC3A1*). Estas reglas generales de nomenclatura no se cumplen en la familia *SLC35*, donde la letra A entre *SLC35* y el número de miembro de la familia ha sido sustituida por letras que denominan subfamilias específicas, llamadas A, B, C, D y E, al igual que en la familia *SLC9* donde existen las subfamilias A, B y C, y en otra familia, originalmente llamada *SLC21*, donde el "21" y la "A" han sido reemplazadas por la letra "O", que significa transportador orgánico. Los SLCs incluyen transportadores de facilitación y transportadores activos, pudiendo ser uniportadores (transportan una sola molécula a la vez), simportadores (transportan dos moléculas diferentes en la misma dirección) o antiportadores (transportan dos moléculas diferentes en direcciones opuestas).

Tabla 1. Clasificación de agentes transportadores de solutos (SLC) de HUGO

Familia SLC	Función	Miembros
1	Transportadores de alta afinidad de glutamato y aminoácidos neutros	SLC1A1, SLC1A2, SLC1A3, SLC1A4, SLC1A5, SLC1A6, SLC1A7
2	Transportadores de facilitación de glucosa	SLC2A1, SLC2A2, SLC2A3, SLC2A4, SLC2A5, SLC2A6, SLC2A7, SLC2A8, SLC2A9, SLC2A10, SLC2A11, SLC2A12, SLC2A13, SLC2A14
3	Codificadores de subunidades de transportadores heteroméricos de aminoácidos	SLC3A1, SLC3A2
4	Transportadores de bicarbonato	SLC4A1, SLC4A2, SLC4A3, SLC4A4, SLC4A5, SLC4A7, SLC4A8, SLC4A9, SLC4A10, SLC4A11
5	Cotransportadores de sodio y glucosa	SLC5A1, SLC5A2, SLC5A3, SLC5A4, SLC5A5, SLC5A6, SLC5A7, SLC5A8, SLC5A9, SLC5A10, SLC5A11, SLC5A12
6	Transportadores de neurotransmisores dependientes de sodio y cloruro	SLC6A1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, SLC6A5, SLC6A6, SLC6A7, SLC6A8, SLC6A9, SLC6A10, SLC6A11, SLC6A12, SLC6A13, SLC6A14, SLC6A15, SLC6A16, SLC6A17, SLC6A18, SLC6A19, SLC6A20, SLC621P
7	Transportadores de aminoácidos catiónicos y transportadores de aminoácidos asociados a glicoproteínas (Cationic amino acid transporter/glycoprotein-associated family)	SLC7A1, SLC7A2, SLC7A3, SLC7A4, SLC7A5, SLC7A5P1, SLC7A6, SLC7A7, SLC7A8, SLC7A9, SLC7A10, SLC7A11, SLC7A13, SLC7A14
8	Intercambiadores sodio/calcio	SLC8A1, SLC8A2, SLC8A3
9	Intercambiadores sodio/protones	SLC9A1, SLC9A2, SLC9A3, SLC9A3P, SLC9A3P2, SLC9A3P3, SLC9A3P4, SLC9A4, SLC9A5, SLC9A6, SLC9A7, SLC9A7P1, SLC9A8, SLC9A9, SLC9B1, SLC9B2, SLC9C1, SLC9C2
10	Cotransportadores de sodio y sales biliares	SLC10A1, SLC10A2, SLC10A3, SLC10A4, SLC10A5, SLC10A7
11	Transportadores de iones metálicos junto con protones	SLC11A1, SLC11A2
12	Cotransportadores cationes electroneutros/cloro	SLC12A1, SLC12A2, SLC12A3, SLC12A4, SLC12A5, SLC12A6, SLC12A7, SLC12A8, SLC12A9
13	Cotransportadores sodio/ sulfato o carboxilato	SLC13A1, SLC13A2, SLC13A3, SLC13A4, SLC13A5
14	Transportadores de urea	SLC14A1, SLC14A2
15	Cotransportadores oligopéptidos/protones	SLC15A1, SLC15A2, SLC15A3, SLC15A4
16	Transportadores de monocarboxilato	SLC16A1, SLC16A2, SLC16A3, SLC16A4, SLC16A5, SLC16A6, SLC16A7, SLC16A8, SLC16A9, SLC16A10, SLC16A11, SLC16A12, SLC16A13, SLC16A14
17	Transportadores vesiculares de glutamato	SLC17A1, SLC17A2, SLC17A3, SLC17A4, SLC17A5, SLC17A6, SLC17A7, SLC17A8
18	Transportadores vesiculares de aminas	SLC18A1, SLC18A2, SLC18A3
19	Transportadores de folato y tiamina	SLC19A1, SLC19A2, SLC19A3
20	Cotransportadores tipo III sodio/ fosfato	SLC20A1, SLC20A2
21/SLCO	Transportadores de aniones orgánicos	SLC01A2, SLC01B1, SLC01B3, SLC01C1, SLC02A1, SLC02B1, SLC03A1, SLC04A1, SLC04C1, SLC05A1, SLC06A1
22	Transportadores de cationes y aniones orgánicos, y zwitteriones	SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC22A4, SLC22A5, SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLC22A9, SLC22A10, SLC22A11, SLC22A12, SLC22A13, SLC22A14, SLC22A15, SLC22A16, SLC22A17, SLC22A18, SLC22A20, SLC22A23, SLC22A24, SLC22A25, SLC22A31
23	Transportadores de ácido ascórbico dependientes de sodio	SLC23A1, SLC23A2, SLC23A3, SLC23A4
24	Intercambiadores sodio/calcio-potasio	SLC24A1, SLC24A2, SLC24A3, SLC24A4, SLC24A5, SLC24A6
25	Transportadores mitocondriales	SLC25A1, SLC25A2, SLC25A3, SLC25A4, SLC25A5, SLC25A5P1, SLC25A6, SLC25A6P1, SLC25A7, SLC25A8, SLC25A9, SLC25A10, SLC25A11, SLC25A12, SLC25A13, SLC25A14, SLC25A15, SLC25A15P, SLC25A16, SLC25A17, SLC25A18, SLC25A19, SLC25A20, SLC25A20P, SLC25A21, SLC25A22, SLC25A23, SLC25A24, SLC25A25, SLC25A26, SLC25A27, SLC25A28, SLC25A29, SLC25A30, SLC25A31, SLC25A32, SLC25A33, SLC25A34, SLC25A35, SLC25A36, SLC25A37, SLC25A38, SLC25A39, SLC25A40, SLC25A41, SLC25A42, SLC25A43, SLC25A44, SLC25A45, SLC25A46, SLC25A47, SLC25A48
26	Intercambiadores de aniones polivalentes	SLC26A1, SLC26A2, SLC26A3, SLC26A4, SLC26A5, SLC26A6, SLC26A7, SLC26A8, SLC26A9, SLC26A10, SLC26A11
27	Transportadores de ácidos grasos	SLC27A1, SLC27A2, SLC27A3, SLC27A4, SLC27A5, SLC27A6
28	Transportadores de nucleósidos dependientes de sodio	SLC28A1, SLC28A2, SLC28A3
29	Transportadores de facilitación de nucleósidos	SLC29A1, SLC29A2, SLC29A3, SLC29A4
30	Transportadores de zinc (flujo de salida de zinc)	SLC30A1, SLC30A2, SLC30A3, SLC30A4, SLC30A5, SLC30A6, SLC30A7, SLC30A8, SLC30A9, SLC30A10
31	Transportadores de cobre	SLC31A1, SLC31A2
32	Transportador vesicular de aminoácidos inhibitorios (GABA y glicina)	SLC32A1
33	Transportador de acetil-CoA	SLC33A1
34	Cotransportadores tipo II sodio/ fosfato	SLC34A1, SLC34A2, SLC34A3
35	Transportadores nucleósido-azúcar	SLC35A1, SLC35A2, SLC35A3, SLC35A4, SLC35A5, SLC35B1, SLC35B2, SLC35B3, SLC35B4, SLC35C1, SLC35C2, SLC35D1, SLC35D2, SLC35D3, SLC35E1, SLC35E2, SLC35E3, SLC35E4, SLC35F1, SLC35F2, SLC35F3, SLC35F4, SLC35F5
36	Transportadores de aminoácidos junto con protones	SLC36A1, SLC36A2, SLC36A3, SLC36A4
37	Intercambiadores de azúcar- fosfato/ fosfato	SLC37A1, SLC37A2, SLC37A3, SLC37A4
38	Transportadores del sistema A y del sistema N dependientes de sodio de aminoácidos neutros	Sistema A: SLC38A1, SLC38A2, SLC38A4 Sistema N: SLC38A3, SLC38A5 Miembros no caracterizados ("huérfanos"): SLC38A6, SLC38A7, SLC38A8, SLC38A9, SLC38A10, SLC38A11
39	Transportadores de iones metálicos	SLC39A1, SLC39A2, SLC39A3, SLC39A4, SLC39A5, SLC39A6, SLC39A7, SLC39A8, SLC39A9, SLC39A10, SLC39A11, SLC39A12, SLC39A13, SLC39A14
40	Transportador basolateral de hierro	SLC40A1
41	Transportadores de magnesio (MgtE-like magnesium transporter family)	SLC41A1, SLC41A2, SLC41A3
42	Transportadores Rh de amonio	SLC42A1, SLC42A2, SLC42A3
43	Transportadores de aminoácidos, pertenecientes al sistema L, sodio-independientes	SLC43A1, SLC43A2, SLC43A3
44	Transportadores de colina (Choline-like transporter family)	SLC44A1, SLC44A2, SLC44A3, SLC44A4, SLC44A5
45	Transportadores putativos de azúcar	SLC45A1, SLC45A2, SLC45A3, SLC45A4
46	Transportadores de folato	SLC46A1, SLC46A2, SLC46A3
47	Transportadores de cationes orgánicos. Envueltos en excreción de tóxicos (Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) family)	SLC47A1, SLC47A2
48	Transportador de grupo hemo	SLC48A1
49	Transportadores de facilitación de grupo hemo y otros reaccionados cuya función no esta bien descrita (FLVCR-related transporter family)	SLC49A1, SLC49A2, SLC49A3, SLC49A4
50	Transportador de salida de azúcar (sugar efflux transporter)	SLC50A1
51	Transportadores de moléculas esteroide-derivadas	SLC51A1, SLC51A1BP

Actualmente, se han identificado más de 300 SLCs que forman parte de 51 familias diferentes. Los miembros de una misma familia presentan una homología de secuencia superior al 20-25 %. Sin embargo, la homología entre diferentes familias de SLCs es muy baja o inexistente. En la tabla 1 aparecen todas las familias y todos los miembros de cada una que están reconocidos actualmente como SLCs.

Con el objetivo de resaltar la importancia de los mecanismos de transporte mediados por los SLCs, a continuación, se describen brevemente miembros destacados por su implicación en el desarrollo de enfermedades o en la seguridad y eficacia de fármacos utilizados ampliamente hoy en día.



Se han identificado más de 300 SLCs que forman parte de 51 familias diferentes

1. Familia SLC5:

Está formada por genes que codifican proteínas transportadoras de moléculas aprovechando el transporte de sodio a favor de gradiente de concentración.

1.1 SLC5A1

Se expresa en el intestino delgado, riñón y corazón. La proteína codificada participa en el transporte de glucosa y galactosa, siendo la responsable de la absorción de estas a partir de la dieta. Varias mutaciones de este gen se han relacionado con déficits en la absorción de glucosa y galactosa. A nivel renal se expresa durante el desarrollo embrionario participando activamente en la tubulogénesis.

1.2. SLC5A5

Se expresa en colon, mama, ovario y glándula tiroideas. Participa en el transporte de yoduro (I) que es necesario en la síntesis y metabolismo de las hormonas tiroideas. Varias mutaciones en este gen se relacionan con la dishormonogénesis tiroidea, que es un tipo de hipotiroidismo congénito caracterizado por un déficit permanente de hormonas tiroideas. Tiene gran importancia también en el transporte de yodo radioactivo I^{131} , fundamental en el diagnóstico y tratamiento de patologías tiroideas como el cáncer de tiroides. Defectos en este gen causan una captación reducida de radioyodo, lo que se asocia con una alta tasa de recurrencia y una menor supervivencia en los carcinomas de tiroides diferenciados.

1.3. SLC5A8

La proteína codificada por este gen actúa como transportador pasivo de yoduro y como transportador activo de monocarboxilatos (ácidos grasos de cadena corta incluyendo el L-lactato, D-lactato, piruvato, acetato, propionato, butirato y valerato), fármacos monocarboxilato (nicoti-

nato, benzoato, salicilato y 5 aminosalicilato) y cuerpos cetónicos (beta-D-hidroxitirato, acetatoacetato y alfa-cetoisocaproato) de manera sodio-dependiente. Es responsable de la absorción de fármacos D-lactato y monocarboxilato desde el tracto intestinal y contribuye al mantenimiento del estado de energía y de la función neuronal ya que participa en la entrada de L-lactato y cuerpos cetónicos en las neuronas. También transporta monocarboxilato en la retina y participa en la absorción de lactato a nivel renal. La mayor parte de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), a excepción del diclofenaco, inhiben la actividad de este gen.

Es además un gen supresor tumoral. Estudios recientes indican que se expresa menos en tejidos tumorales cuando se comparan con tejidos no neoplásicos. Además, aquellos pacientes de cáncer con menor expresión de este gen presentan menor supervivencia. Esta expresión reducida está causada por una hipermetilación silenciadora. Este silenciamiento aparece en diversos cánceres como leucemias, cáncer colorectal, cáncer de tiroides, páncreas, próstata, etc. Los fármacos demetiladores como la azacitidina reactivan la expresión y son útiles en la terapia antineoplásica.

2. Familia SLC6

Los miembros de esta familia participan en el transporte de neurotransmisores.

2.1. SLC6A2

Se expresa en las neuronas. La proteína codificada es responsable del transporte de noradrenalina hacia los terminales pre-sinápticos, modulando la neurotransmisión noradrenérgica. Mantiene la homeostasis de noradrenalina en el sistema nervioso central. Está relacionado con diversas patologías entre las que se destacan la depresión, el déficit de atención con hiperactividad, la hipertensión, el autismo, la esquizofrenia y el alcoholismo. Diversos fármacos influyen en su expresión y actividad. La atomoxetina, la deferoxamina, la desiparmina, la duloxetina, la hidrazina, la ketamina y la venlafaxina son inhibidores. Por otra parte, el ácido valproico, la hidralacina, la dexametasona y la carmustina actúan como inductores. Recientemente se ha comprobado que este gen influye en la respuesta del organismo a las anfetaminas y al metilfenidato. Ciertos polimorfismos de este gen están asociados a mejor respuesta a este fármaco en niños con déficit de atención con hiperactividad.

2.2. SLC6A3

Se expresa en las neuronas dopaminérgicas a nivel de la sustancia nigra e hipocampo. Codifica la proteína responsable de la recaptación de dopamina desde la sinapsis, actuando como reguladora de la neurotransmisión dopaminérgica, controlando los niveles de dopamina en el

espacio sináptico. Al formar parte del sistema dopaminérgico, los individuos poseedores de variantes disfuncionales de este gen son más propensos a sufrir diversas patologías relacionadas, como por ejemplo, trastorno de ansiedad, déficit de atención con hiperactividad, trastorno bipolar, drogodependencias, depresión, enfermedad de Parkinson, síndrome Tourette y esquizofrenia.

Varios fármacos influyen en su expresión y en la actividad de su proteína. El armodafinil, la bantzropina, el clorodifenilo, la nomifensina, el paraquat, la venlafaxina y el zinc actúan como inhibidores. Por otra parte, la decametrina, el estradiol, el raloxifeno o el tamoxifen son inductores. Estudios recientes, han encontrado una relación significativa entre este gen y la respuesta terapéutica al metilfenidato. También la respuesta a las amfetaminas se ve influenciada por este gen.

2.3. SLC6A4

Se expresa a nivel del sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y retina. La proteína codificada por este gen es la responsable de la recaptación de serotonina tras la estimulación neuronal. Actúa como moduladora de la neurotransmisión serotoninérgica. La actividad transcripcional del *SLC6A4* está regulada por una región polimórfica denominada 5-HTTLPR (5-HTT gene-linked polymorphic region) localizada en la región promotora del gen. La 5-HTTLPR está formada por un elemento repetido varias veces. El número de repeticiones, que determina el tamaño del 5-HTTLPR, define los alelos S y L (14 o 16 repeticiones, respectivamente) de este gen. El alelo largo o L (del inglés large) tiene una 5-HTTLPR compuesta por 16 elementos repetitivos y se asocia a una transcripción del gen y unos niveles de transportador normales. El alelo corto o S (del inglés short) consta de una 5-HTTLPR más corta, compuesta por tan solo 14 elementos repetitivos. Este alelo

se asocia a una reducción de la transcripción del gen, dando lugar a una disminución de los niveles de la proteína transportadora y una menor recaptación de serotonina. Más de la mitad de la población europea (caucásicos) presenta al menos un alelo S. La presencia de este alelo se relaciona con trastornos afectivos y del comportamiento, y a la diabetes tipo 2, así como peor respuesta a la terapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) utilizados en el tratamiento de la depresión, de trastornos de ansiedad y de ciertos trastornos de la personalidad. Algunos de los ISRS más conocidos son el citalopram, la duloxetina, la dapoxetina, la desvenlafaxina, el escitalopram, la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina. El alelo S también se asocia con el alcoholismo y a peor respuesta al litio, la risperidona y la nortriptilina.

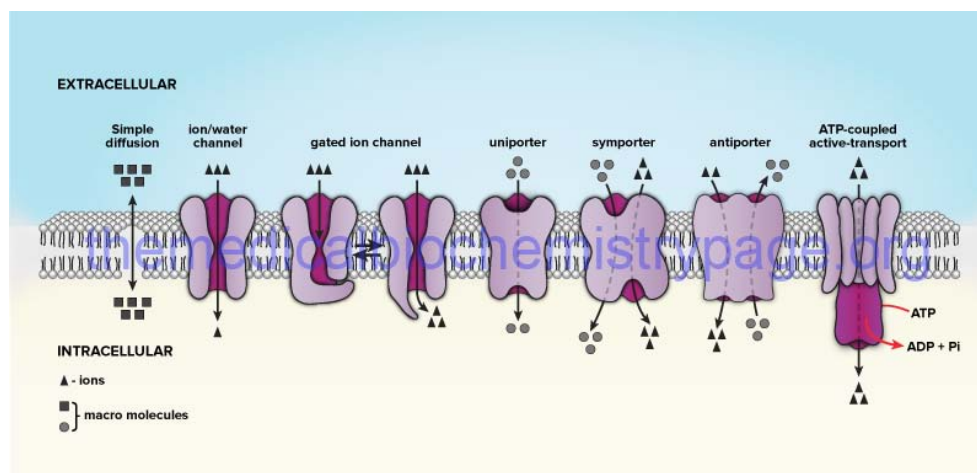
3. Familia SLC10

Está formada por genes que codifican proteínas que transportan ácidos biliares de manera sodio-dependiente.

3.1. SLC10A1

Se expresa exclusivamente en el hígado. La proteína codificada juega un papel clave en la captación de los ácidos biliares por los hepatocitos (en especial del ácido taurocólico). Es además, capaz de transportar otros muchos compuestos como estrógenos conjugados y hormonas tiroideas, y está implicada en la captación de los derivados de cisplatino (usado contra el cáncer) en el hígado, por la unión de este compuesto con los ácidos biliares. El incorrecto funcionamiento del sistema de transporte hepatobiliar de los ácidos biliares es causa de colestasis hepatocelular. Por otra parte, las variaciones de la actividad transportadora de este sistema hepatobiliar provocadas por tumores hepáticos pueden condicionar el contenido intracelular de los fármacos antineoplásicos y afectar a la respuesta al tratamiento antitumoral.

Figura 1. Mecanismos implicados en el paso/transporte de iones y moléculas a través de la membrana celular (original de King MW, at www.themedicalbiochemistrypage.org).



3.2. SLC10A2

Se expresa en el riñón y en el ileon. La glicoproteína codificada por él está presente en la membrana apical de los ileocitos y, en menor medida, en el túbulo proximal renal y en los colangiocitos. Interviene en la captación de ácidos biliares por diversas células epiteliales como colangiocitos, enterocitos y células renales del túbulo contorneado proximal.

Variantes disfuncionales de este gen están relacionadas con la malabsorción primaria de los ácidos biliares que provoca esteatorrea y diarrea dentro de los primeros días de vida.

4. Familia SLC11

Está formada por una serie de genes implicados en el transporte de iones metálicos acoplado a protones.

4.1. SLC11A1

Se expresa en el hígado, en el bazo y en los pulmones. Codifica la proteína 1 de macrófagos asociada a la resistencia natural frente a la infección. Es una proteína transportadora de Mn^{2+} , Fe^{2+} , y otros iones metálicos divalentes. Actúa como activadora de macrófagos en la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Ejerce un papel muy importante como reguladora de las funciones de los macrófagos, afectando al sistema inmune y a la respuesta inflamatoria, por lo que este gen es considerado un candidato para valorar la susceptibilidad genética a enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide.

5. Familia SLC12

Es una familia cuyos miembros codifican proteínas transportadoras de cationes sodio y/o potasio acoplado al transporte de ión cloruro (Cl^-).

5.1. SLC12A3

Codifica la proteína cotransportadora de sodio/cloro sensible a las tiazidas de la membrana apical del túbulo contorneado distal. Se expresa exclusivamente en el riñón y su función es la reabsorción de sal a nivel renal. Polimorfismos disfuncionales de este gen han sido relacionados con el síndrome de Gitelman, que es una tubulopatía renal caracterizada por una alcalosis metabólica con hipokalemia, asociada a una hipomagnesemia significativa y una disminución de la secreción urinaria de calcio.

6. Familia SLC14

Esta familia está formada por genes que codifican proteínas transportadoras de facilitación de urea, permitiendo el movimiento de ésta a través de la membrana plasmática por su gradiente de concentración.

6.1. SLC14A2

Se expresa en la médula interna del riñón, y participa en el transporte rápido transepitelial de urea a través del conducto colector medular interno. Desempeña un papel fundamental en el mecanismo de concentración urinaria. Este transporte es inhibido por los análogos de urea. Contribuye a la detoxificación celular puesto que la urea es una sustancia tóxica producto del catabolismo de las proteínas. Las variantes no funcionales de este gen condicionan la eficacia terapéutica de los fármacos anti-hipertensivos. Recientemente, se ha asociado la regulación negativa de este y otros genes detoxificadores con la enfermedad de Crohn.

7. Familia SLC15

Está formada por genes que codifican proteínas transportadoras de péptidos de cadena corta y de sustancias péptido-miméticas.

7.1. SLC15A1

Se expresa fundamentalmente en las células epiteliales intestinales y renales. Participa en el transporte de oligopéptidos y de antibióticos péptido-derivados acoplado a protones (H^+). En las células entero-endocrinas media en la secreción de hormonas inducida por oligopéptidos, aunque su función más importante es la captación de di- y tri-péptidos a partir de la dieta y también la absorción de numerosos fármacos péptido-miméticos. Los péptido-miméticos estructuralmente se asemejan a los péptidos naturales y son capaces de interactuar con receptores y enzimas pudiendo imitar o inhibir el efecto de un péptido natural. Existen muchos tipos de péptido-miméticos entre los que destacan antibióticos, antimaláricos, antineoplásicos, antivirales, antioxidantes y analgésicos. La actividad de este gen tiene, por tanto, gran repercusión en la sensibilidad y seguridad de las terapias contra las infecciones víricas y bacterianas así como en el tratamiento del cáncer.

7.2. SLC15A2

La proteína codificada por este gen participa en la captación celular de di- y tripéptidos, así como antibióticos beta-lactámicos y otros fármacos similares a péptidos en el riñón, pulmón (epitelio bronquial y neumocitos alveolares) y tráquea. Este transportador es responsable del transporte de ácido delta-aminolevulínico, que se utiliza para diversas terapias y en el diagnóstico de neoplasias pulmonares. Es clave en el diseño de nuevos fármacos respiratorios como péptido-miméticos en forma de aerosoles para el tratamiento de diversas enfermedades pulmonares y sistémicas.

8. Familia SLC19

Los miembros de esta familia están implicados en el transporte de dos importantes vitaminas hidrosolubles, el ácido fólico y la tiamina.

8.1. SLC19A1

Codifica una proteína transportadora de ácido fólico que tiene un papel fundamental en el



La función de los SLCs es fundamental para el mantenimiento de la salud del organismo

mantenimiento de la concentración intracelular de este, necesario para la replicación del ADN. Por ello, su deficiencia dificulta la síntesis y la división celular. Existen polimorfismos de este gen asociados con el aborto espontáneo. También transporta análogos del ácido fólico como el metotrexato. El transporte defectuoso de metotrexato causado por variantes disfuncionales o por los efectos inhibitorios de otros fármacos puede generar problemas en la seguridad o la eficacia del tratamiento contra el cáncer y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Es un marcador predictor de la respuesta de otros fármacos utilizados en la quimioterapia antineoplásica (pralatrexato, pemetrexed, etc).

9. Familia SLC22

Esta formada por transportadores de cationes y aniones orgánicos, y zwitteriones.

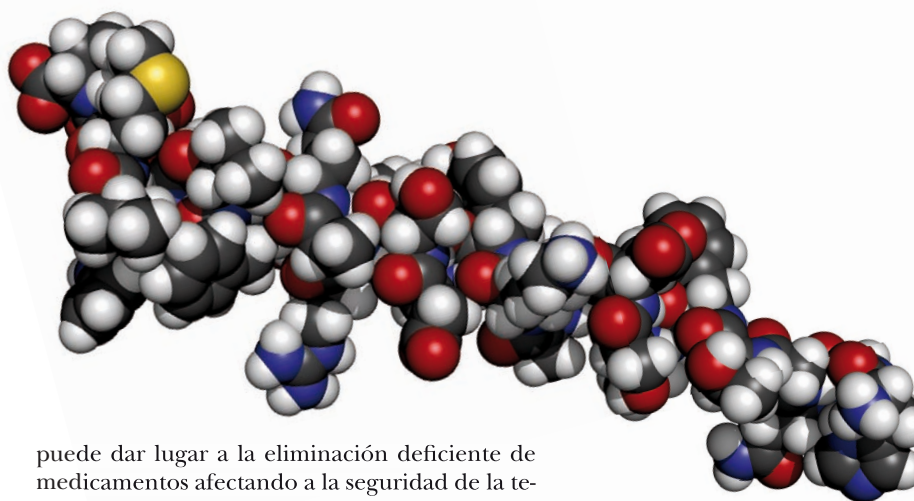
9.1. SLC22A1

Codifica una proteína transportadora de cationes orgánicos sodio-independiente. Se expresa predominantemente en el hígado y juega un papel fundamental en la absorción, distribución y excreción de fármacos, como por ejemplo amantadina, fármacos anti-parkinsonianos, cimetidina, doxorubicina, famotidina, imatinib, levodopa, metformina, ondansetron, ranitidina, tramadol, tropisetron, trospium, etc. Es crítica también en la eliminación de productos de desecho del metabolismo como la creatinina así como de toxinas ambientales. Su función se ve afectada por diversos fármacos inhibidores entre los que destacan el paracetamol, el diclofenaco y otros antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno.

Al actuar como transportador de fármacos antineoplásicos tiene gran importancia en el tratamiento de diversos cánceres como leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, de hígado, gástrico, etc. Otras enfermedades a las que está asociado este gen son la enfermedad de Parkinson (transporte de levodopa), diabetes (transporte de metformina), úlceras gastrointestinales (transporte de ranitidina), etc.

9.2. SLC22A2

Se expresa predominantemente en el riñón, y en menor medida en el cerebro. La proteína codificada es un transportador poliespecífico de cationes orgánicos independiente del sodio. Actúa en el primer paso de la reabsorción de cationes y juega un papel principal en la secreción renal de cationes orgánicos. Participa en la eliminación de ciertos fármacos ampliamente utilizados como anticancerígenos (cisplatino, picoplatino y carboplatino), antivíricos (lamivudina y abacavir), y antidiabéticos (merformina). Es un marcador predictor de nefrotoxicidad causada por fármacos, y de nefropatía e hipertensión arterial en pacientes diabéticos. El transporte mediado por esta proteína es inhibido por beta-bloqueantes, berberina, fluracepam, famotidina, cimetidina y carvedilol. Esta inhibición



puede dar lugar a la eliminación deficiente de medicamentos afectando a la seguridad de la terapia farmacológica.

9.3. SLC22A4

La proteína codificada es un transportador poliespecífico de cationes orgánicos y zwitteriones (incluyendo multitud de fármacos importantes, así como el antioxidante ergotionina) pH-dependiente e independiente de sodio. Juega un papel importante en el transporte de carnitina en los tejidos oculares facilitando la homeostasis de carnitina en el ojo. Es además altamente expresado en el riñón donde actúa en la secreción activa de cationes orgánicos y en la reabsorción de ergotionina. Entre los sustratos de este gen se encuentran antiepilépticos como la gabapentina, antineoplásicos como el oxaliplatino, y antiarrítmicos como la quinidina, la propafenona y el verapamilo. Diversos fármacos pueden actuar como inhibidores (atropina, carvedilol, cimetidina, lidocaína y propranolol) e inductores (por ciclosporina, dexametasona y vancomicina) por lo que las interacciones fármaco-fármaco y la existencia de variantes no funcionales de este gen deben ser tenidas en cuenta en las terapias farmacológicas de diversas enfermedades incluyendo epilepsia, arritmias, tumores, enfermedad de Crohn y diabetes.

9.4. SLC22A6

La proteína codificada por este gen es un transportador poliespecífico de aniones orgánicos, incluyendo el p-aminohipurato. Media en el intercambio acoplado de alfa-cetoglutarato con múltiples iones orgánicos. Participa en los pasos iniciales del transporte de fármacos orgánicos aniónicos entre la sangre y las células del túbulo proximal del riñón. Contribuye a la absorción de una amplia gama de pequeños aniones orgánicos través de la membrana basolateral del túbulo proximal renal que conduce a su eliminación urinaria. Entre los sustratos de este transportador destacan los antivirales adefovir, cidofovir y tenofovir, participando en su eliminación a nivel renal. Variantes no funcionales se han asociado con el transporte defectuoso de nucleósidos análogos de fosfonato lo que se ha sugerido como base de nefrotoxicidad por lo que los individuos mutantes deben ser objeto de especial cuidado en el manejo de estos fármacos.



9.5. *SLC22A7*

Se expresa en el hígado. La proteína codificada por este gen es un transportador multiespecífico de aniones orgánicos sodio-independiente. Tiene gran importancia en el transporte de fármacos a nivel hepático participando en el transporte de prostaglandinas E2 y F2, tetraciclina, flououracilo, metotrexato, paclitaxel y AINEs como el ketoprofeno, en el hígado.

9.6. *SLC22A8*

Se expresa en el cerebro, en el riñón y en el ojo. La proteína codificada por este gen es un transportador multiespecífico de aniones orgánicos. Actúa como mediador de los pasos iniciales en el transporte de fármacos orgánicos aniónicos entre la sangre y las células del túbulo proximal del riñón. Tiene un papel clave en la desintoxicación sistémica y en el control de la distribución de aniones orgánicos en el líquido cefalorraquídeo. Polimorfismos disfuncionales o interacciones fármaco-fármaco pueden resultar en la acumulación de compuestos beta-lactámicos y otros compuestos clínicamente relevantes. La pérdida de función de este transportador a nivel renal da lugar a descensos de la presión arterial. Este hecho sugiere que los inhibidores de *SLC22A8* podrían servir como nuevos fármacos en el tratamiento de la hipertensión. Está envuelto también en el transporte de metotrexato. Recientemente, se ha establecido que este transporte es inhibido competitivamente por salicilatos, fenilbutazona, indometacín y probenecid. Por tanto las interacciones entre el metotrexato y los antiinflamatorios no esteroideos vía *SLC22A8* deben ser tenidas en cuenta en las terapias combinadas como en el tratamiento de la artritis reumatoide.

9.7. *SLC22A16*

La proteína codificada es un transportador de carnitina parcialmente sodio-dependiente. Está implicado en la secreción de L-carnitina desde el epitelio epididimal del testículo necesaria para la maduración de los espermatozoides. También participa en el transporte de cationes orgánicos, de tetraetilamonio y de doxorubicina. Tiene influencia sobre la farmacocinética de antineoplásicos.

10. Familia *SLC23*

Esta familia está formada por genes implicados en el transporte del ácido ascórbico (vitamina C).

10.1. *SLC23A2*

Se expresa ubicuamente incluyendo cerebro (neuronas), retina, placenta, bazo, próstata, testículo y ovario. Codifica la proteína transportadora

de vitamina C dependiente de sodio, necesaria para el transporte de ácido ascórbico en muchos tejidos y a través de la placenta. Media en la expresión de osteopontina y osteocalcina inducida por el zinc y regula en parte la diferenciación osteoblástica. Ciertas variantes están asociadas con el parto prematuro espontáneo. Es un marcador predictor de la susceptibilidad a sufrir glaucoma y diversos tipos de cáncer.

11. Familia *SLC28*

Es una familia que está formada por genes que codifican proteínas transportadoras de nucleósidos y de sus análogos. Este transporte es unidireccional hacia el interior celular y sodio-dependiente.

11.1. *SLC28A1*

La proteína codificada por este gen es un transportador concentrativo de nucleósidos, dependiente de sodio que posibilita la captación celular de nucleósidos naturales y de análogos de nucleósidos antineoplásicos y antivirales. Participa en la reabsorción renal de nucleósidos, pirimidinas, adenosina y de diversos fármacos. Los nucleósidos forman parte de los ácidos nucleicos y son resultado de la unión de una base nitrogenada con una pentosa que puede ser ribosa o desoxirribosa. Ejemplos de nucleósidos son la citidina, la uridina, la adenosina, la guanosina, la timidina y la inosina. Entre los análogos de nucleósidos destacan diversos antivirales utilizados en el tratamiento de SIDA y hepatitis: Zidovudina (análogo de la timidina), didanosina (análogo de la adenosina), zalcitabina (análogo de pirimidina), estavudina (análogo de timidina), lamivudina (análogo de citidina), abacavir (análogo de guanosina), emtricitabina (análogo de citidina) y festinavir (análogo de timidina de segunda generación).

Actúa también como un gen supresor tumoral y es además un marcador de la quimiosensibilidad de las células cancerosas humanas a fármacos antineoplásicos como la gemcitabina.

11.2. *SLC28A2*

Se expresa especialmente en el corazón, el intestino, el riñón, el hígado, el páncreas y los pulmones. La proteína codificada por él juega un papel crítico en la captación específica de nucleósidos de purina en los tejidos renales, siendo además clave en la absorción de fármacos nucleósidos y nucleósido-miméticos desde el intestino. Participa en la absorción de algunos fármacos anticancerígenos y antivirales, y también es importante en procesos de desintoxicación, ya que facilita la absorción de fármacos nucleósido-derivados por los hepatocitos en el hígado.

Tabla 2. Selección de genes SLC con enfermedades y fármacos relacionados

SÍMBOLO	NOMBRE	Locus	SNPs relevantes	Compuestos químicos/farmacológicos relacionados	Enfermedades relacionadas
SLC5A5	Solute carrier family 5 (sodium iodide symporter), member 5)	19p13.2-p12	rs121909174 rs121909175 rs121909176 rs121909177 rs121909178 rs121909179 rs121909180	1-Metil-3-isobutilxantina; 3,4,5,3',4'-Pentaclorobifenilo; 4,4'-Diisotiocianostilbena-2,2'-disulfónico; Ácido valproico; Acrilamida; Adenosina; Alitretinoína; Amiodarona; Azacitidina; Bromatos; Bromuro de sodio; Bucladesina; Butilbencilftalato; Ciclofosfamida; Clorato de sodio; Depsipéptidos; Dexametasona; Dietilhexil ftalato; Diisodecilo; Diisonil ftalato; Disidenina; Doxorubicina; Estradiol; Etilentiurea; Forskolina; Ftalato de dibutilo; Hidrocortisona; Metimazol; Mibolerona; Ouabaina; Perclorato; Perclorato de potasio; Perclorato de sodio; Perrenato; Pertecnetato de sodio; Tazaroteno; Tecneio; Tetraclorodibenzodioxina; Tiocianato; Tiocianato de sodio; Tiroxina; Tretinoína; Tricostatina A; Trifosfato de adenosina; Troglitazona; Yodo; Yoduro de sodio; Yoduros	Adenocarcinoma; Adenoma hepático celular; Alopecia; Ambliopía; Anomalías craneofaciales; Artritis reumatoide; Asma; Autismo; Bocio; Cáncer de hígado; Cáncer de tiroides; Carcinoma; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células renales; Carcinoma embrionario; Carcinoma hepatocelular; Cardiopatías; Cataratas; Colangiocarcinoma; Colitis; Coriocarcinoma; Criptorquidia; Defecto genético en hormonogénesis tiroidea 1; Dermatitis atópica; Diabetes mellitus (tipo 2); Disfunción en el transporte de yoduro; Dishormogénesis tiroidea; Displasia broncopulmonar; Dolor; Enfermedad de Hodgkin; Enfermedades del sistema nervioso; Enfermedades del sistema nervioso periférico; Enfermedades renales; Enfermedades testiculares; Enfermedades yeyunales; Epilepsia; Esófago de Barrett; Fibromatosis agresiva; Fibrosis; Fibrosis endomiocárdica; Filoides tumorales; Glioblastoma; Glioma; Hemangiosarcoma; Hepatitis tóxica; Hígado graso; Hiperalgiesia; Hipertiroidismo; Hipotiroidismo; Hipotiroidismo congénito; Infertilidad femenina; Infertilidad masculina; Inflamación; Insuficiencia renal; Insuficiencia renal crónica; Leucemia; Leucemia eritroblástica aguda; Leucemia mielóide aguda; Leucemia promielocítica aguda; Linfoma; Linfoma de células T; Linfoma no-Hodgkin; Lipidosis; Meduloblastoma; Melanoma; Mieloma múltiple; Cáncer; Mielomeningocele; Migraña; Miocardiopatía; Nefrosis; Neoplasia intraepitelial cervical; Neoplasias de colon; Neoplasias del cuello uterino; Neoplasias lengua; Neoplasias prostáticas; Neoplasias renales; Neoplasias uveales; Neovascularización patológica; Neuroblastoma; Osteosarcoma; Paladar hendido; Porokeratosis; Pseudolinfoma; Psoriasis; Pterigio; Queratosis seborreica; Rabdomiocarcinoma; Retraso del crecimiento fetal; Sarcoma; Sarcoma de Ewing; Sarcoma de Kaposi; Síndrome de dificultad respiratoria del adulto; Síndrome de Unverricht-Lundborg; Síndrome hipereosinofílico; Síndrome nefrótico; Trastornos de ansiedad; Trastornos de coagulación de la sangre; Tuberculosis; Tumor de Wilms; Tumores cerebrales; Tumores colorrectales; Tumores de cabeza y cuello; Tumores de estómago; Tumores de la médula ósea; Tumores de mama; Tumores de partes blandas; Tumores de piel; Tumores de pulmón; Tumores de tiroides; Tumores de vejiga; Tumores endometriales; Tumores ováricos; Tumores pancreáticos; Úlcera de estómago; Vítigo
SLC5A8	Solute carrier family 5 (iodide transporter), member 8	12q23.1-q23.2	rs164365	2-Oxotiazolidina-4-carboxilato (OTC); 5-Azacitidina; Ácido láctico; Ácido pirinixico; Ácidos carboxílicos; Ácidos grasos volátiles; Ácidos nicotínico; AINES; Butiratos; Decitabina; Diclofenaco; Dicloroacetato (DCA); Fármacos monocarboxilato; Hidrazina; Ibuprofeno; Probenecid ; Propionatos; Sodio; Valeratos; Yodo	Adenocarcinoma; Cáncer de colon; Cáncer de próstata; Caquexia; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma papilar de tiroides; Dolor; Endometriosis; Enfermedad de Alzheimer; Fiebre; Infertilidad masculina; Isquemia cerebral; Lacturia; Leucemia; Leucemia mielóide; Leucemia mielóide aguda; Leucemia mielomonocítica crónica; Linfoma; Melanoma; Mielofibrosis primaria; Mieloma múltiple; Neoplasias; Rabdomiocarcinoma; Síndromes mielodisplásicos; Trastornos de coagulación sanguínea; Tumores colorrectales; Tumores de cabeza y cuello; Tumores de estómago; Tumores de mama; Tumores de páncreas; Tumores de vejiga; Tumores hepáticos; Tumores ováricos; Vasoespasmio intracraneal
SLC6A2	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, noradrenalin), member 2	16q12.2	rs5558 rs5569 rs36017 rs36020 rs36024 rs36029 rs47958 rs227093 rs168924 rs1861647 rs3785155 rs10521329 rs121918126	Ácido valproico; Amoxapina; Anfetaminas; Antidepresivos; Antipsicóticos; Atomoxetina; Carmustina; Deferoxamina; Desipramina; Desvenlafaxina; Dexametasona; Dexmetilfenidato; Dextroanfetamina; Dietilpropion; Doxepina; Duloxetina; Fentermina; Flavonoides; Fructus akebiae; Hederagenina; Hidracina; Hidralacina; Iloperidona; Imipramina; Ketamina; Lisdexamfetamina; Maprotilina; Metilfenidato; Mianserin; Milnacipran; Norepinefrina ; Nortriptilina; Olanzapina; Reboxetina; Risperidona; Sibutramina; Sulfato de zinc; Tapentadol; Tetracloruro de carbono; Tramadol; Trimipramina; Venlafaxina; Xileno; β-bloqueantes	Alcoholismo; Ambliopía; Anomalías fetales; Anormalidades craneofaciales; Autismo; Cáncer de mama; Cardiomiopatía; Déficit de atención con hiperactividad; Depresión; Distrofia; Drogaadicción; Enfermedades hepáticas; Envenenamiento por tetracloruro de carbono; Epilepsia; Esquizofrenia; Glioblastoma; Hepatitis; Hidrocefalia; Hígado graso; Hiperbilirrubinemia; Hipertensión; Inflamación; Insuficiencia hepática aguda; Leucemia mielóide aguda; Melanoma; Mielodisrafia; Migraña; Pseudolinfoma; Síndrome Unverricht-Lundborg; Trastornos de ansiedad; Tumor cerebral
SLC6A3	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, dopamine), member 3	5p15.3	rs27072 rs37020 rs40184 rs460000 rs463379 rs464094 rs3863145 rs267607068 rs267607069	1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; Ácido pirinixico; Anfetaminas; Antidepresivos; Armodanifil; Aroclor 1242; Aroclor 1248; Aroclor 1260; Atomoxetina; Benzotropina; Bupropion; Clorodifenilo (54% de cloro); Cloroprocaína; Cloruro de manganeso; Decametrina; Desipramina; Dexmetilfenidato; Dieldrina; Dietilpropion; Dinoseb; Dopamina; Estradiol; Etilnitrosourea; Fentermina; Fructus akebiae; Gas mostaza; GBR 12935; Gliburida; Grasas dietarias; Hederagenina; Heptacloro; Hidrametilnona; Hierba de San Juan; Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); Lisdexamfetamina; Maneb; Manganeso; Mazindol; Metanfetamina; Metilfenidato; Mirtazapina; Modafinil; Naltrexona; Nicotina; Nomifensina; Oxidopamina; Paraquat; Pemolina; Permetrina; Raloxifeno; Reboxetina; RTI 121; Sibutramina; Tamoxifeno; Tetrabenazina; Tetracloruro de carbono; Tricíclicos; Venlafaxina; Zinc	Acrodermatitis; Albuminuria; Alcoholismo; Anemia; Arteriosclerosis; Asma; Bronquitis crónica; Cáncer de mama; Cáncer de próstata; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células transicionales; Carcinoma hepatocelular; Dependencia a la cocaína; Dependencia a la nicotina; Depresión; Depresión mayor; Dermatitis; Dermatitis de contacto; Diabetes mellitus; Dislipidemias; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Parkinson; Enfermedades cardiovasculares; Enfermedades hepáticas; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades pulmonares; Enfermedades renales; Envenenamiento por tetracloruro de carbono; Eritema; Esquizofrenia; Fibromatosis; Fibrosis pulmonar; Gastritis; Glioblastoma; Glioma; Hepatitis; Hepatitis tóxica; Hígado graso; Hiperbilirrubinemia; Hipertensión; Infertilidad femenina; Inflamación; Insuficiencia hepática aguda; Insuficiencia renal crónica; Intoxicación por manganeso; Leiomioma; Leucemia; Linfoma; Linfoma de células T; Lipidosis; Melanoma; Melanoma amelanótico; Mieloma múltiple; Nefropatía diabética; Neoplasias; Neoplasias de lengua; Neoplasias de vulva; Neoplasias esofágicas; Neumonía; Neutropenia; Obesidad; Oligodendroglioma; Osteoporosis; Patologías urogenitales; Psicosis; SIDA; Síndrome de Parkinsonismo-distrofia infantil; Síndrome de Tourette; Trastorno bipolar; trastorno de ansiedad; Trastorno por déficit de atención con hiperactividad; Trastornos cognitivos; Trastornos del movimiento; Trastornos parkinsonianos; Tumor abdominal; Tumor cerebral; Tumores de vejiga ; Tumores hepáticos; Tumores pulmonares

Farmacogenómica de los agentes transportadores SLC

SÍMBOLO	NOMBRE	Locus	SNPs relevantes	Compuestos químicos/farmacológicos relacionados	Enfermedades relacionadas
SLC6A4	Solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4	17q11.1-q12	rs6352 rs6355 rs25531 rs25532 rs140701 rs2020934 rs2020936 rs3794808 rs3813034 rs4251417 rs4583306 rs4795541 rs28914832 rs28914834 rs57098334	3-Benzoato de metilo; 5-Hidroxitriptamina; Ácido Pirinixico; Alcohol (etílico); Alendronato; Alosetrón; Amitriptilina; Amoxapina; Anfetaminas; Ansiolíticos; Antidepresivos; Bupropion; Cannabis; Citalopram; Clomipramina; Clorpirifos; Desipramina; Desvenlafaxina; Dextroanfetamina; Diazinon; Doxepina; Duloxetina; Ecstasy ; Escitalopram; Estradiol; Etilnitrosourea; Etilnil estradiol; Fenfluramina; Fenfermina; Fluoxetina; Fluvoxamina; Fructus akebiae; Lucocorticoides; Hederagenina; Hierba de San Juan; Imipramina; Interferón alfa-2a; Interferón alfa-2b; Interferón alfa-n3; Interferón alfacon-1; Lisdexanfetamina; Litio; Milnacipran; Mirtazapina; Nicotina; Nortriptilina; Opipramol; Paroxetina; Prolactina; Raloxifeno; Reboxetina; Risperidona; RTI 55; Serotonina; Sertralina; Sibutramina; Tapentadol; Tegaserod; Tetrabenazina; Tranilcipromina; Trazodone; Trimipramina; Venlafaxina; Xenobióticos	Acné; Adenocarcinoma; Albuminuria; Alcoholismo; Anorexia nerviosa; Arteriosclerosis; Autismo; Cáncer; Cáncer de mama; Carcinoma de células transicionales; Colestasis; Delirium tremens; Dependencia a la nicotina; Depresión; Diabetes mellitus tipo 2; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedades cardiovasculares; Enfermedades hepáticas; Enfermedades urológicas; Esquizofrenia; Glioblastoma; Glioma; Hepatitis; Hígado graso; Hipertensión; Hipospadias; Infertilidad femenina; Infertilidad masculina; Insomnio primario; Linfoma; Linfoma de células T; Meningioma; Mieloma múltiple; Migraña; Mixoma; Nefropatía; Neoplasias de pulmón; Neoplasias hepáticas; Neoplasias renales; Oligodendroglioma; Osteoporosis; Psicosis; Síndrome de Asperger; Síndrome de intestino irritable; Síndromes de neurotoxicidad; Tinnitus; Trastorno afectivo estacional; Trastorno bipolar; Trastorno de ansiedad; Trastorno obsesivo-compulsivo; Trastorno por déficit de atención e hiperactividad; Trastornos del sueño; Trastornos neuróticos; Trombofilia; Trombosis; Trombosis venosa; Tumor cerebral; Tumores de vejiga urinaria; Tumores del timo; Tumores prostáticos; Tumores uterinos
SLC10A1	Solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 1	14q24.1	rs2296651	1-Naftilisotiocianato; 17 -etinilestradiol; Ácido clofibríco; Ácido cólico; Ácido Etilquenodeoxicólico; Ácido glicólico; Ácido glicocoudeoxicólico; Ácido glicoursodeoxicólico; Ácido litocólico; Ácido quenodesoxicólico; Ácido taurocólico; Ácido tauroquenodeoxicólico; Ácido taoursodeoxicólico; Ácido ursodesoxicólico; Ácidos biliares y sales; Carmustina; Cianoginosina LR; Ciprofibrate; Cloro; Colatos; Colesterol; Dexametasona; Dimetilnitrosamina; Etilnil estradiol; Fenobarbital; Flavonoides; Fluvastatina; GW 4064; Indometacina; Lipopolisacáridos; Metapirileno; Metotrexato; Ozono; Paracetamol; Rosuvastatina; Tetraclorodibenzodioxina; Tetracloruro de carbono; Tremantina	Acné; Adenocarcinoma; Adenoma hepático celular; Arteriosclerosis; Artritis reumatoide; Asma; Autismo; Cáncer; Cáncer de mama; Carcinoma; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma hepatocelular; Cataratas; Cirrosis del hígado; Cirrosis hepática biliar; Colangiocarcinoma; Colangitis; Colestasis; Colestasis intrahepática; Convulsiones febriles; Diabetes mellitus (tipo 2); Distonía; Dolor; Endotoxemia; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad hepática colestásica; Enfermedades de pulmón; Enfermedades del hígado; Enfermedades estomacales; Enfermedades neurodegenerativas; Envenenamiento por tetracloruro de carbono ; Epilepsia ; Epilepsias mioclónicas progresivas; EspERMatocele; Esteatohepatitis no alcohólica; Fibrosis; Fiebre; Glioblastoma; Hepatitis; Hidronefrosis; Hígado graso; Hiperalgia; Hiperbilirrubinemia; Hipertensión; Hipospadias; Infertilidad femenina; Infertilidad masculina; Inflamación; Insuficiencia hepática; Insuficiencia hepática aguda; Leucopenia; Melanoma; Metaplasia; Mieloma múltiple; Mucositis; Neoplasias esofágicas; Neumonía; Osteomalacia; Paladar hendido; Peritonitis; Prurito; Pseudolinfoma; Psoriasis; Síndrome urémico hemolítico; Trastorno de pánico; Trastornos del metabolismo del hierro; Trombocitopenia; Trombofilia; Trombosis; Trombosis venosa; Tuberculosis; Tumor cerebral; Tumores de colon; Tumores de estómago; Tumores de páncreas; Tumores de pulmón; Tumores hepáticos; Tumores uterinos; Úlcera de estómago
SLC10A2	Solute carrier family 10 (sodium/bile acid cotransporter family), member 2	13q33	rs72547505 Leu243Pro rs55971546 rs143238545	1-(4-(4-(3,3-dibutil-7-(dimetilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-4-hidroxi-1,1-dioxido-1-benzotiepin-5-Il) fenoxi)butil)-4-Aza-1-azoniabencilo (2.2.2) octano; Acetaminophen; Atorvastatina; Ácidos y sales biliares; Calcitriol; Dexametasona; Docetaxel; Etanol; A742694; Ácido tauroquenodeoxicólico; Ácido taurocólico; Ácido tauromuriónico; Ácido taoursodesoxicólico; Talidomida; Tolueno	Alteraciones inducidas por fármacos; Aterosclerosis; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma hepatocelular; cardiomegalia; Cataratas; Cirrosis del hígado; Cirrosis hepática alcohólica; Dislipidemia; Dolor; Enfermedad de cálculos biliares; Enfermedades alcohólicas del hígado; Enfermedades hepáticas; Enfermedades neurodegenerativas; Epilepsia; Hígado Graso; Hígado graso alcohólico; Hiperalgia; Hipercolesterolemia; Hiperlipoproteinemia tipo II; Hiperplasia prostática; Inflamación; Insuficiencia cardíaca; Insuficiencia hepática aguda; Las enfermedades del estómago; Lesión hepática crónica inducida por fármacos; Malabsorción de ácidos biliares; Malabsorción de ácidos biliares; Mieloma múltiple; Neoplasias de colon; Neoplasias de mama; Neoplasias de pulmón; Neoplasias esofágicas; Obesidad; Síndrome de abstinencia; Síndrome de alcoholismo fetal; Trastorno autista; Trastornos de ansiedad; Tumores colorrectales; Tumores pancreáticos; Tumores prostáticos; Úlcera de estómago
SLC11A1	Solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 1	2q35	rs1059823 rs2276631 rs2279014 rs3731865 rs17221903 rs17221959 rs17235409 rs17235416 C-237T C-274T	Aceite de palma; Estradiol; Etilnil estradiol; Grasas de la dieta; Hierro; Manganeso; Paracetamol; Tetracloruro de carbono; vacuna BCG	Acné; Adenocarcinoma; Anemia; Anemia ferropénica; Anemia sideroblástica; Arritmias cardíacas; Arteriosclerosis; Artritis reumatoide; Ataxia de Friedreich; Aterosclerosis; Atopia; Cáncer de esófago; Cáncer de mama; Candidiasis vulvovaginal; Carcinoma hepatocelular; Cataratas; Cirrosis hepática; Colestasis; Colitis ulcerosa; Degeneración macular; Dermatitis ; Diabetes mellitus (tipo 1); Diabetes mellitus (tipo 2); Dislipidemias; Dolor; Encefalomielititis autoinmune; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Behçet; Enfermedad de Crohn; Enfermedad de cuerpos de Lewy; Enfermedad de Parkinson; Enfermedades del hígado; Enfermedades hipofisarias; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades renales; Envenenamiento; Envenenamiento por tetracloruro de carbono; Esclerosis múltiple; Espermatocite; Hemocromatosis; Hemosiderosis; Hepatitis; Hepatitis tóxica; Hepatomegalia; Herpes genital; Hígado graso; Hiperalgia; Hiperbilirrubinemia; Hipogonadismo; Hipospadias; Hipotiroidismo; Infección por <i>Mycobacterium leprae</i> ; Infecciones bacterianas; Infecciones por protozoos; Infertilidad femenina; Infertilidad masculina; Insuficiencia hepática; Insuficiencia hepática aguda; Leishmaniasis; Lepra; Lupus eritematoso sistémico; Meningitis meningocócica; Micosis; Miocardiopatía; Neoplasias cutáneas; Neoplasias de colon; Neoplasias de pulmón; Neoplasias hepáticas; Neoplasias renales; Obesidad; Osteoartritis; Osteoporosis; Papiloma; Parasomnias; Porfiria cutánea tarda; Prurito; Sarcoidosis; Sensibilidad a la vacuna BCG; SIDA; Síndrome de piernas inquietas; Síndrome nefrótico; Trastorno autista; Trastorno de pánico; Trastornos autoinmunes; Trastornos del metabolismo del hierro; Trombofilia; Trombosis; Trombosis venosa; Tuberculosis; Tumores prostáticos; Tumores uterinos; Úlcera de Buruli

SÍMBOLO	NOMBRE	Locus	SNPs relevantes	Compuestos químicos/farmacológicos relacionados	Enfermedades relacionadas
SLC12A3	Solute carrier family 12 (sodium/chloride transporters), member 3	16q13	rs999662 rs1529927 rs28936388 rs28936387 rs28936389 rs121909379 rs121909380 rs121909382 rs121909383 rs121909384 rs121909385 MIM:263800 IVS15AS, G-T, -1; IVS23DS, G-T, +1; 3-bp Del; Thr163Met; 2-bp Del; 2881AG c.2879_2883 +9ins14bp, p.Val 960 Glu fsx12 Thr392Ile, Asn442Ser, Gln1030Arg, Glu121Asp, Pro751Leu, Ser475Cys and Tyr489His	Ácido valproico; Bumetanida; Fármacos antihipertensivos; Furosemida; Hidralazina; Meticlotiazida; Metolazone; Tetracloruro de carbono; Tiazidas; Torsemida	Ambliopía; Cirrosis hepática; Convulsiones; Distonía; Diuresis; Enfermedades del hígado; Envenenamiento por tetracloruro de carbono; Hemorragia subaracnoidea; Hepatitis; Hepatitis tóxica; Hidrocefalia; Hígado graso; Hiperbilirrubinemia; Hipertensión; Hipocalciuria; Hipopotasemia; Insuficiencia hepática; Insuficiencia hepática aguda; Leucemia; Leucemia mieloide aguda; Mielodisrafia; Migraña; Pseudolinfoma; Sensibilidad a fármacos antihipertensivos; Sensibilidad a tiazidas; Sensibilidad antidiurética; Síndrome de Bartter con resistencia a tiazida; Síndrome de Gitelman; Síndrome de Unverricht-Lundborg; Trastorno autista; Trastornos de ansiedad
SLC14A2	Solute carrier family 14 (urea transporter), member 2	18q12.1-q21.1	rs1123617 rs3745009	Allilamina; Cuerpos cetónicos; Etilnil estradiol; Fármacos antihipertensivos; Flavonoides; Nifedipina; Paracetamol; Tamoxifeno; Tetracloruro de carbono; Trióxido de arsénico; Urea	Acné; Adenocarcinoma; Arteriosclerosis; Cáncer; Cáncer de mama; Carcinoma de células pequeñas; Carcinoma de células transicionales; Carcinoma hepatocelular; Cirrosis del hígado; Colestasis; Dolor; Enfermedad de Crohn; Enfermedad renal; Enfermedades hepáticas; Envenenamiento por tetracloruro de carbono; Espermatocel; Fibromatosis; Fibromatosis abdominal; Hepatitis; Hígado graso; Hiperalgnesia; Hiperbilirrubinemia; Hipertensión; Hipospadias; Infertilidad femenina; Infertilidad masculina; Inflamación; Insuficiencia hepática; Insuficiencia hepática aguda; Leucemia; Leucemia; Leucemia de células T; Leucemia mieloide aguda; Leucemia monocítica aguda; Leucemia promielocítica aguda; Linfoma de Burkitt; Lipidosis; Melanoma; Melanoma amelanótico; Mieloma múltiple; Neoplasias de estómago; Neoplasias de ovario; Neoplasias de pulmón; Prurito; Sarcoma de Ewing; Sensibilidad a los fármacos antihipertensivos; Síndrome de QT largo; Síndromes mielodisplásicos; Torsades de pointes; Trastorno autista; Trastorno de pánico; Trombofilia; Trombosis; Tumores abdominales; Tumores de esófago; Tumores de vejiga urinaria; Tumores de vesícula biliar; Tumores endometriales; Tumores hepáticos; Tumores pancreáticos; Tumores uterinos
SLC15A1	Solute carrier family 15 (oligopeptide transporter), member 1	13q33-q34	rs8187817 rs8187832 rs1339067 rs2297322	2,4,6-Trinitrobenceno sulfónico (TNBS); Anserina; Trióxido de arsénico; Aspartamo; Carnosina; Cefaclor; Cefadroxilo; Cefepima; Cefotaxima; Cefalexina; Ceftazidima; Ceftributen; Ceftizoxima; Ceftriaxona; Cefuroxima; Cefradina; Cisplatino; Sulfato de dextrano sódico (DSS); Fluorouracilo; Fluvastatina; Glycylsarcosine (GlySar); Ibuprofeno; Loracarbef; Raltegravir; Repaglinida; Valaciclovir; Valganciclovir	Adenocarcinoma; Amelanótico melanoma; Anemia drepanocítica; Artritis reumatoide; Cáncer; Carcinoma; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células pequeñas; Carcinoma de células renales; Carcinoma hepatocelular; Colitis; Dermatitis; Dolor; Enfermedad coronaria; Enfermedad de Crohn; Enfermedad de Darier; Enfermedad de Hodgkin; Enfermedades renales; Fiebre; Glioma; Gripe; Hígado graso; Hipertensión; Infección; Insuficiencia renal aguda; Leucemia; Leucemia de células T; Leucemia mieloide aguda; Leucemia mieloide crónica; Leucemia monocítica aguda; Leucemia promielocítica aguda; Linfoma de Burkitt; Lupus eritematoso; Melanoma; Mieloma múltiple; Migraña; Neoplasias de colon; Neoplasias de esófago; Neoplasias de mama; Neoplasias de pulmón; Neoplasias de vejiga urinaria; Neoplasias del cuello uterino; Neoplasias hepáticas; Neoplasias lengua; Neoplasias rectales; Neoplasias vaginales; Osteoartritis; Sarcoma de Ewing; Sensibilidad a antibióticos; Síndrome de QT largo; Síndrome de Sjogren; Síndromes mielodisplásicos; Torsades de pointes; Trombocitopenia; Tumores bucales; Tumores colorrectales; Tumores de cabeza y cuello; Tumores de estómago; Tumores de la médula ósea; Tumores de pulmón; Tumores de riñón; Tumores de vesícula biliar; Tumores ováricos; Tumores pancreáticos; Tumores prostáticos; Tumores testiculares; Vómitos
SLC15A2	Solute carrier family 15 (H+/peptide transporter), member 2	3q13.33	rs1920305 rs1143671	Ácido delta-aminolevulinico; Ácido desoxicólico; Ácido glucónico; Aminocefalosporinas; Carnosina; Cefaclor; Cefadroxilo; Cefalexina; Cefepima; Cefotaxima; Cefradina; Ceftazidima; Ceftributen; Ceftriaxona; Cefuroxima; Dipéptidos; Estradiol; Etilnil estradiol; Fármacos peptidomiméticos; Glycylsarcosine (GlySar); I-Kyotorphin (I-KTP); Loracarbef; Progesterona; Tamoxifeno; Valaciclovir; Valganciclovir	Acné; Adenocarcinoma; Amelanótico melanoma; Arteriosclerosis; Cáncer; Candidiasis vulvovaginal; Carcinoma de células transicionales; Carcinoma hepatocelular; Colestasis; Endometriosis; Enfermedades renales; Espermatocel; Fibromatosis; Fibromatosis abdominal; Herpes genital; Hígado graso; Hipospadias; Infertilidad femenina; Infertilidad masculina; Lipidosis; Melanoma; Neoplasias de ovario; Neoplasias prostáticas; Neoplasias renales; Neuropatía diabética; Prurito; Sensibilidad a los fármacos peptidomimético; Trastorno de pánico; Trombofilia; Trombosis; Trombosis venosa; Tumores abdominales; Tumores de colon; Tumores de endometrio; Tumores de hígado; Tumores de las glándulas salivales; Tumores de mama; Tumores de vejiga urinaria; Tumores pulmonares; Tumores uterinos

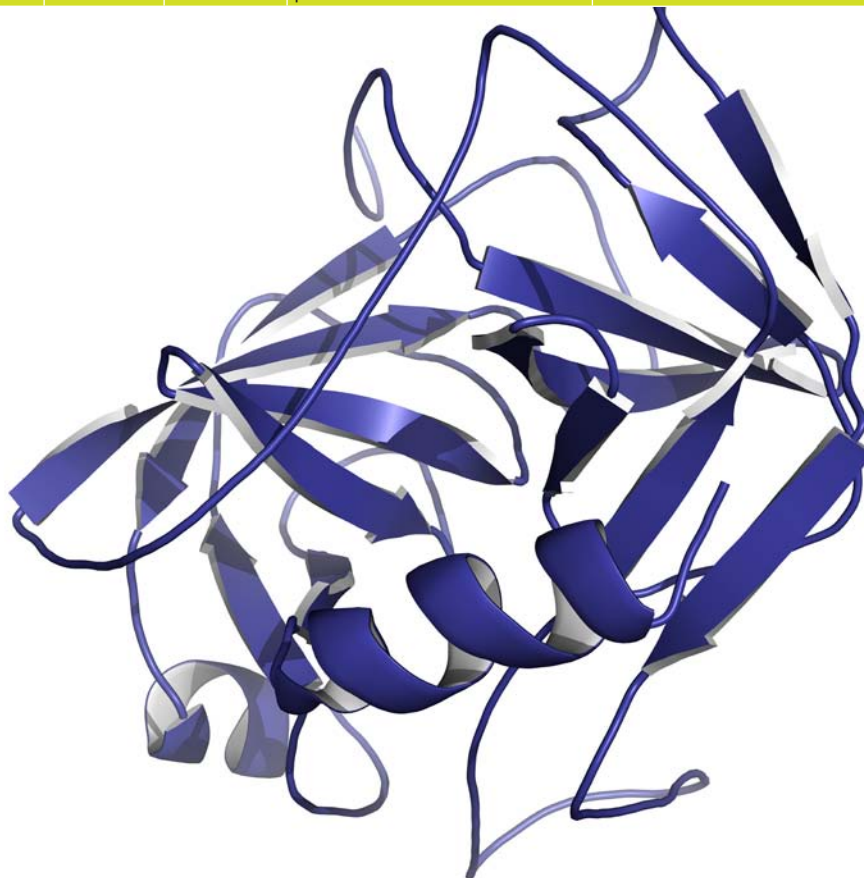
Farmacogenómica de los agentes transportadores SLC

SÍMBOLO	NOMBRE	Locus	SNPs relevantes	Compuestos químicos/farmacológicos relacionados	Enfermedades relacionadas
SLC19A1	Solute carrier family 19 (folate transporter), member 1	21q22.3	rs7499 rs12659 rs1051266 rs1051298 rs1131596 rs1888530 rs2274808 rs2838956 rs2838958 rs3788189 rs3788200 rs7279445 rs997268 rs11702425	4,4'-Diisothiocyanostilbene-2,2'-disulfónico; 4-Acetamido-4'-isothiocyanatostilbene-2,2'-disulfónico; 5,6,7,8 Tetrahidrofólico; 5-Fluorouracilo; 5-MTHF; Ácido fólico; Ácido taurocólico; Asparaginasa; Aspirina; Azoximetano; Bevacizumab; BGC638; BGC945; Bumetanida; Citarabina; Colatos; Daunorrubicina; Dexametasona; Dihidrofolato; Etanol; Etilin estradiol; Etopósido; Flavonoides; Indometacina; Interleucina-6; Irinotecan; Leucovorina; Mercaptopurina; Metotrexato; N(α)-(4-amino-4-deoxypteroyl)-N(δ)-hemiphthaloyl-L-ornitina; Ouabaina; Paracetamol Alendronato; Pemetrexed; Pralatrexato; Prednisona; Raloxifeno; Raltitrexed; S-adenosil; Sulfasalazina; Sulfobromophthalein; Vincristina	Aborto espontáneo; Absceso hepático amebiano; Accidente cerebro-vascular; Acné; Adenocarcinoma; Adenoma; Albuminuria; Alcoholismo crónico; Aneurisma aórtico; Aneurisma aórtico abdominal; Arteriosclerosis; Artritis reumatoide; Cáncer; Cáncer de pulmón; Cáncer de vejiga; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células renales; Carcinoma de células transicionales; Carcinoma hepatocelular; Carcinoma Medular; Carcinoma urotelial; Cataratas; Cirrosis hepática alcohólica; Colecistitis; Colestasis; Convulsiones; Defectos del tubo neural; Diabetes mellitus (tipo 2); Dolor; Encefalopatía hepática; Enfermedad de alzheimer; Enfermedades cardiovasculares; Enfermedades del corazón; Enfermedades del estómago; Enfermedades del hígado; Enfermedades intestinales; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades yeyunales; Enterocolitis necrotizante; Espermatocele; Espina bífida; Esquizofrenia; Fibrosarcoma; Fibrosis; Fiebre; Gastritis; Glaucoma; Glioblastoma; Glioma; Gota; Hepatitis C crónica; Hepatitis tóxica; Hígado graso; Hígado graso alcohólico; Hiperalgnesia; Hiperamilasemia; Hiperemia; Hiperhomocisteinemia; Hiperlipidemias; Hipertensión; Hipospadias; Homocistinuria; Ileititis; Infarto de miocardio; Infecciones por coronavirus; Infertilidad femenina; Infertilidad masculina; Inflamación; Insuficiencia hepática aguda; Isquemia cerebral; Leiomioma; Leishmaniasis cutánea; Leucemia; Leucemia linfoblástica aguda; Leucemia mieloide aguda; Leucocitosis; Lupus eritematoso sistémico; Meningocele; Mieloma múltiple; Migraña; Mixoma; Nacimiento prematuro; Nefropatía diabética; Neoplasias de estómago; Neoplasias de vulva; Neoplasias esofágicas; Neoplasias prostáticas; Neoplasias uterinas; Neutropenia; Osteoporosis; Pancreatitis; Periodontitis; Proteinuria; Prurito; Psoriasis; Purpura; Síndrome de abstinencia; Síndrome de Bartter; Síndrome de Down; Síndromes paraneoplásicos; Trastorno autista; Trastorno de pánico; Trastorno depresivo mayor; Trastornos de ansiedad; Trastornos parkinsonianos; Tromboembolismo venoso; Trombofilia; Trombosis; Trombosis venosa; Tumores bucales; Tumores cerebrales; Tumores colorrectales; Tumores de cabeza y cuello; Tumores de colon; Tumores de mama; Tumores de tiroides; Tumores de vejiga urinaria; Tumores del páncreas; Úlcera; Úlcera de estómago; Úlcera duodenal; Úlcera péptica; Vómitos
SLC22A1	Solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 1	6q26	rs622342 rs628031 rs683369 rs2282143 rs4646277 rs4646278 rs12208357 rs34059508 rs35167514	[14C] TEA; [3H] MPP +; 1-Metil-4-phenylpyridinium; 1-Naphthylisothiocyanate; 4-(4-(clorofenil)-1-4-(fluorofenil)-4-Hidroxibutilpiridinio; 4-(4-(dimetilamino)estiril)-N-metilpiridinio; Aceite de soja; Acetilsalicilato; Aciclovir; Ácido aristolóquico; Ácido mefenámico; Ácido pirinixico; Amantadina; Amitriptilina; Antidiabéticos; Anti-inflamatorios no esteroideos; Antineoplásicos; Anti-parkinsonianos; Carboplatino; Cimetidina; Cisplatino; Cloruro de 1-metil-3-butylimidazolio; Cloruro de N-Butylpyridinium; Colesterol; Corticosterona; Dasatinib; Dexametasona; Diclofenaco; Doxorubicina; Emtricitabina; Etilin estradiol; Famotidina; Fenacetina; Fenobarbital; Fenoxibenzamina; Fumonisina; Ganciclovir; Gentamicina; Haloperidol; Ibuprofeno; Imatinib; Indometacina; Irinotecan; Ketoprofeno; Levodopa; Lipopolisacáridos; Metformina; Mitoxantrona; Naproxeno; N-butil-N-metilpirrolidinio cloruro; Nilotinib; Ocratoxina A; O-desmetiltramadol; Ondansetrón; Oxaliplatino; Paclitaxel; Paracetamol; Picoplatin; Piroxicam; Polifenoles; Pramipexol; Prazosin; Quinina; Ranitidina; Salicilato; Sinefrina; Sulindac; Tetraclorodibenzodioxina; Tetracloruro de carbono; Tetraethylammonium; Tramadol; Tropicsetron; Trospio; Verapamilo; Xenobióticos; Xenobióticos catiónicos; YM155	Acné; Adenocarcinoma; Adenoma; Adenoma hepático celular; Arteriosclerosis; Artritis reumatoide; Carcinoma; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células renales; Carcinoma de pulmón de Lewis; Carcinoma hepatocelular; Carcinoma medular; Cataratas; Cirrosis del hígado; Cirrosis hepática; Colangiocarcinoma; Colangitis; Colecistitis; Colestasis; Colestasis intrahepática; Diabetes mellitus; Diabetes mellitus (tipo 2); Distonía; Dolor; Encefalopatía hepática; Endotoxemia; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Bowen; Enfermedad de Parkinson; Enfermedades del hígado; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades renales; Enfermedades yeyunales; Enteritis; Envenenamiento por acolorado de carbono; Eosinofilia; Epilepsia; Espermatocele; Esquizofrenia; Fibromatosis; Fibromatosis abdominal; Fibrosarcoma; Fibrosis; Fiebre; Foliculitis; Glioblastoma; Glioma; Gota; Hepatitis; Hepatitis tóxica; Hidronefrosis; Hígado graso; Hiperalgnesia; Hiperamilasemia; Hiperbilirrubinemia; Hiperemia; Hiperlipidemias; Hipertrofia; Hipospadias; Ileititis; Inflamación; Insuficiencia hepática; Insuficiencia hepática aguda; Leishmaniasis cutánea; Leucemia; Leucemia linfocítica crónica; Leucemia mieloide aguda; Leucemia mieloide crónica; Leucocitosis; Leucopenia; Linfoma; Melanoma; Mieloma múltiple; Migraña; Nacimiento prematuro; Neoplasias de pulmón; Neoplasias esofágicas; Neoplasias hepáticas; Neoplasias intestinales; Neoplasias Renales; Neumonía; Osteoartritis; Osteomalacia; Paladar hendido; Pancreatitis; Periodontitis; Proteinuria; Prurito; Pseudolinfoma; Psicosis; Retinopatía diabética; Síndrome de Bartter; Síndrome de Tourette; Síndrome hemolítico-urémico; Síndromes paraneoplásicos; Trastorno autista; Trastorno de pánico; Trastornos del metabolismo del hierro; Trombocitopenia; Trombofilia; Trombosis; Trombosis venosa; Tumores abdominales; Tumores bucales; Tumores colorrectales; Tumores de colon; Tumores de estómago; Tumores de mama; Tumores de páncreas; Tumores de tiroides; Tumores uterinos; Úlcera; Úlcera de estómago; Úlcera duodenal; Úlcera péptica; Úlceras gastrointestinales; Vasoespasmo intracraneal; Vómitos
SLC22A2	Solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 2	6q26	rs316019 rs596881 rs653753	1-Metil-4-phenylpyridinium; 1-Naphthylisothiocyanate; 2-Dioloato; 4,4'-Diaminodifenilmetano; Abacavir; Agmatina; Amantadina; Anhídrido trimelítico; Antidiabéticos orales; Azidotimidina; Berberina; Beta-bloqueantes; Carboplatino; Carvedilol; Ciclosporina; Cimetidina; Cisplatino; Emtricitabina; Erlotinib; Famotidina; Fexofenadina; Flurazepam; Indometacina; Lamivudina; Mangiferin; Metformina; Metoprolol; Mexiletina; Naproxen; Ocratoxina A; OSI-420; Oxaliplatino; Paraquat; Picoplatin; Pirlamina; Piroxicam; Propranolol; Puromicina aminonucleósido; Quinidina; Ranitidina; Selenita de sodio; Sulindac; Tenofovir disoproxil fumarato; Tetracloruro de carbono; Tetraethylammonio; Triptófano; Trospio; Uridina; Vareniclina; Verapamilo; Xenobióticos catiónicos; YM155	Adenocarcinoma; Adenoma; Albuminuria; Artritis reumatoide; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células renales; Carcinoma de pulmón de Lewis; Carcinoma hepatocelular; Cirrosis hepática; Colangitis; Colecistitis; Colestasis; Colestasis intrahepática; Dependencia de la nicotina; Diabetes mellitus; Dolor; Edema endometriosis; Encefalopatía hepática; Endotoxemia; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Bowen; Enfermedad de Parkinson; Enfermedades del hígado; Enfermedades estomacales; Enfermedades ileales; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades renales; Enfermedades yeyunales; Enteritis; Envenenamiento tetracloruro de carbono; Eosinofilia; Fibromatosis; Fibromatosis abdominal; Fibrosarcoma; Fibrosis; Fibrosis pulmonar; Fiebre; Foliculitis; Glioblastoma; Glioma; Glosis; Gota; Hepatitis; Hepatitis tóxica; Hígado graso; Hiperamilasemia; Hiperbilirrubinemia; Hiperemia; Hiperlactacidemia; Hiperlipidemia; Hipertensión; Ileititis; Inflamación; Insuficiencia hepática; Insuficiencia hepática aguda; Leishmaniasis cutánea; Leucemia; Leucemia mieloide aguda; Leucocitosis; Melanoma; Migraña; Nacimiento prematuro; Nefropatía diabética; Neoplasias; Neoplasias colorrectales; Neoplasias de colon; Neoplasias intestinales; Neoplasias renales; Neumonía; Pancreatitis; Periodontitis; Proteinuria; Retina degeneración; Retinopatía diabética; Síndromes paraneoplásicos; Síndrome de Bartter; Trastornos parkinsonianos; Tumores abdominales; Tumores bucales; Tumores de cabeza y cuello; Tumores de estómago; Tumores de mama; Tumores de páncreas; Tumores de pulmón; Tumores de tiroides; Tumores uterinos; Úlcera; Úlcera de estómago; Úlcera duodenal; Úlcera péptica; Vómitos

SÍMBOLO	NOMBRE	Locus	SNPs relevantes	Compuestos químicos/farmacológicos relacionados	Enfermedades relacionadas
SLC22A4	Solute carrier family 22 (organic cation/ergothioneine transporter), member 4	5q31.1	rs272893 rs1050152 rs2073838 rs3792876 rs11568500 rs11568503 Asp165Gly Arg282Ter Met205Ile Leu503Phe	2,6-Dinitrotolueno; Aceite de palma; Acetaminophen; Acetilcarnitina; Acetilcolina; Ácido pirinixico; Aflatoxina B1; Anhidrido trimelítico; Atropina; Benzo(a)pireno; Carnitina; Carvedilol; Cicloheximida; Ciclosporina; Cimetidina; Clofilium; Cloruro de amonio; Dexametasona; Dietilnitrosamina; Diltiazem; Ergothioneina; Espironolactona; Estradiol; Flecaína; Gabapentina; Gamma-butirotetamina; Grasas de la dieta; Insulina; Ipratropium; Levocarnitina; Lidocaina; Lisina; Mangiferin; Nifedipina; Oxaliplatin; Poliaminas; Propafenona; Propranolol; Quinidina; Tetraclorodibenzodioxina; Tetracloruro de carbono; Tetraetilamonio; trans-10cis-12-Ácido linoleico conjugado; Troglitazona; Vancomicina; Verapamilo	Arteriosclerosis; Artritis reumatoide; Cáncer; Cataratas; Cirrosis del hígado; Deficiencia de transporte de carnitina; Deficiencia orgánica transporte de cationes; Deficiencia transporte ergothioneina; Diabetes mellitus (Tipo 1); Dislipidemias; Dolor; Enfermedad de Crohn; Enfermedad inflamatoria intestinal 1; Enfermedad inflamatoria intestinal 5; Enfermedades del hígado; Envenenamiento tetracloruro de carbono; Epilepsia; Hepatitis; Hepatitis tóxica; Hígado graso; Hiperalgnesia; Hiperbilirrubinemia; Insuficiencia hepática; Insuficiencia hepática aguda; Intolerancia a las setas; Obesidad; Resistencia a la insulina; Trastorno autista; Tuberculosis
SLC22A6	Solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 6	11q13.1-q13.2	rs10792367 rs11568626 rs11568634 rs45607933 Arg454Gln	Aciclovir; Ácido 2,4-diclorofenoxiacético; Ácido aristolóquico; Ácido caprílico; Ácido fólico; Ácido málico; Ácido mefenámico; Ácido p-aminohipúrico; Ácido pirinixico; Ácido quinolínico; Ácido quinurénico; Ácido salicílico; Ácido succínico; Adefovir; Agentes antivirales; alfa-Cetoglutarato; Aminopterin; Aniones; Antineoplásicos; Antirreumáticos; Aspartame; Aspirina; Bisfenol A; Carbenicilina; Cefotaxima; Cefradina; Ceftazidima; Ceftriaxona; Cidofovir; Cimetidina; Citrulina; Dicarboxilatos; Diclofenac; Didanosina; Diuréticos; Doxiciclina; Estavudina; Fenacetina; Fenilbutazona; Flurbiprofeno; Foscarne; Furosemida; Ganciclovir; Genisteína; Glutaratos; Hidroclorotriacida; Hidroxicinámico; Ibuprofeno; Indometacina; Ketoprofeno; Lamivudina; Leucovorina; Mercurio; Meropenem; Metotrexato; Micotinas; Minociclina; Naproxeno; Nevirapina; Nonilfenol; Nucleósidos análogos de fosfonato; Nucleótidos cíclicos; Ocratoxina A; Oseltamivir; Oxitetraciclina; Paracetamol; Paraquat; Piroxicam; Pravastatina; Probenecid; Prostaglandinas; Raltegravir; Salicilatos; <i>Stevia rebaudiana</i> ; Steviol; Sulindac; Tenofovir; Tetraciclina; Tetraetilamonio; Trifluridina; Triptófano; Urato; Zalcitabina; Zidovudina	Adenocarcinoma; Adenoma; Anemia; Anemia hemolítica; Artritis reumatoide; Cáncer; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células renales; Carcinoma de pulmón de Lewis; Carcinoma hepatocelular; Carcinoma medular; Cataratas; Cirrosis hepática; Colecistitis; Dengue; Dermatitis alérgica; Diabetes mellitus (tipo 2); Disfunción renal tubular; Disnea; Dolor; Edema; Encefalomiелitis autoinmune; Encefalopatía hepática; Endometriosis; Endotoxemia; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Bowen; Enfermedad de Crohn; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad ileal; Enfermedades cardiovasculares; Enfermedades estomacales; Enfermedades hepáticas; Enfermedades intestinales; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades prionicas; Enfermedades renales; Enfermedades uterinas; Enfermedades yeyunales; Enteritis; Eosinofilia; Esclerosis múltiple; Esquizofrenia; Fibromatosis abdominal; Fibromatosis agresiva; Fibrosis; Fiebre; Foliculitis; Glioblastoma; Glioma; Gliosis; Gota; Hepatitis crónica; Hígado graso; Hiperalgnesia; Hiperamilasemia; Hipercalcemia; Hipercalciuria; Hiperemia; Hiperlipidemias; Hiperparatiroidismo; Hipertensión; Hipertensión intracraneal; Hipertrofia; Hipoproteinemia; Ileititis; Infertilidad masculina; Inflamación; Insuficiencia cardiaca; Insuficiencia hepática aguda; Leishmaniasis cutánea; Lesión hepática crónica inducida por fármacos; Leucemia; Leucemia mieloide aguda; Leucocitosis; Linfoma no Hodgkin; Melanoma; Metahemoglobinemia; Migraña; Mucositis; Nacimiento prematuro; Nefritis; Nefrocalcinosis; Nefrotoxicidad; Neoplasias; Neoplasias de colon; Neoplasias de ovario; Neoplasias de páncreas; Neoplasias de pulmón; Neoplasias de vejiga urinaria; Neoplasias esofágicas; Neoplasias hepáticas; Neoplasias intestinales; Neoplasias renales; Neoplasias tiroideas; Neumonía; Osteoartritis; Pancreatitis; Periodontitis; Poliuria; Proteinuria; Psoriasis; Retinopatía diabética; SIDA; Síndrome de Barter; Síndrome de Sjogren; Síndromes paraneoplásicos; Trastorno autista; Trastornos parkinsonianos; Trombocitopenia; Tumores abdominales; Tumores bucales; Tumores cerebrales; Tumores colorrectales; Tumores de cabeza y cuello; Tumores de estómago; Tumores de mama; Tumores prostáticos; Tumores uterinos; Úlcera; Úlcera de estómago; Úlcera duodenal; Úlcera péptica; Vasoespasmo intracraneal; Vómitos
SLC22A7	Solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 7	6p21.2-p21.1	rs56927599 rs60768686	1,4-bis (2-(3,5-dichloropyridyloxy)) Benceno; Aceite de soja; Ácido ascórbico; Ácido desoxicólico; Ácido mefenámico; Ácido orótico; Ácido p-aminohipúrico; Ácido perfluorooctanoico; Ácido pirazincarboxílico; Ácido pirinixico; Ácido salicílico; Ácido úrico; Ácido valproico; Ácidos biliares; Ácidos dicarboxílicos; Ácidos monocarboxílicos; Alopurinol; Aniones; Aspirina; Benzo(a)pireno; Bumetanida; Capecitabina; Carbamazepina; Cefadroxilo; Cefaloridina; Cefalosporinas; Cefalotina; Cefamandol; Cefazolina; Cefditoren; Cefoperazona; Cefotaxima; Ceftriaxona; Cloranfenicol; Cyanoginosin LR; Diclofenaco; Dietilhexilo ftalato; Dinoprost; Dinoprostona; Docetaxel; Doxiciclina eritromicina; Esteroides sexuales; Estradiol; Etilin estradiol; Etotrexato; Fenacetina; Fenobarbital; Fluorouracilo; Flurbiprofeno; Fumaratos; Furosemida; Gabapentina; Ganciclovir; Glibenclámda; Glutamato; Glutaratos; Grasas dietéticas; Ibuprofeno; Indocianina; Indometacina; Interferón-2B; Ketoprofeno; Leptina; Lipopolisacáridos; Metilmercurio II; Metotrexato; Minociclina; Naproxeno; Nevirapina; Ocratoxina A; Oltipraz; Óxido nítrico; Oxitetraciclina; Paclitaxel; Paracetamol; Piroxicam; Probenecid; Propionato; Prostaglandina E2; Prostaglandina F; Ranitidina; Resveratrol; Rifampicina; Salicilatos; Succinatos; Sulfato de dehidroepiandrosterona; Sulindac; Tegafur; Teofilina; Testosterona; Tetraciclina; Tetraclorodibenzodioxina; Trigonelina; Zidovudina; α-Cetoglutarato	Acné; Adenocarcinoma; Adenoma; Adenoma de células del hígado; Anemia; Arteriosclerosis; Artritis reumatoide; Aterosclerosis; Cáncer; Candidiasis vulvovaginal; Carcinoma; Carcinoma de células basales; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células renales; Carcinoma hepatocelular; Carcinoma medular; Carcinoma pulmonar de Lewis; Cataratas; Cirrosis del hígado; Cirrosis hepática biliar; Colangiocarcinoma; Colecistitis; Colestasis; Colitis; Diabetes mellitus (tipo 2); Dislipidemias; Disnea; Dolor; Edema; encefalomiелitis autoinmune; Encefalopatía hepática; Endometriosis; Endotoxemia; Enfermedad coronaria; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Bowen; Enfermedad de Darier; Enfermedad ileal; Enfermedades cardiovasculares; Enfermedades del estómago; Enfermedades del hígado; Enfermedades intestinales; Enfermedades metabólicas; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades prionicas; Enfermedades pulmonares; Enfermedades renales; Enfermedades yeyunales; Enteritis; Eosinofilia; Esclerosis múltiple; Espermatocele; Fibromatosis abdominal; Fibromatosis agresiva; Fibrosarcoma; Fibrosis; Fiebre; Foliculitis; Glioblastoma; Glioma; Gota; Gripe; Hepatitis crónica; Hepatomegalia; Herpes genital; Herpes simple; Hidronefrosis; Hígado graso; Hiperacusia; Hiperalgnesia; Hiperamilasemia; Hiperandrogenismo; Hipercalcemia; Hipercalciuria; Hipercolesterolemia; Hiperemia; Hiperlipidemias; Hiperparatiroidismo; Hipertensión intracraneal; Hiperuricemia; Hipopituitarismo; Hipoproteinemia; Hipospadias; Hirsutismo; Ileititis; Infertilidad femenina; Infertilidad masculina; Inflamación; Inflamación neurogénica; Insuficiencia cardiaca; Insuficiencia hepática aguda; Insuficiencia renal aguda; Insuficiencia renal crónica; Insulina resistencia; Intracraneal vasoespasmo; Leishmaniasis cutánea; Lesión hepática crónica inducida por fármacos; Leucemia mieloide aguda; Leucemia mielocítica aguda; Leucocitosis; Linfoma de células B; Linfoma no Hodgkin; Liposarcoma; Lupus eritematoso cutáneo; Melanoma; Metahemoglobinemia; Mieloma múltiple; Migraña; Miocarditis; Mucositis; Náuseas; Nefritis; Nefrocalcinosis; Nefropatía diabética; Nefrotoxicidad; Neoplasia de vesícula biliar; Neoplasia gastrointestinal; Neoplasias; Neoplasias cutáneas; Neoplasias de cabeza y cuello; Neoplasias de colon; Neoplasias de la vejiga urinaria; Neoplasias del cuello uterino; Neoplasias esofágicas; Neoplasias intestinales; Neoplasias renales; Neoplasias renales; Neutropenia; Niemann-Pick (tipo C); Obesidad; Osteoartritis; Paladar hendido; Pancreatitis; Parto prematuro; Periodontitis; Poliuria; Proteinuria; Prurito; Psoriasis; Resfriado común; Retinopatía diabética; Síndrome de Barter; Síndromes de neurotoxicidad; Síndromes paraneoplásicos; Sulfohemoglobinemia; Taupatías; Trastorno antisocial de la personalidad; Trastorno autista; Trastorno de pánico; Trastornos del control de impulsos; Trastornos parkinsonianos; Trombofilia; Trombosis; Trombosis venosa; Tumor de Leydig; Tumores abdominales; Tumores bucales; Tumores cerebrales; Tumores colorrectales; Tumores de endometrio; Tumores de estómago; Tumores de mama; Tumores de páncreas; Tumores de pulmón; Tumores de tiroideas; Tumores hepáticos; Tumores lengua; Tumores ováricos; Tumores prostáticos; Tumores uterinos; Úlcera de estómago; Úlcera duodenal; Úlcera péptica; Úlceras; Vómitos

Farmacogenómica de los agentes transportadores SLC

SÍMBOLO	NOMBRE	Locus	SNPs relevantes	Compuestos químicos/farmacológicos relacionados	Enfermedades relacionadas
SLC22A8	Solute carrier family 22 (organic anion transporter), member 8	11q11	rs2276299 rs10792367 rs11568482 rs11568492 rs11568493 rs11568496 rs45566039	1-Metil-4-fenilpiridina; 6-Mercaptopurina; Acetato tetradecanoilforbol; Aciclovir; Ácido 2,4-diclorofenoxicético; Ácido desoxicólico; Ácido fólico; Ácido glucónico; Ácido micofenólico; Ácido p-aminohipúrico; Ácido perfluorooctanoico; Ácido Pirinixico; Ácido quinurénico; Ácido tauroursodeoxicólico; Ácido ursodesoxicólico; Ácidos hidroxicinámicos; Adefovir; AINES; Alopurinol; Aminopterina; Aniones; Aspirina; Atorvastatina; Belotecan; Bencilpenicilina; Bendroflumetiácida ; Beta-lactámicos; Bortezomib; Bucladesine; Carboxilatos perfluorados; Carboxyfluoroquinolones; Carnitina; Cefazolina; Cefmetazol; Cefotaxima; Ceftriaxona; Celecoxib; Cianocobalamina; Cimetidina; Ciprofloxacina; Cloruro de amonio; Corticosteroides; Dietilnitrosamina; Dinoprost; Dinoprostona; Diuréticos tiazídicos; Doxiciclina; Edavarona; Enalapril; Erlotinib; Estatinas; Estavudina; Estradiol; Estrona; Etoricoxib; Famotidina; Fenilbutazona; Fenilefrina; Fexofenadina; Fluorouracilo; Flurbiprofeno; Fluvastatina; Furosemda; Ganciclovir; Gatifloxacina; Gentamicina; H 89; Hidroclorotiacida; Ibuprofeno; Indometacina; Inhibidores de la calcineurina; Ketoprofeno; Lamivudina; Leucovorina; Linezolid; Lipopolisacáridos; Lovastatina; Lumiracoxib; Meropenem; Metotrexato; Micofenolato mofetil; Minociclina; Naproxeno; Nevirapina; Norfloxacina; Ocratoxina A; Ofloxacina; Olmesartan; Oseltamivir; OSI-420; Oxitetraciclina; Paclitaxel; Paracetamol; Penicilina G; Perfluorooctanoato; Piridoxina ; Piroxicam; PNU-288034; Pravastatina; Probenecid; Prostaglandina E2; Prostaglandina F2; Ranitidina; Ro 64-0802; Rofecoxib; Rosuvastatina; Salicilato; Simvastatina; Sulfato de dehidroepiandrosterona; Taurocolato; Tenofovir; Tenoxicam; Tetraciclina; Tetracloruro de carbono; Tolueno; Toxinas urémicas; Valdecocix; Vancomicina; Zidovudina; α -Cetogluturato; β -Lactámicos	Accidente cerebrovascular; Adenocarcinoma; Artritis reumatoide; Cáncer; Carcinoma; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células renales; Carcinoma hepatocelular; Cataratas; Cirrosis del hígado; Dolor; Dolor de cabeza; Endotoxemia; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Darier; Enfermedad de Parkinson; Enfermedades cardiovasculares; Enfermedades hepáticas; Enfermedades musculares; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades priónicas; Envenenamiento por tetracloruro de carbono; Esquizofrenia; Fibrosis; Fibrosis pulmonar; Fiebre; Fotofobia; Glioblastoma; Glioma; Gripe; Hepatitis; Hepatomegalia; Hígado graso; Hiperacusia; Hiperalgnesia; Hiperbilirrubinemia; Hipercolesterolemia; Hiperlipidemias; Hiperlipoproteinemia tipo II; Hipertensión; Infarto de miocardio; Infección; Infecciones del tracto urinario; Inflamación; Insuficiencia cardiaca; Insuficiencia hepática; Insuficiencia hepática aguda; Insuficiencia renal aguda; Isquemia cerebral; Lesión hepática crónica inducida por fármacos; Leucopenia; Linfoma no-Hodgkin; Lupus eritematoso cutáneo; Mialgia; Migraña; Miositis; Mucositis; Náuseas; Nefritis intersticial; Nefropatía; Nefrotoxicidad; Neoplasia de ovario; Neoplasias; Neoplasias de páncreas; Neoplasias del cuello uterino; Neoplasias esofágicas; Neoplasias hepáticas; Neoplasias lengua; Neoplasias pulmonares; Neoplasias rectales; Neoplasias renales; Neumonía; Pancreatitis; Papiloma; Psoriasis; Rabdomiólisis; SIDA; Síndrome de Bartter; Síndrome de neurotoxicidad; Síndrome urémico hemolítico; Tos; Trastorno autista; Trastornos del metabolismo del Hierro; Trombocitopenia; Tumor de Leydig celular; Tumores bucales; Tumores cerebrales; Tumores colorrectales; Tumores de colon; Tumores de estómago; Tumores de mama; Tumores de piel; Tumores prostáticos; Úlcera de estómago; Úlcera duodenal; Vasoespasmio intracraneal



SÍMBOLO	NOMBRE	Locus	SNPs relevantes	Compuestos químicos/farmacológicos relacionados	Enfermedades relacionadas
SLC22A16	Solute carrier family 22 (organic cation/carnitine transporter), member 16	6q21-q22.1	rs714368 rs723685 rs6938431 rs12210538 rs35948062 T312C	Ácido valproico; Benzo(a)pireno; Bleomicina; Carnitina; Ciclofosfamida; Daunorrubicina; Dopamina; Doxorubicina; Doxorubicinol; Guanidina; Hidralazina; Lidocaina; N1-Metilnicotinamida; Procainamida; Serotonina; Sulfato de vanadilo; Tetraetilamonio	Adenocarcinoma; Adenocarcinoma de células claras; Adenosarcoma; Ageusia; Agranulocitosis; Albuminuria; Alcalosis; Alopecia; Alteraciones musculoesqueléticas; Amenorrea; Amiloidosis; Amnesia; Anemia; Aneurisma ; Anorexia; Anuria; Arritmias; Arteriosclerosis; Artritis psoriásica; Artritis reumatoide; Asbestosis; Ascitis; Asma; Astenia; Astenozoospermia; Astrocitoma; Ataxia; Ataxia cerebelosa; Aterosclerosis; Azoospermia; Azotemia; Bradicardia; Calcinosis; Cálculos biliares; Cálculos renales; Cáncer de próstata; Cáncer gástrico; Cánceres pediátricos; Candidiasis; Carcinoma; Carcinoma adenoideo quístico; Carcinoma corticosuprarrenal; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células pequeñas; Carcinoma de células transicionales; Carcinoma ductal pancreático; Carcinoma endometrioide; Carcinoma hepatocelular; Carcinoma lobular; Carcinoma nasofaríngeo; Carcinoma pulmonar de células pequeñas; Cardiomiopatías; Catalepsia ; Cataratas; Cistitis; Colangiocarcinoma; Colangitis; Colestasis; Condrosarcoma; Conjuntivitis; Convulsiones; Defectos del tubo neural; Degeneración macular; Demencia; Demencia frontotemporal; Dependencia a la morfina; Dermatitis; Dermatomiositis; Dermatitis de la Mano; Dermatitis del Pie; Diabetes insípida; Diabetes mellitus; Diarrea; Disartria; Discinesias; Disfunción eréctil; Dislipidemias; Dismenorrea; Disnea; Dispareunia; Distonía; Distrofia miotónica; Distrofias musculares; Disuria; Dolor; Dolor de cabeza; Eczema; Edema macular; Encefalopatía hepática; Endocarditis; Endotoxemia; Enfermedad con cuerpos de Lewy; Enfermedad coronaria; Enfermedad de Alzheimer; Enfermedad de Bowen; Enfermedad de Crohn; Enfermedad de Darier; Enfermedad de Gaucher; Enfermedad de la motoneurona ; Enfermedad de Leigh; Enfermedad de Parkinson; Enfermedades autoinmunes; Enfermedades bronquiales; Enfermedades cardiovasculares; Enfermedades de los ganglios basales; Enfermedades del hígado; Enfermedades desmielinizantes; Enfermedades fetales; Enfermedades inflamatorias del intestino; Enfermedades médula espinal; Enfermedades metabólicas; Enfermedades mitocondriales; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades neuromusculares; Enfermedades priónicas; Enfermedades pulmonares; Enfermedades ureterales ; Enfermedades vasculares; Entamoebiasis; Enterocolitis; envenenamiento; Envenenamiento por arsénico; Envenenamiento por cadmio; Envenenamiento por plomo; Epilepsia; Eritema; Esclerosis lateral amiotrófica; Esclerosis múltiple; Esófago de Barrett; Esquizofrenia; Estomatitis; Estreñimiento; Exantema; Fatiga; Favismo; Feocromocitoma; Fibrilación auricular; Fibrosarcoma; Fibrosis; Fibrosis peritoneal; Fibrosis quística; Fiebre; Flebitis; Galactoreia; Glioma; Glioblastoma; Glioma; Gliosarcoma; Gliosis; Glomerulonefritis; Hemangiosarcoma; Hematuria; Hemocromatosis; Hemoglobinopatías; Hemólisis; Hemoptisis; Hemorragia cerebral; Hemorragia subaracnoidea; Hemorragias intracraneales; Hepatitis; Hepatoblastoma; Hidrocefalia; Hidronefrosis; Hidrotórax; Hígado graso; Hiperalgesia; Hiperamonemia; Hiperbilirrubinemia; Hipercalcemia; Hipercapnia; Hipercolesterolemia; Hiperemia; Hiperesplenismo; Hiperfosfatemia; Hiperglucemia; Hiperhomocisteinemia ; Hiperinsulinismo; Hiperkinesia; Hiperlipidemias; Hiperlipoproteinemias; Hiperparatiroidismo; Hiperplasia prostática; Hiperprolactinemia; Hipersensibilidad; Hipersensibilidad a fármacos; Hipertensión; Hipertensión ocular; Hipertiroidismo; Hipertiglicidemia; Hipertrofia; Hipoalbuminemia; Hipoalpalipoproteinemias; Hipocinesia; Hipoestesia; Hipoglucemia; Hipogonadismo; Hiponatremia; Hipopotasemia; Hipoproteinemia; Hipoprotrombinemias; Hipospiadías; Hipotensión ; Hipotiroidismo; Infarto; Infarto cerebral; Infección; Infecciones de virus Coxsackie; Infecciones del tracto urinario; Infecciones meningocócicas; Infecciones por citomegalovirus; Infecciones por Helicobacter; Infecciones por Mycobacterium; Infertilidad; Inflamación; Inflamación neurogénica; Insuficiencia cardíaca; Insuficiencia renal; Insuficiencia respiratoria; Isquemia; Knobloch síndrome ; Labio leporino; Leiomiomas; Leishmaniasis; Lepra; Lesión hepática inducida por medicamentos; Lesión renal aguda; Leucemia; Leucemia linfoblástica; Leucoencefalopatías; Leucopenia; Leucostasis; Linfangioleiomiomatosis; Linfoma; Linfoma de Burkitt; Linfoma de no-Hodgkin; Linfoma periférico de células T; Lipidosis; Lipodistrofia; Liposarcoma; Liposarcoma Retroperitoneal; Listeriosis; Litiasis; Lupus eritematoso; Macrocefalia; Malaria; Meduloblastoma; Melanoma; Meningioma; Meningitis; Mesotelioma; Metástasis linfática; Miastenia gravis; Miocarditis; Miopatías mitocondriales; Miositis; Mucositis; Muerte fetal; Narcolepsia; Náuseas; Necrosis; Nefritis; Nefrosis; Neoplasia intraepitelial prostática; Neoplasias colorrectales; Neoplasias cutáneas; Neoplasias de colon; Neoplasias de estómago; Neoplasias de mama; Neoplasias de mama ; Neoplasias del aparato digestivo; Neoplasias del cuello uterino; Neoplasias esofágicas; Neoplasias hematológicas; Neoplasias hepáticas; Neoplasias hipofaríngeas; Neoplasias intestinales ; Neoplasias lengua; Neoplasias nasales; Neoplasias rectales; Neoplasias renales; Neoplasias urogenitales; Neoplasias urológicas; Neumonía; Neumotórax; Neuralgia; Neuritis; Neuroblastoma; Neuromielitis óptica; Neutropenia; Obesidad; Oligodendroglioma; Oligospermia; Oliguria; Osteoartritis; Osteocondrodisplasias; Osteoporosis; Osteosarcoma; Paladar hendido; Pancitopenia; Pancreatitis; Parálisis; Paraplejía; Paresia; Parestesia; Paro cardíaco; Pericarditis; Peritonitis ; Policitemia; Polimiositis; Polineuropatías; Poliomielitis; Pólipos intestinales; Poliuria; Porfiria cutánea tarda; Porfirias; Prostatitis; Proteinuria; Prurito; Pseudohipoadosteronismo; Pseudohipoparatiroidismo; Psoriasis; Queratosis; Rabdomyosarcoma; Retinitis pigmentosa; Retinoblastoma; Rinitis; Sarcoidosis; Sarcoma; Sarcoma de Ewing; Sepsis; SIDA; Síndrome de abstinencia; Síndrome de Barter; Síndrome de Down; Síndrome de Gitelman; Síndrome de Liddle; Síndrome de Li-Fraumeni; Síndrome de Netherton; Síndrome de neurotoxicidad; Síndrome de piernas inquietas; Síndrome del intestino irritable; Síndrome hepatorenal; Síndrome linfoproliferativo autoinmune; Síndrome metabólico; Síndrome urémico hemolítico; Síndrome urémico hemolítico atípico; Síndromes mielodisplásicos; Sinusitis; Taquicardia; Tinnitus; Toxicidad de Drogas; Trastorno antisocial de la personalidad; Trastorno bipolar; Trastorno depresivo; Trastorno por déficit de atención con hiperactividad; Trastornos auditivos; Trastornos cerebrovasculares; Trastornos de ansiedad; Trastornos de coagulación sanguínea; Trastornos de la memoria; Trastornos del gusto; Trastornos del metabolismo del hierro; Trastornos del movimiento; Trastornos del sueño; Trastornos hemorrágicos; Trastornos linfoproliferativos; Trastornos mentales; Trastornos psicóticos; Trastornos puerperales; Trastornos somatosensoriales; Trombosis; Trombosis coronaria; Trombosis venosa; Tuberculosis; Tumor de células de Leydig; Tumor de Ehrlich; Tumor de Wilms; Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas; Tumor filoides; Tumores bucales; Tumores de cabeza y cuello; Tumores de endometrio; Tumores de la glándula suprarrenal; Tumores de la médula ósea; Tumores de las glándulas salivales; Tumores de partes blandas; Tumores de pene; Tumores de pulmón; Tumores de tiroides; Tumores de vejiga urinaria; Tumores de vesícula biliar; Tumores del conducto biliar; Tumores del timo; Tumores hipofisarios; Tumores menígeos; Tumores nasofaríngeos; Tumores neuroectodérmicos; Tumores neuroendocrinos; Tumores óseos; Tumores ováricos; Tumores pancreáticos ; Tumores peritoneales; Tumores pleurales; Tumores prostáticos; Tumores testiculares; Tumores uterinos; Tumores vaginales; Úlcera; Úlcera de estómago; Úlcera duodenal; Úlcera péptica; Úlceras de piel; Urticaria; Vasoespasmo coronario; Vitiligo; Vómitos

Farmacogenómica de los agentes transportadores SLC

SÍMBOLO	NOMBRE	Locus	SNPs relevantes	Compuestos químicos/farmacológicos relacionados	Enfermedades relacionadas
SLC23A2	Solute carrier family 23 (nucleobase transporters), member 2	20p13	rs1110277 rs1279386 rs1279683 rs1629176 rs1715364 rs1776948 rs2298173 rs2681116 rs6116566 rs6116568 rs6133175 rs6139591 rs8126036 rs12479919 rs14147458	17-beta-Estradiol; Ácido 6-deoxi-6-bromoascórbico; Ácido ascórbico; Ácido hipocloroso; Ácido pirinixico; Ácido taurocólico; Ácido ursodesoxicólico; Ácido Zoledrónico; Ambrisentan; Bilirrubina; Calcio; Carbamazepina; Citocolasina B; Cloruro de amonio; Cortisol; Dicitrato de bismuto; Diclofenaco; Etilnil estradiol; Foscarnet; Fosfatos; Genisteína; Glucosamina; Hidrocortisona; Indometacina; Levetiracetam; Morfina; Nifedipina; Ozono; Pantogab; Paracetamol; Progesterona; Propiconazol; Quercetina; Sulfato de níquel; Sulfipirazona; Tetraclorodibenzodioxina; Tetracloruro de carbono; Tolueno; Tunicamicina; Zinc l-carboxilato de pirrolidona; Zymosan	Aborto espontáneo; Acatisia inducida por medicamentos; Accidente cerebrovascular; acidosis; acné; Adenocarcinoma; Adenoma; Afasia; agranulocitosis; Albuminuria; Alcalosis; Alcoholismo; Alopecia; Alucinaciones; Amenorrea; Amnesia; Anemia; Anemia aplásica; Anemia hemolítica; Anemia hemolítica autoinmune; Anemia macrocítica; Anemia megaloblástica; Anemia sideroblástica; Aneuploidia; Angina de pecho; Angioedema; Anomalías anorrectales; Anomalías inducida por drogas; Anorexia; Anormalidades urogenitales; Anuria; Apnea; apraxias; Arritmia; Arteriosclerosis; Artralgia; Artritis; Artritis psoriásica; Artritis reumatoide juvenil; Ascitis; Asma; Astenia; Ataxia; Ataxia cerebelosa; Aterosclerosis; Azotemia; Bradicardia; Calcinosis; Cálculos biliares; Cálculos ureterales; Candidiasis; Carcinoma; Carcinoma lobular; Carcinoma de células escamosas; Carcinoma de células renales; Carcinoma ductal pancreático; Carcinoma endometriode; Carcinoma hepatocelular; Carcinoma medular; Catalepsia; Catarata; Catatonía; Cefalea en racimos; Ceguera; Cirrosis hepática; Cistitis; Colangiocarcinoma; Colangitis; Colectistitis; Colectistolitiasis; Colelitiasis; Colestasis; Colestasis intrahepática; Colestasis intrahepática familiar progresiva 1; Cólico renal; Colitis; Coma; Condrocálcinosis; Convulsiones; Defectos del tubo neural; Deficiencia de ácido ascórbico; Deficiencia de la hormona adrenocorticotropa; Demencia; Dermatitis; Dermatomiositis; Diabetes insípida; Diabetes mellitus; Diarrea ; Diplopia; Discinesia; Disfunción eréctil; Disfunción sexual; Disgeusia; Dislipidemias; Dismenorrea; Disnea; Disomnias; Dispepsia; Disquinesia biliar; Dolor; Dolor abdominal; Dolor de cabeza; Dolor torácico; Eczema; Edema; Encefalitis; Encefalomielitiasis aguda diseminada; Encefalomielitiasis autoinmune; Encefalopatía hepática; Encefalopatía hipertensiva; Endometriosis; Endotoxemia; Enfermedad coronaria; Enfermedad de Addison; Enfermedad de Alzheimer ; Enfermedad de Crohn; Enfermedad de Parkinson; Enfermedades autoinmunes ; Enfermedades bronquiales; Enfermedades cardiovasculares; Enfermedades cerebrales; Enfermedades cutáneas; Enfermedades de la glándula suprarrenal; Enfermedades de la médula ósea; Enfermedades de la Próstata; Enfermedades de la vejiga urinaria; Enfermedades de la vía biliar; Enfermedades de las vías biliares; Enfermedades de los ganglios basales; Enfermedades de mama; Enfermedades de vesícula biliar; Enfermedades del colon; Enfermedades del corazón; Enfermedades del hígado; Enfermedades del pene; Enfermedades del sistema inmune; Enfermedades del sistema linfático; Enfermedades del sistema nervioso; Enfermedades del sistema nervioso central; Enfermedades del tejido conectivo; Enfermedades del yeyuno; Enfermedades desmielinizantes; Enfermedades estomacales; Enfermedades gastrointestinales ; Enfermedades hematológicas; Enfermedades inflamatorias intestinales; Enfermedades intestinales; Enfermedades musculares; Enfermedades neurodegenerativas; Enfermedades oculares; Enfermedades óseas; Enfermedades pulmonares; Enfermedades renales; Enfermedades reumáticas; Enfermedades testiculares; Enfermedades urológicas; Enfermedades vaginales; Enteritis; Enterocolitis necrosante; Envenenamiento por cadmio; Envenenamiento por tetracloruro de carbono; Eosinofilia; Epilepsia; Eritema; Eritromelalgia; Escorbuto; Esotropía; Esquizofrenia; Estreñimiento; Fatiga; Fibrilación auricular; Fibrosarcoma; Fibrosis; Fibrosis quística; Fiebre; Flebitis; Foliculitis; Gastritis; Glioblastoma; Glioma; Hemeruloesclerosis; Glomerulonefritis; Glucosuria; Gota; Granuloma; Gripe; Hemiplejía; Hemorragia cerebral; Hemorragia uterina; Hemorragias intracraneales; Hepatitis; Hepatitis autoinmune; Herpes genital; Herpes labial; Hígado graso; Hiperalgias; Hiperamilasemia; Hiperamonemia; Hiperbilirrubinemia; Hipercalemia; Hipercalcemia; Hipercalemia; Hipercalesia; Hipercolesterolemia; Hiperemia; Hiperestesia; Hiperfunción corticosuprarrenal; Hiper glucemia; Hiperhomocisteinemia; Hiperlipidemias; Hipermatremia; Hiperoxaluria; Hiperparatiroidismo; Hiperplasia gingival; Hiperplasia Prostática; Hiperprolactinemia; Hipertensión; Hipertensión intracraneal; Hipertensión ocular; Hipertiroidismo; Hipertigliceridemia; Hipoalbuminemia; Hipoaldosteronismo; Hipocalcemia; Hipocinesia; Hipoestesia; Hipofosfatemia; Hipoglicemia; Hiponatremia; Hipopituitarismo; Hipopotasemia; Hipospadias; Hipotensión; Hirsutismo; Ictericia; ileitis; Incontinencia urinaria; Infarto; Infartos de tronco encefálico; Infecciones bacterianas; Infecciones de virus Coxsackie; Infecciones por citomegalovirus; Infecciones por coronavirus; Inflamación; Insuficiencia cardíaca; Insuficiencia hepática; Insuficiencia hepática; Insuficiencia renal; Insuficiencia renal aguda; Insuficiencia renal crónica; Insuficiencia renal crónica; Insuficiencia suprarrenal; Isquemia cerebral; Isquemia cerebral; Labio leporino; Leiomioma; Leiomiomas; Leishmaniasis ; Lesión hepática crónica inducida por medicamentos; Lesión pulmonar aguda; Leucemia; Leucemia linfocítica crónica; Leucemia linfóide; Leucemia mielóide; Leucemia mielóide aguda; Leucemia-linfoma de células T adultas; Leucocitosis; Leucoencefalopatías; Leucopenia; Linfoma; Linfoma de Burkitt; Linfoma folicular; Linfoma no-Hodgkin; Linfopenia; Lupus eritematoso y sistémico; Malaria; Mareos; Melanoma; Meningitis; Mesotelioma; Metrorragia; Mieloma múltiple; Miocardiopatía; Miosis; Mucositis; Muerte fetal; Mutismo acinético; Narcolepsia; Náuseas; Necrólisis epidérmica; Necrosis; Nefritis; Nefropatías diabéticas; Nefrosis; Neoplasia intraepitelial prostática; Neoplasias ; Neoplasias colorrectales; Neoplasias de cabeza y cuello; Neoplasias de vejiga urinaria; Neoplasias endometriales; Neoplasias esofágicas; Neoplasias renales; Neoplasias uterinas; Neoplasias vaginales; Neuralgia; Neuralgia del trigémino; Neuralgia facial; Neuralgia postherpética; Neurastenia; Neuritis; Neuroblastoma; Neuropatías diabéticas; Neuropatías periféricas; Obesidad; Oligospermia; Oliguria; Osteoartritis; Osteolisis; Osteomalacia; Osteomielitis; Osteonecrosis; Osteoporosis; Paladar hendido; Pancreatitis; Papiloma; Paraparesia; Paresia; Parestesia; Parkinson trastornos; Parto prematuro; Parto prematuro; Pericarditis; Periodontitis; Polineuropatías; Pólipos intestinales; Poliuria; Porfiria; Prostatitis; Proteinuria; Prurito; Pseudohipoaldosteronismo; Pseudolinfoma; Psicosis inducida por sustancias; Rabdomiolisis; Rabdomiosarcoma; Resfriado común; Retinitis por citomegalovirus; Sarcoma Ewing; Sensibilidad química múltiple; SIDA; Síndrome de abstinencia de sustancias; Síndrome de abstinencia neonatal; Síndrome de Bartter; Síndrome de Cushing; Síndrome de Dravet; Síndrome de neurotoxicidad; Síndrome de Tourette; Síndrome torácico agudo; Síndromes paraneoplásicos; Sobredosis; Taquicardia; Torsades de pointes; Tos; Toxicidad de drogas; Trastorno autista; Trastorno bipolar; Trastorno de pánico; Trastorno depresivo; Trastorno por déficit de atención con hiperactividad; Trastornos cerebrovasculares; Trastornos de ansiedad; Trastornos de coagulación sanguínea; Trastornos de conciencia; Trastornos de la alimentación; Trastornos de la marcha; Trastornos de la visión; Trastornos de personalidad ; Trastornos del gusto; Trastornos del movimiento; Trastornos del olfato; Trastornos paranoides; Trastornos psicóticos; Trombosis; Tumor de células de Leydig; Tumor de Wilms; Tumores bucales; Tumores cerebrales; Tumores de colon; Tumores de estómago; Tumores de las glándulas salivales; Tumores de mama; Tumores de pulmón; Tumores de vesícula biliar; Tumores del oído; Tumores del páncreas; Tumores del sistema nervioso central; Tumores hepáticos ; Tumores hipofisarios; Tumores intestinales ; Tumores mamarios; Tumores óseos; Tumores ováricos; Tumores prostáticos; Tumores testiculares; Tumores ureterales; Tumores urológicos; Úlcera; Úlcera de estómago; Úlcera duodenal; Úlcera péptica; Úlceras pépticas; Uremia; Urticaria; Uveítis; Vómitos; Xantomatosis

SÍMBOLO	NOMBRE	Locus	SNPs relevantes	Compuestos químicos/farmacológicos relacionados	Enfermedades relacionadas
SLC28A1	Solute carrier family 28 (sodium-coupled nucleoside transporter), member 1	15q25-q26	rs2290271 rs2305364	Azacitidina; Decitabina; Gemcitabina; Ribavirina; Sodio	Carcinoma de células escamosas; Infertilidad masculina; Leucemia; Leucemia mieloide; Leucemia mieloide aguda; Leucemia mielomonocítica crónica; Leucemia mielomonocítica juvenil; Linfoma; Melanoma; Mielofibrosis primaria; Mieloma múltiple; Neoplasias de cabeza y cuello; Neoplasias de colon; Neoplasias de ovario; Neoplasias de pulmón; Neoplasias de tiroides; Neoplasias uveales; Rabdomiosarcoma; Síndromes mielodisplásicos; Tumores colorrectales; Tumores de estómago; Tumores de la vejiga urinaria; Tumores de las glándulas endocrinas; Tumores de mama; Tumores pancreáticos; Tumores prostáticos
SLC28A2	Solute carrier family 28 (sodium-coupled nucleoside transporter), member 2	15q15	rs1060896 rs2413775 Glu385Lys Phe355Ser	Ácido clofibrato; Ácido pirinixico; Azatioprina; Cumarina; Didanosina; Dietilnitrosamina; Etilnil estradiol; Folicacid; Gemcitabina; Guanosina; Inosina; Mercaptopurina; Paclitaxel; Paraquat; Ribavirina; Tioguanina; Tolueno; Tunicamicina; Uridina	Acné; Adenocarcinoma; Adenoma; Arteriosclerosis; Artritis; Carcinoma; Carcinoma hepatocelular; Cirrosis hepática; Colestasis; Degeneración nerviosa; Diabetes mellitus (tipo 2); Encefalomielititis autoinmune; Enfermedad de Parkinson; Enfermedad inflamatoria intestinal; Enfermedades del hígado; Espermatocele; Glositis; Hígado graso; Infertilidad femenina; Infertilidad masculina; Insuficiencia venosa; Leucemia linfoblástica; Linfoma; Linfoma no-Hodgkin; Liposarcoma; Melanoma; Mieloma múltiple; Neoplasias de estómago; Neoplasias de hígado; Neoplasias esofágicas; Neumonía; Prurito; Tauopatía; Trastorno de pánico; Trastornos de coagulación de la sangre; Trombofilia; Trombosis; Trombosis venosa; Tumores colorrectales; Tumores de mama; Tumores hepáticos; Tumores ováricos; Tumores prostáticos; Tumores uterinos

Conclusiones

En este artículo se ha puesto de manifiesto que la función de los SLCs es fundamental para el mantenimiento de la salud del organismo. Los fallos en estos genes provocan la aparición de algunas enfermedades y aumentan la susceptibilidad a padecer otras. Además, estas disfunciones están ligadas a problemas en la absorción y/o eliminación de multitud de fármacos utilizados en el tratamiento de una amplia gama de patologías. Por otra parte, el que algunas sustancias actúen como inhibidores o inductores, modulando la función de estos transportadores, y provocando interacciones fármaco-fármaco no siempre deseadas, añade complejidad en el caso de las terapias combinadas. Esto es especialmente relevante en las terapias anticancerígenas y antivirales, lo que hace que el análisis genético de estos genes sea muy importante para minimizar los efectos secundarios y maximizar el éxito de estas terapias. ■



Iván Tellado

diagnosticodigital@euroespes.com

Referencias Bibliográficas:

- Abdel-Haleem AM, El-Zeiry MI, Mahran LG et al. Expression of RFC/SLC19A1 is associated with tumor type in bladder cancer patients. *PLoS One* 2011; 6:21820.
- Adjei AA, Salavaggione OE, Mandrekar SJ et al. Correlation between polymorphisms of the reduced folate carrier gene (SLC19A1) and survival after pemetrexed-based therapy in non-small cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group-based exploratory study. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1346-53.
- Bachmakov I, Glaeser H, Endress B, Mörl F, König J, Fromm MF. Interaction of beta-blockers with the renal uptake transporter OCT2. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:1080-3.
- Bae WK, Lee J, Park JW et al. Decreased Expression of Na/K-ATPase, NHE3, NBC1, AQP1 and OAT in Gentamicin-induced Nephropathy. *Korean J Physiol Pharmacol* 2008; 12:331-6.
- Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. OCT1 polymorphism is associated with response and survival time in anti-Parkinsonian drug users. *Neurogenetics* 2011; 12:79-82.
- Bhulia YD, Hung SW, Patel B, Lovin D, Govindarajan R. CNT1 expression influences proliferation and chemosensitivity in drug-resistant pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2011; 71:1825-35.
- Bleasby K, Hall LA, Perry JL, Mohrenweiser HW, Pritchard JB. Functional consequences of single nucleotide polymorphisms in the human organic anion transporter hOAT1 (SLC22A6). *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314:923-31.
- Bray J, Sludden J, Griffin MJ et al. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *Br J Cancer* 2010; 102:1003-9.
- Cacabelos R (Ed). *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. EuroEspes Publishing, Corunna, 2012.
- Clarke TK, Dempster E, Docherty SJ et al. Multiple polymorphisms in genes of the adrenergic stress system confer vulnerability to alcohol abuse. *Addict Biol* 2012; 17:202-8. doi: 10.1111/j.1369-1600.2010.00263.x.
- Glaudemans B, Yntema HG, San-Cristobal P et al. Novel NCC mutants and functional analysis in a new cohort of patients with Gitelman syndrome. *Eur J Hum Genet* 2012; 20:263-70. doi: 10.1038/ejhg.2011.189.
- Groop PH, Wessman M. Association of the SLC22A1, SLC22A2, and SLC22A3 genes encoding organic cation transporters with diabetic nephropathy and hypertension. *Ann Med* 2010; 42:296-304.
- Hamidovic A, Dlugos A, Palmer AA, de Wit H. Polymorphisms in dopamine transporter (SLC6A3) are associated with stimulant effects of D-amphetamine: an exploratory pharmacogenetic study using healthy volunteers. *Behav Genet* 2010; 40:255-61.
- Hediger MA, Romero MF, Peng JB, Rolfs A, Takanao H, Bruford EA. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflugers Arch* 2004; 447:465-8.
- Herman AI, Balogh KN. Polymorphisms of the serotonin transporter and receptor genes: susceptibility to substance abuse. *Subst Abuse Rehabil* 2012; 3:49-57.
- Hong X, Xing H, Yu Y et al. Genetic polymorphisms of the urea transporter gene are associated with antihypertensive response to nifedipine GITS. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2007; 29:3-10.

- Kim BN, Kim JW, Hong SB, Cho SC, Shin MS, Yoo HJ. Possible association of norepinephrine transporter -3081(A/T) polymorphism with methylphenidate response in attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* 2010; 6:57.
- Kurian MA, Zhen J, Cheng SY et al. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. *J Clin Invest* 2009; 119:1595-603. doi: 10.1172/JCI39060.
- Lal S, Wong ZW, Jada SR et al. Novel SLC22A16 polymorphisms and influence on doxorubicin pharmacokinetics in Asian breast cancer patients. *Pharmacogenomics* 2007; 8:567-75.
- Li X, Yang Y, Zhou F et al. SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms and tuberculosis susceptibility: updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6:15831.
- Malik S, Abel L, Tooker H et al. Alleles of the NRAMP1 gene are risk factors for pediatric tuberculosis disease. *PNAS* 2005; 102:12183-8.
- Molnar S, Mihanovi M, Grah M, Kezi S, Filakovi P, Degmezi D. Comparative study on gene tags of the neurotransmission system in schizophrenic and suicidal subjects. *Coll Antropol* 2010; 34:1427-32.
- More SS, Li S, Yee SW et al. Organic cation transporters modulate the uptake and cytotoxicity of picoplatin, a third-generation platinum analogue. *Mol Cancer Ther* 2010; 9:1058-69.
- Noble CL, Abbas AR, Lees CW et al. Characterization of intestinal gene expression profiles in Crohn's disease by genome-wide microarray analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:1717-28.
- Oelkers P, Kirby LC, Heubi JE, Dawson PA. Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene (SLC10A2). *J Clin Invest* 1997; 99:1880-7.
- Ogihara T, Kano T, Wagatsuma T et al. Oseltamivir (tamiflu) is a substrate of peptide transporter 1. *Drug Metab Dispos* 2009; 37:1676-81.
- Omkvist DH, Brodin B, Nielsen CU. Ibuprofen is a non-competitive inhibitor of the peptide transporter hPEPT1 (SLC15A1): possible interactions between hPEPT1 substrates and ibuprofen. *Br J Pharmacol* 2010; 161:1793-805.
- Owen SA, Hider SL, Martin P, Bruce IN, Barton A, Thomson W. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics J* 2012. doi: 10.1038/tpj.2012.7.
- Park JY, Helm JF, Zheng W et al. Silencing of the candidate tumor suppressor gene solute carrier family 5 member 8 (SLC5A8) in human pancreatic cancer. *Pancreas* 2008; 36:32-9.
- Pochini L, Scalise M, Galluccio M, Pani G, Siminovitsh KA, Indiveri C. The human OCTN1 (SLC22A4) reconstituted in liposomes catalyzes acetylcholine transport which is defective in the mutant L503F associated to the Crohn's disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1818:559-65.
- Quaak M, van Schayck CP, Postma DS, Wagena EJ, van Schooten FJ. Genetic variants in the serotonin transporter influence the efficacy of bupropion and nortriptyline in smoking cessation. *Addiction* 2012; 107:178-87.
- Santiago JL, Martínez A, de la Calle H et al. Evidence for the association of the SLC22A4 and SLC22A5 genes with type 1 diabetes: a case control study. *BMC Med Genet* 3; 7:54.
- Song IS, Lee do Y, Shin MH et al. Pharmacogenetics Meets Metabolomics: Discovery of Tryptophan as a New Endogenous OCT2 Substrate Related to Metformin Disposition. *PLoS One* 2012; 7:36637.
- Song J, Song DH, Jhung K, Cheon KA. Norepinephrine transporter gene (SLC6A2) is involved with methylphenidate response in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26:107-13.
- Urban TJ, Brown C, Castro RA et al. Effects of genetic variation in the novel organic cation transporter, OCTN1, on the renal clearance of gabapentin. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:416-21.
- Veenstra-VanderWeele J, Muller CL, Iwamoto H et al. Autism gene variant causes hyperserotonemia, serotonin receptor hypersensitivity, social impairment and repetitive behavior. *PNAS* 2012; 109:5469-74.
- Ward LS, Santarosa PL, Granja F, da Assumpção LV, Savoldi M, Goldman GH. Low expression of sodium iodide symporter identifies aggressive thyroid tumors. *Cancer Lett* 2003; 200:85-91.
- Wright ME, Andreotti G, Lissowska J et al. Genetic variation in sodium-dependent ascorbic acid transporters and risk of gastric cancer in Poland. *Eur J Cancer* 2009; 45:1824-30.
- Zanon-Moreno V, Ciancotti-Olivares L, Asencio J et al. Association between a SLC23A2 gene variation, plasma vitamin C levels, and risk of glaucoma in a Mediterranean population. *Mol Vis* 2011; 17:2997-3004.
- Zha Q, Wang Y, Fan Y, Zhu MY. Dexamethasone-induced up-regulation of the human norepinephrine transporter involves the glucocorticoid receptor and increased binding of C/EBP- to the proximal promoter of norepinephrine transporter. *J Neurochem* 2011; 119:654-63.
- Zhang J, Zhou W. Ameliorative effects of SLC22A2 gene polymorphism 808 G/T and cimetidine on cisplatin-induced nephrotoxicity in Chinese cancer patients. *Food Chem Toxicol* 2012; 50:2289-93.
- Zollner G, Wagner M, Fickert P et al. Hepatobiliary transporter expression in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25:367-79.

Páginas Web:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
<http://www.pharmgkb.org/gene>
<http://www.europharmagenics.com>
<http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr>
<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene>
<http://www.wgpgx.com>



Nuevas dianas terapéuticas en la lucha contra el cáncer

Valter R.M. Lombardi* y Ramón Cacabelos**

*Departamento de Biotecnología de la Salud, Euroespes Biotecnología, Bergondo, A Coruña

**Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica, Centro de Investigación Biomédica Euroespes, Bergondo, A Coruña

Los principales avances en el tratamiento del cáncer se han logrado con la implantación de la quimioterapia, tal y como la conocemos hoy. Esta estrategia terapéutica se inició con el descubrimiento de la actividad antitumoral de los agentes alquilantes y de ciertas hormonas, y la aparición de antimetabolitos del ADN. Muchos compuestos con actividad antitumoral están presentes en la naturaleza, y muchos de sus derivados son producidos por microorganismos. Sin embargo, debido a la toxicidad de los fármacos

y a la resistencia a múltiples agentes quimioterapéuticos, la búsqueda de nuevos fármacos y/o compuestos naturales todavía representa un objetivo principal de la terapia del cáncer. El crecimiento incontrolado de las células tumorales puede ser debido en parte a la capacidad de las células transformadas para producir una variedad de factores de crecimiento polipeptídico que están implicados en la autoestimulación del crecimiento de estas células. Las células tumorales humanas producen y secretan factores ➤

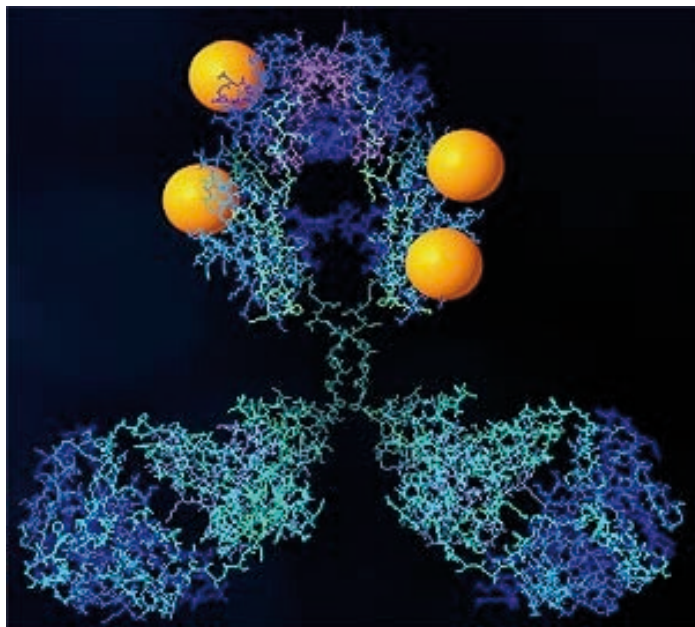
de crecimiento. La presencia de receptores de factores de crecimiento define una enfermedad biológicamente más agresiva en varios tipos de cáncer. En el presente trabajo se resumen los conocimientos sobre la heterogeneidad de las



Muchos compuestos con actividad antitumoral están presentes en la naturaleza, y muchos de sus derivados son producidos por microorganismos

células tumorales, basados en el ciclo celular, la diferenciación celular, la distribución de tejidos y órganos, así como sobre la influencia de una variedad de factores reguladores del crecimiento que pueden participar activamente en una cascada de señales intracelulares y eventos que permiten a las células tumorales escapar de la regulación normal del crecimiento mediante la síntesis de factores de crecimiento que, a su vez, estimulan la auto-activación a través de un mecanismo “autocrino”.

Figura 1. Anticuerpos monoclonales conjugados a Taxanos. La quimioterapia del cáncer actual se basa en la premisa de que las células tumorales que proliferan rápidamente son más propensas a morir con fármacos citotóxicos. Desafortunadamente, la diferencia en la actividad de los fármacos actuales contra los tejidos tumorales en comparación con los tejidos sanos es relativamente pequeña. La cantidad de un fármaco necesaria para lograr el nivel clínicamente eficaz de muerte celular a menudo causa daño grave a las células no malignas en proliferación, tales como las células del tracto gastrointestinal y de la médula ósea, resultando en una variedad de efectos secundarios indeseables. Por lo tanto, es muy importante desarrollar nuevos agentes quimioterapéuticos con especificidad tumoral mejorada.



La terapia del cáncer: ¿dónde estamos?

Los principales avances en el tratamiento del cáncer se consiguieron con la quimioterapia, tal y como la conocemos hoy. En la década de 1970 y más tarde, los estudios clínicos con quimioterapia combinada produjeron importantes resultados que llevaron a la demostración de que la remisión completa de ciertos tumores podría ser inducida con fármacos contra el cáncer^{1,2,3}. Al mismo tiempo, los nuevos agentes, tales como los antibióticos de antraciclina⁴, los alcaloides de la Vinca⁵, los complejos de platino^{6,7,8,9} y los antagonistas de hormonas^{10,11}, proporcionaron poderosas herramientas adicionales. Los resultados obtenidos en la quimioterapia contra el cáncer también se deben en gran medida a los avances en los procedimientos de diagnóstico, al uso de tratamientos combinados y, al desarrollo de mejores criterios para el diseño del régimen y la evaluación de resultados. Como consecuencia de estos avances, ahora es posible conseguir una regresión completa del tumor en pacientes con diferentes tipos de cáncer y obtener una supervivencia sin enfermedad durante un periodo de 5 o más años en un porcentaje significativo de casos.

A pesar de estos avances, dificultades importantes quedan por superar hasta que los tratamientos terapéuticos del cáncer puedan ser generalmente exitosos en la curación definitiva de este gran complejo deterioro que representa la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados, después de las enfermedades cardiovasculares. En concreto, este es el caso de los comúnmente llamados “tumores sólidos”. Estas dificultades se pueden atribuir en su mayor parte a la falta de agentes que actúen de forma única y específicamente en tumores, o al menos tener una selectividad de acción antitumoral suficientemente marcada, y al fenómeno de la resistencia.

La combinación de estos dos factores limitantes son las razones principales del fracaso final; de hecho, incluso un nivel muy bajo de resistencia celular puede ser suficiente para dar lugar a la resistencia clínica porque no se puede superar mediante el aumento de la intensidad de dosis de drogas adecuadamente sin incurrir en toxicidad no aceptable. Durante las dos últimas décadas, nuevas perspectivas se han ido expandiendo en la lucha contra el cáncer con progresos en la comprensión de la biología molecular de la célula cancerosa, y de las interacciones entre el tumor y los mecanismos de regulación del huésped^{12,13}, responsables de las diferentes formas de resistencia. Aunque queda mucho por aprender en cada una de estas áreas, que sin duda tendrán un impacto en el tratamiento del cáncer, ya es posible identificar nuevas direcciones en la terapéutica del cáncer^{14,15,16,17,18,19,20} y utilizar con éxito los conocimientos adquiridos hasta el momento.

Nuevos enfoques en la terapéutica del cáncer

Los enfoques que se están realizando en la actualidad son esencialmente los siguientes (*Tabla 1*):

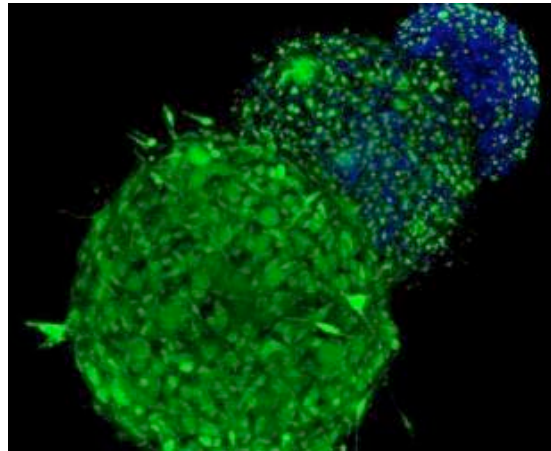
1) el desarrollo de agentes antitumorales altamente específicos o selectivos que afectan a dianas celulares (*Figura 1*); 2) el aumento de la eficacia antitumoral de los fármacos disponibles a través del diseño de mejores tratamientos, incluyendo tratamientos combinados basados en el conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos antitumorales y su toxicidad; 3) la modificación o la prevención de la resistencia a los medicamentos individuales o múltiples, ya sea natural o adquirida, a través de la alteración de la expresión del gen en cuestión y/o la modificación de los mecanismos bioquímicos implicados; 4) la inducción de alteraciones terapéuticamente rentables de las respuestas biológicas a los tumores mediante la administración de efectores solubles o celulares, o su bloqueo y/o modulación; 5) el desarrollo de modalidades de tratamiento combinado (*Figura 2*) con el objetivo de maximizar la acción antitumoral y tomar ventaja de las limitaciones ocasionadas por la toxicidad de los tratamientos combinados, y 6) el desarrollo de tratamientos adaptados a los pacientes individuales en base a una mejor evaluación de la capacidad de respuesta potencial del tumor y de las limitaciones relativas a la heterogeneidad de las poblaciones de células tumorales (*Figura 3*).

Un importante salto hacia adelante en el desarrollo de terapias curativas del cáncer, sin duda, se realizará a través del desarrollo de agentes que actúen únicamente sobre las células neoplásicas. Gracias a los avances logrados hasta la fecha con la aparición de agentes con una acción muy selectiva sobre las células neoplásicas, los esfuerzos hacia el desarrollo de agentes contra el cáncer parecen estar a punto de convertirse en una realidad terapéutica.

Basándonos en los avances principales que se realizan en la comprensión de la biología molecular de la célula neoplásica²⁸, nuevas oportunidades de éxito en esta dirección estarán disponibles en un futuro no muy lejano. La identificación de la base genética y molecular del control del crecimiento proporcionará nuevos medios para caracterizar las células neoplásicas.

El descubrimiento de oncogenes activados y/o mutados con posibles funciones únicas en la etiología y quizás en el mantenimiento de la neoplasia²⁹, el aumento de la comprensión de los mecanismos de control de la expresión génica, incluyendo la activación de genes, la amplificación y

Figura 2. Cultivo celular tridimensional de tumor de melanoma de células resistentes a los inhibidores de BRAF. La diferencia entre las células vivas no tratadas (verde) y las células muertas (azul) indica el éxito de una combinación de inhibidores de MEK y PI3Ki en el control del crecimiento de las células resistentes.



la supresión de otros productos de genes³⁰, tales como los resultados de Vogelstein, que asocian la inestabilidad genética y la pérdida de genes p53 con el pronóstico en cáncer de colon³¹, o las de Slamon, que asocian la amplificación del gen HER-2 con un mal pronóstico para el cáncer de mama³², representan sólo algunos de los avances que proporcionan una base novedosa para el desarrollo de agentes con actividad anticancerosa específica y también para el diseño de tratamientos agresivos realizados según las características genéticas propias de cada paciente. En efecto, la posibilidad de caracterizar los cánceres individuales en precisos términos genéticos, por ejemplo a través de metodologías desarrolladas a mediados de los años 1980, como la tecnología de reacción en cadena, debe facilitar la predicción de la respuesta del tumor individual a diferentes tratamientos. También parece razonable esperar que los agentes anticancerosos específicos que puedan ser desarrollados en el futuro, sean capaces de alterar la función del gen diana seleccionado para la intervención. La interferencia genética también podría llevarse a cabo en el nivel post-transcripcional, por ejemplo, a través de enfoques antisentido. Esta estrategia que afecta a la expresión de genes que codifican estructuras tales como los receptores del factor de crecimiento, puede visualizarse como uno de los numerosos enfoques que podrían ponerse en práctica. Obviamente, un diseño preciso de agentes que interfieren con la función de los genes específicos que tienen un papel único en la neoplasia y/o tal vez en la resistencia debe fundarse en la comprensión de los mecanismos moleculares que se espera que proporcionen informaciones inequívocas de los sitios de la deseada

Tabla 1. Estrategias en la terapéutica del cáncer^{21,22,23,24,25,26,27}

Desarrollar agentes que puedan afectar a los sitios de intervención recientemente descubiertos
Aumentar la eficacia antitumoral con los fármacos disponibles
<ul style="list-style-type: none">• Aumentar la intensidad de la dosis y proteger de la toxicidad• Aumento de la actividad antitumoral
Modificar y/o prevenir la resistencia
<ul style="list-style-type: none">• Afectar la expresión génica y/o de los mecanismos responsables
Alterar la respuesta biológica al tumor
<ul style="list-style-type: none">• Utilización/bloqueo de efectores solubles y celulares• Utilización de agentes moduladores sintéticos y/o naturales
Estrategias antitumorales de terapia génica
<ul style="list-style-type: none">• Gen supresor de tumor (p53)• Inhibición de oncogenes con oligonucleótidos antisentido• Ribozimas e inhibidoras cortos de ARN• Modulación de las reservas de citoquinas• Genes suicidas como la timidina quinasa viral y ganciclovir• Genes de apoptosis
Utilización clínica de interferencia (RNAi)
<ul style="list-style-type: none">• Optimización de las propiedades fisicoquímicas de escapar de las interacciones inmunes y estroma• Desafíos: barreras biológicas, toxicidades de RNAi, especificidad tisular, estudio de administración.
Desarrollo de virus oncolíticos
<ul style="list-style-type: none">• Lisis celular directa debida a la replicación viral• Citotoxicidad directa de la proteína viral
Sensibilización a la quimioterapia y la radioterapia
<ul style="list-style-type: none">• Expresión transgénica• Inducción de inmunidad antitumoral<ul style="list-style-type: none">• No específica (por ejemplo, TNF)• Específica (por ejemplo, la respuesta de CTL)
Combinar tratamientos sinérgicos en los tumores, con diferentes toxicidades
Adaptar los tratamientos basados en la capacidad de respuesta individual y heterogeneidad del tumor

intervención única y específica.

Cada vez es más posible diseñar nuevas estrategias dirigidas a aumentar la eficacia antitumoral de acceso a los medicamentos contra el cáncer. Como resultado de la experiencia adquirida durante los últimos 40 años, se ha hecho evidente



...tratamientos dirigidos al cáncer de los pacientes individuales...

que la intensidad de dosis es un elemento importante que influye en el potencial curativo de los medicamentos citotóxicos contra el cáncer³³. Las principales limitaciones encontradas en la maximización de la intensidad de dosis se han

relacionado con la toxicidad de la dosis de los agentes a nuestra disposición. Con el descubrimiento de citoquinas capaces de estimular la maduración de las células madre de médula ósea ha sido posible aumentar la intensidad de la dosis de medicamentos contra el cáncer con reducción de la toxicidad en la médula ósea a través de adecuados tratamientos combinados con determinadas citoquinas^{34,35,36}. Descubrir que la cardiotoxicidad ocasionada por la adriamicina puede reducirse considerablemente o, de hecho, puede ser evitada, a través de la administración del fármaco encapsulado en liposomas³⁷, sin pérdida de actividad antitumoral, ha conducido al desarrollo clínico actual de esta formulación³⁸, proporcionando una diferente estrategia y, al mismo tiempo, la posibilidad de aumentar la intensidad de dosis de un fármaco como consecuencia de la reducción selectiva de la toxicidad en un determinado órgano.

Otro enfoque para aumentar la eficacia antitumoral de los fármacos disponibles se ejemplifica mediante la aplicación del concepto de modulación metabólica en el diseño de combinaciones de 5-fluorouracilo (5-FU) con leucovorina^{39,40,41}.

Estos regímenes se basan en la observación de que en ciertas líneas celulares de cáncer, la administración de leucovorina conduce a aumentos de las reservas de folato, y que, a su vez, este aumento facilita la formación del complejo ternario entre folato reducido, timidilato sintetasa y 5-ácido fluorodeoxiuridílico, la formación de los cuales es un requisito previo para la acción antiproliferativa del 5-FU.

La validez de este enfoque ha sido repetidamente apoyada por los grandes aumentos en la incidencia de respuesta objetiva obtenida con la combinación en pacientes con cáncer colorrectal y en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Además del aumento de la eficacia de 5-FU más leucovorina contra los tumores diana, un cambio en el perfil de la toxicidad de la dosis se ha producido y puede también proporcionar nuevas posibilidades en el diseño de tratamientos combinados con otros fármacos.

Resistencia del tumor y regresión tumoral

En general se acepta que la aparición de resistencia a los fármacos individuales o múltiples es un obstáculo importante en la quimioterapia. A medida que más información se obtiene de los mecanismos de resistencia^{42,43,44,45}, se dispone de nuevas oportunidades para desarrollar tratamientos destinados a prevenir o superar la resistencia. La prevención puede conseguirse a través de una alteración de la función de genes específicos que codifican elementos determinantes de resistencia o mediante la prevención de la amplificación de los genes. La implementación real de este enfoque depende en cada caso de la identificación del gen diana y del conocimiento de los mecanismos de regulación de su función, que proporcionan sitios adecuados para la intervención. En el caso de la resistencia a múltiples fármacos (MDR), muchos genes han sido identificados y la función de su producto parcialmente dilucidado⁴⁶ y, de hecho, uno de los principales mecanismos de ciertos tipos de MDR depende de la función de la glucoproteína P170 (Pgp), una macromolécula transmembrana que es el producto del gen ABCB1⁴⁷ que funciona como una bomba ATP dependiente y es responsable de un aumento de permeabilidad de las drogas. Los mecanismos implicados en la resistencia a algún fármaco, como el metotrexato (MTX), también están siendo investigados. La información recientemente adquirida apunta a nuevos lugares de intervención a nivel genético y fenotípico que pueden ser explotadas^{48,49,50,51}.

En casos bien documentados, la regresión del tumor también se ha inducido mediante la administración de anticuerpos antitumorales específicos^{52,53,54,55,56,57}. La administración de agentes que inducen la modulación terapéuticamente ventajosa del sistema inmune es un componente intrínseco de este enfoque. Aunque en algunos casos los tratamientos antitumorales específicos no se pueden desarrollar únicamente frente a la función afectada (por ejemplo, antígeno asociado a tumor, receptor de citoquinas, etc), al ser estas compartidas por algunos tejidos normales, la selectividad de acción aparentemente es alcanzable. No obstante, también en este caso, estas funciones deben ser afectadas por los productos de un gen activado o mutado expresado únicamente en células cancerosas, y debería ser posible desarrollar tratamientos específicos de tumores a través de una modificación adecuada de la respuesta biológica.

Una acción antitumoral sinérgica en terapéutica puede conseguirse a través de la combinación de agentes que exhiben diferentes niveles de toxicidad. Este concepto ha sido la base de la quimioterapia combinada en donde se asume que los fármacos con diferentes toxicidades se pueden administrar en combinación con las do-

sis máximas toleradas. A medida que el campo de la terapéutica del cáncer ha crecido, se ha hecho evidente que la mejora de los resultados terapéuticos puede conseguirse a través de la combinación de las diferentes modalidades de tratamiento.

Mientras que la cirugía post-tratamiento farmacológico se ha estudiado durante mucho tiempo, este tipo de modalidad combinada también está siendo considerada para los tratamientos basados en la explotación de las respuestas biológicas. De hecho, estos tratamientos se cree que tienen posibilidades de éxito en la presencia de una carga tumoral relativamente pequeña, como se espera de una reducción quirúrgica. Es imperativo que se lleven a cabo estudios con un diseño combinado que utilice medicamentos con modificadores de respuesta biológica y con radioterapia. Por ejemplo, en sistemas de modelos tumorales experimentales se ha hecho evidente que la combinación de ciertas citoquinas, como el factor de necrosis tumoral o la interleuquina-2, con ciertos fármacos, tales como adriamicina, pueden producir sinergias importantes curativas^{58,59}. La utilidad potencial de la combinación de modificadores de respuesta biológica con agentes quimioterapéuticos en los regímenes adecuados es generalmente reconocida y merece atención inmediata.

La conveniencia de diseñar tratamientos dirigidos al cáncer de los pacientes individuales ha sido cada vez más evidente en los últimos años. En cuanto herramientas más refinadas estén disponibles para la caracterización del tumor, las heterogeneidades en la respuesta entre los pacientes con el mismo tipo histológico definido y la etapa del tumor podrán confrontarse con heterogeneidades en las características individuales de estos tumores. Estos pueden clasificarse genéticamente y/o bioquímicamente. Las oportunidades que ofrecen a este respecto los avances en la caracterización genética de los tumores se han mencionado anteriormente. La información sobre los mecanismos de acción

Figura 3. Respuesta in vitro a un determinado tratamiento antitumoral para definir la respuesta individual de cada paciente siguiendo las instrucciones de su propio código genético





Los receptores de baja regulación pueden servir como un mecanismo de atenuación

de los fármacos y de las interacciones del fármaco con las vías bioquímicas que caracterizan a la célula diana es esencial para el diseño de tratamientos “a la carta”. Un ejemplo útil es el resultado obtenido en los estudios de predic-

ción de la respuesta a arabinosilcitosina (AraC) en pacientes con leucemia mielocítica (LMA)⁶⁰. Basándose en los resultados de un gran número de investigaciones, se hizo evidente que los índices de respuesta potencial a AraC en las células leucémicas eran la formación de AraCTP y la duración de la retención de la reserva de AraCTP⁶¹. Se ha encontrado en diferentes estudios que los pacientes con LMA podían agruparse en grupos de alta y baja retención. Por encima de un nivel relativamente bajo de formación de AraCTP, la duración de la primera remisión completa estaba en correlación directa con la retención de AraCTP. Este es sólo un ejemplo de lo que indica la posibilidad de identificar los determinantes bioquímicos farmacológicos de acción de los fármacos que representan los índices predictivos o de respuesta. En el caso de AraC, la predicción basada en la retención de AraCTP era correcta para los pacientes recién

diagnosticados, pero no para los pacientes en recaída. Esto sugiere que un índice bioquímico de acción farmacológica puede ser válido solamente en condiciones particulares, y no sólo se restringe, como es de esperar, a un medicamento específico, sino también a una enfermedad específica, así como a una etapa específica de la progresión patogénica. Así, parece evidente que aún queda mucho por hacer. Hay que esperar que diferentes baterías de pruebas bioquímicas puedan desarrollarse para cada fármaco y para cada etapa de la enfermedad, y que puedan ser usadas en conjunción con los ensayos biológicos de la respuesta celular y en la formulación de predicciones de la respuesta en la que basar el diseño de tratamientos adaptados al paciente individual. La viabilidad de este enfoque se ha observado en el caso de AraC, como se acaba de mencionar.

Intrínseco a cada uno de los enfoques mencionados brevemente en estos comentarios es el problema básico de la heterogeneidad de las poblaciones de células tumorales⁶². Esta heterogeneidad puede observarse en las diferencias entre las características de las células del mismo tumor en el mismo paciente, diferencias que pueden reflejarse en la variabilidad de la respuesta a los diversos tratamientos.

Recientes experimentos realizados por nuestro grupo muestran que una línea celular humana de adenocarcinoma colorrectal (SW 480) obtenida de la “American Type Culture Collection” (ATCC) cultivada en diferentes condiciones presenta características diferentes de crecimiento (*Figura 4*). Las células SW 480 adherentes muestran una adhesión firme con muchas ramificaciones (*Figura 4A y 4D*); después de tripsinización, las células crecen en 3-4 días en medio libre de suero, como esferas flotantes de 100-200 micras de diámetro (*Figura 4B y 4E*). Las células SW 480 crecen como una monocapa adherente en suero libre de laminina mientras exhiben prolongaciones plasmáticas (*Figura 4C y 4F*). La tasa de proliferación varía entre las células, como se determina en el diagrama de la curva de crecimiento (*Figura 5*). Las células SW 480 adherentes, tanto en condiciones de medio completo y libre de suero, muestran una mayor tasa de proliferación que las células SW 480 esféricas, ya sea en un cultivo a corto plazo (un mes: A) o en un cultivo a largo plazo (tres meses: B) ($p < 0,05$).

De acuerdo con estos resultados, se puede pensar que las limitaciones físicas y geométricas de células que crecen en forma de esferas agregadas puede limitar la difusión de medios de cultivo, y el resultado es que pueden formarse gradientes de nutrientes, oxígeno, y factores de crecimiento dentro de las esferas, todos los cuales podrían actuar como factores determinantes en el proceso de la invasión tumoral.

Tabla 2. Familia de factores de crecimiento polipeptídicos y productos de los receptores

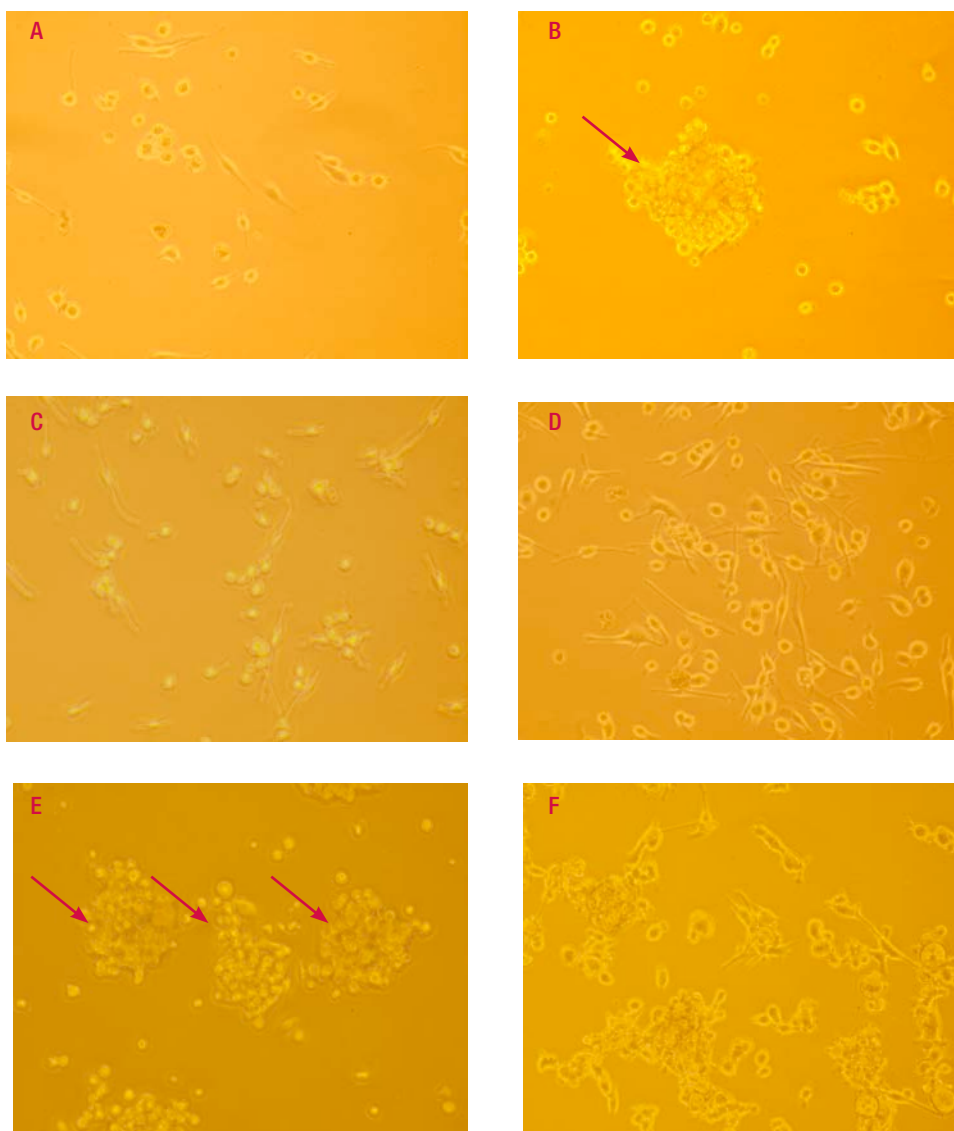
<p>Familias de Ligandos de EGF: EGF, TGF-α, Amphiregulina, Betacellulina, EGF-L6, Epiregulina, HBEGF, LRIG1, Neuregulina-1/NRG1, VVGF.</p> <p>Familias de Receptores de EGF: EGFR/HER1/ErbB1, HER2/ErbB2/CD340, HER3/ErbB3, HER4/ErbB4.</p>
<p>Familias de Ligandos de FGF: aFGF/FGF1, bFGF/FGF2, FGF5, FGF/KGF, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF16, FGF18, FGF21.</p> <p>Familias de Receptores de FGF: FGFR1/CD331, FGFR2/CD332, FGFR3/CD333, FGFR4/CD334, FGFR1L/FGFR5</p>
<p>Familias de Ligandos de PDGF: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D.</p> <p>Familias de Receptores de PDGF: PDGFRA/CD140a, PDGFRB/CD140b.</p>
<p>Familias de Ligandos de IGF: IGF-1/IGF-I, IGF-2/IGF-II</p> <p>Familias de Receptores de IGF: IGF1R/CD221, Receptor de Insulina /CD220</p>
<p>Familias de Ligandos de CSF: G-CSF/CSF3, GM-CSF/CSF2, M-CSF/CSF-1.</p> <p>Familias de Receptores de CSF: G-CSFR/CD114, GM-CSFR/CD116, M-CSFR/CSF1R/CD115.</p>
<p>Familias de Ligandos de TGF-beta: TGFβ-1, 2, &3.</p> <p>Familias de Receptores de TGF: ALK-1/ACVRL1, ALK-7, Cripto/TDGF1, Endogлина/CD105, TGFBR1/ALK-5, TGFBR2, TGFBR3</p>
<p>Otros factores de crecimiento: CCN4/WISP1, EG-VEGF/PK1, Erythropoietina/EPO, HGF, IL2/IL-2/Interleucina-2, Midkina, NOV/CCN3, PD-ECGF, SCF/C-kit ligando, Thrombopoietina/TPO, IL1F7/IL37/IL-1H4.</p>

La existencia de células tumorales heterogéneas necesita ser reconocida y se debe tratar de identificar la consiguiente variabilidad de aquellos parámetros que pueden ser críticos para la respuesta terapéutica. Dicha identificación puede ser necesaria para diseñar la combinación óptima de los agentes que afectan a la mayoría de las células tumorales diana en un paciente dado. Este objetivo aún está lejos de ser alcanzado, pero los primeros pasos para llegar a ello ya se están dando en diferentes áreas de investigación.

Importancia pronóstica y los factores de crecimiento en el cáncer

El crecimiento debe ser a la vez ordenado y controlado para el desarrollo y mantenimiento del organismo normal. *In vitro*, las células normales, no transformadas presentan “inhibición por contacto”. Este término fue introducido en 1954 por Abercrombie y Heaysman después de observar que las células no transformadas crecen rápidamente en cultivo escaso, pero

Figura 4. Células de adenocarcinoma colorrectal SW 480 cultivadas bajo tres diferentes condiciones de crecimiento después de un mes (A, B y C) y tres meses (D, E y F). A y D muestran un crecimiento adherente en medio convencional (L-15 de Leibovitz) más un 10% de suero (SW 480 AdhCM). B y E muestran una forma esférica de crecimiento no adherente en medio de cultivo L-15 libre de suero (SW 480 SphSF), y C y F muestran crecimiento adherente en las placas recubiertas con laminina en medio libre de suero (SW 480 AdhSF). Las flechas en las figuras 4B y 4E muestran un aumento de crecimiento de las células en forma esférica.



la división celular se detiene después de que las células se hacen confluentes⁶³. Las células transformadas por virus o por agentes químicos no presentan “inhibición de contacto” de la división celular. La regulación dependiente de la densidad de crecimiento se cree que es debida a la prevención de las sustancias mitogénicas necesarias para la célula diana. Lipton et al.⁶⁴ demostraron que el agotamiento de los factores de crecimiento esenciales presentes en el medio es responsable de la interrupción del crecimiento cuando las células confluyen. Los factores de crecimiento polipeptídicos son proteínas reguladoras que controlan la proliferación y la diferenciación. En las últimas cuatro décadas, diferentes factores se han descrito y purificado^{65,66,67,68,69,70}. Estos factores son polipéptidos macromoleculares naturales que controlan el crecimiento *in vitro* (Figura 6).

Los receptores del factor de crecimiento

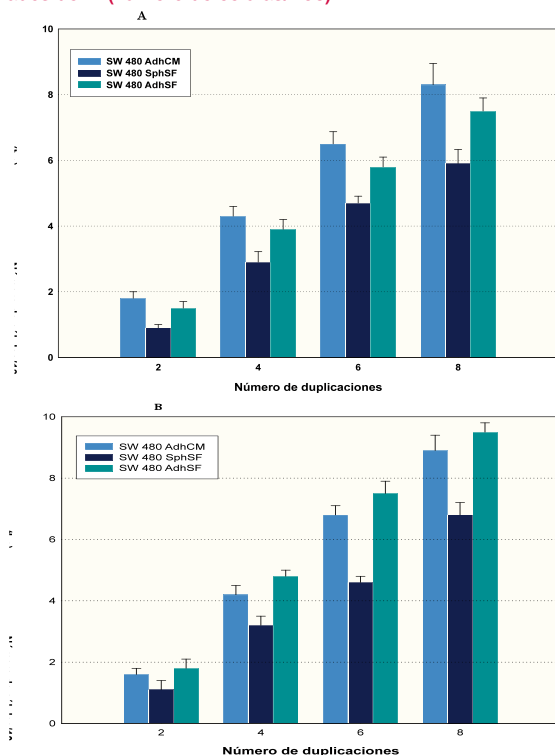
Las células tumorales sufren cambios en su fenotipo por los cuales adquieren las características anormales propias del cáncer: la pérdida de adhesividad, la capacidad de degradar el tejido circundante que permite a las células migrar, la inducción del crecimiento de nuevos vasos

sanguíneos y, finalmente, la adquisición de un potencial para formar nuevos tumores en sitios distantes y escapar a la destrucción por el sistema inmune. La causa del fallo de los tratamientos y de la muerte de los pacientes con cáncer es casi siempre la metástasis; y la capacidad de formar metástasis se basa en la adquisición de la capacidad invasiva por las células del tumor primario. La invasividad tumoral no es suficiente; para dar lugar a metástasis la célula necesita adquirir otras capacidades. El crecimiento tumoral requiere una vascularización o angiogénesis que consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes. En la progresión de la enfermedad intervienen muchos factores que actúan directamente favoreciendo este proceso (Figura 7). Sin la cercanía de los vasos sanguíneos, las células tumorales no sólo no pueden diseminarse, sino que mueren por deficiencia de nutrientes y oxígeno.

Los factores de crecimiento polipeptídicos se unen a receptores específicos de la superficie celular. Algunos de los receptores del factor de crecimiento que se han clonado y caracterizado se enumeran en la Tabla 2. La unión del ligando a su receptor específico inicia una miríada de eventos intracelulares tales como la hidrólisis de lípidos de inositol, el aumento en los niveles de calcio intracelular, el pH intracelular alterado, y finalmente la síntesis de ADN. Una característica común a todos los receptores mencionados es su capacidad para estimular la fosforilación de un residuo de tirosina en el propio receptor (autofosforilación), así como la fosforilación de residuos de tirosina en sustratos de proteínas exógenas^{71,72}. Esta actividad de tirosina quinasa es dependiente de la unión del ligando a su receptor específico. Además, esta actividad quinasa parece ser esencial para la inducción de la hidrólisis de fosfolípidos de membrana, inositol y otros factores de crecimiento a respuestas asociadas.

Factores de crecimiento peptídicos, tales como FEAG, se unen a sus receptores de membrana externa, que se agrupan e interiorizan. Ya se han identificado células que llevan un receptor de EGF mutante que no es objeto de “down-regulation”^{73,74}. Las células que portan el receptor de internalización-defectuoso diferían de las células que expresan receptores de tipo salvaje en su mayor sensibilidad a concentraciones bajas de ligando, aunque las constantes de disociación del receptor sean indistinguibles. La activación de la tirosina quinasa en la membrana plasmática es suficiente para la división celular. Así, los receptores de baja regulación pueden servir como un mecanismo de atenuación, sin que la transformación se produzca. En ausencia de este mecanismo de atenuación, bajas concentraciones de ligando darían lugar a la proliferación incontrolada es decir, la transformación neoplásica.

Figura 5. Curvas de crecimiento de las células de adenocarcinoma colorrectal SW 480 en las respectivas condiciones de cultivo después de un mes (A) y tres meses (B). El eje horizontal representa el número de pases celulares y el eje vertical representa los valores de \ln , que fueron derivados de \ln (número de células/106)



Dianas moleculares en enfermedades gastrointestinales, oncogenes e inhibidores del crecimiento

Muchas dianas moleculares que incluyen factores de transcripción, receptores, quinasas, citoquinas inflamatorias y otras enzimas han sido relacionadas con los cánceres gastrointestinales (Tabla 3). La elucidación de los mecanismos biológicos y las vías específicas utilizadas por las células tumorales tiene un potencial prometedor tanto a nivel quimiopreventivo como terapéutico para diversos tipos de cánceres, incluyendo leucemia, linfoma y cánceres de la región gastrointestinal, sistema genitourinario, mama, ovario, cabeza y cuello, pulmón y piel⁷⁵.

Los oncogenes son genes que cuando se activan pueden producir cáncer. La existencia de oncogenes se dedujo de estudios de transfección de ADN y el análisis de retrovirus de transformación. Estos virus han adquirido sus oncogenes mediante la incorporación de ADN celular de las células normales en el genoma viral. Estos oncogenes normales homólogos se llaman “proto-oncogenes”. En las células normales, estos genes existen en su estado normal y regulan los procesos fisiológicos tales como la proliferación y la diferenciación celular^{76,77,78}.

En la célula maligna, el oncogen es no-regulado o estructuralmente anormal. Los oncogenes pueden codificar proteínas transmembrana, asociadas a la membrana, citoplasmáticas, nucleares o secretadas. Por ejemplo, el oncogén “myc” es un oncogén nuclear, lo que indica que su producto de proteína se localiza en el núcleo, como son los oncogenes “c-fos” y “c-jun”. Algunos oncogenes codifican factores de crecimiento (c-sis → PDGF cadena B). Otros oncogenes codifican proteínas que son homólogas a los receptores de la superficie celular (HER-2/neu).

Tabla 3. Dianas moleculares asociadas a enfermedades que afectan al sistema gastrointestinal.

Cáncer oral y cáncer de la glándula submandibular:

COX-2, CYP1A1, CYP1B1, HSP70, IGFBP-5, MAPK / ERK, MMP-2/9, NF-kB, p38, ROS, uPA.

Fibrosis hepática:

A-SMA, CD11b, COL1 α 1, COX-2, CTGF, MCP-1, MF-kB, PER-2, PPAR, procolágeno tipo I, TGF- β , TIMPs, TLR-2, TLR-4, TNF.

Tumor de hígado:

ADFP, APOA1, AP-1, DUSP1, FST, HIF-1, HSPB1, IGFBP1, CFG, MMP-9, NF-kB, STAT3, VEGF.

Enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn:

Akt, CD14, COX-2, EpCAM, IL-1 β , IL-10, iNOS, IRF5, MAPK / ERK, MMP2, MyD88, NF-kB, NOD2, p38, PGE2, REG1A, STAT3, STAT4, TGF, TLR-2, TLR-4, TRPV-1, VCAM-1.

Tumor de esófago:

BCL2, GPX1, GSTT2B, MSH2, NF-kB, PGE2, RFC3, TGF, WRN.

Tumor gástrico:

AID, la caspasa-3, la ciclina D1, ciclina E, EZH2, IL-1ra, IL-11, MINT31, MSH2, MSH6, NF-kB, PAK1, P-gp, RON, RTKN, STAT3.

Tumor pancreático:

Akt, BIRC5, ATM/Chk1, CD44v6, CEACAM5, COX-2, CREM, CXCR1, CXCR2, EGFR, HO-1, IL-1 β , IL-13, KRT19, miR-21, miR-22, miR200, MLH1, MSH2, MSH6, MUC1, MUC16, NF-kB, Notch-1, PGE2, ROS, SP1, SP3, SP4, STAT3, survivina/BIRC5, WT1.

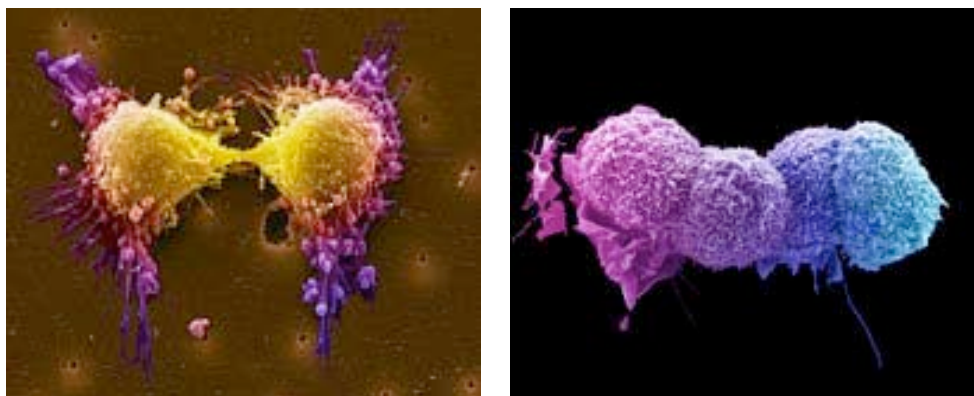
Tumor intestinal:

Akt / mTOR, Ca2 + / calmodulina, la COX-2, EGFR, ERCC1, FOXC2, HMGA1, IGF-1R, JNK, IL-8, MT1, NF-Hb, PGE2, TFAP2E, TYMS, Wnt / β -catenina.

Poliposis adenomatosa familiar:

APC, la COX-2, MLH1, MSH2, MSH6.

Figura 6. Los factores de crecimiento son otro importante grupo de mensajeros que inducen a las células a crecer y dividirse, o dejar de dividirse. Si hay demasiadas moléculas de factor de crecimiento, o si las células responden a ellos sin freno, las células pueden empezar a dividirse fuera de control, conduciendo al cáncer A: células en división normal. B: células en división sin control.



La importancia de los oncogenes en la patogénesis de tumores malignos humanos se ejemplifica mejor por la observación de que ciertos oncogenes se producen con una alta frecuencia en tumores malignos específicos. El "ras" está mutado en muchos cánceres de colon⁷⁹ y de páncreas⁸⁰. El "c-myc" está excesivamente activado en el linfoma de Burkitt, a veces como resultado de la reorganización de genes. "N-myc", que comparte homología de secuencia con "c-myc", se sobreexpresa en neuroblastomas. "L-myc", otro oncogén homólogo, se sobreexpresa en el carcinoma de células pequeñas del pulmón⁸¹. Un oncogén particular puede contribuir a la progresión a través de una etapa particular que resulta en la expresión del fenotipo maligno completo.

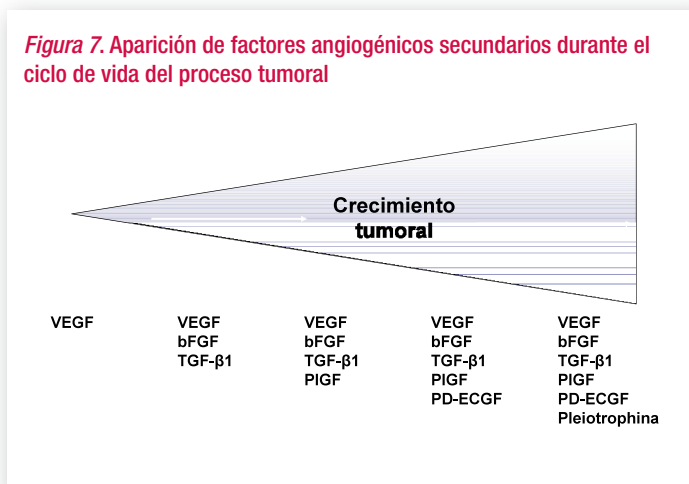
Un número de péptidos reguladores funcionan principalmente para inhibir el crecimiento ce-

lular y la división. Los interferones se unen a receptores de superficie celular e inhiben el crecimiento de células o previenen que las células quiescentes entren en el ciclo celular. El interferón puede bloquear el aumento de PDGF inducido en la expresión de productos génicos de c-myc y otros asociados con la entrada en el ciclo celular. Otra familia de péptidos inhibidores de crecimiento es el factor de crecimiento transformante β (TGF familia)⁸². En los mamíferos, hay al menos 3 genes TGF β que tienen un alto grado de homología. TGF β actúa uniéndose específicamente a receptores de alta afinidad de la superficie celular. TGF β es inhibidor de la mayoría de las células, incluyendo las de origen epitelial, hematopoyético, linfóide y endoteliales.

En conclusión, múltiples enfoques están ahora disponibles para el desarrollo de nuevos trata-

mientos contra el cáncer. Parece evidente que los grandes avances terapéuticos podrían ocurrir como resultado de los conocimientos adquiridos sobre la biología molecular del cáncer y de las interacciones entre las poblaciones de células cancerosas y poblaciones de células no cancerosas en un paciente individual. De hecho estos son tiempos emocionantes en oncología en cuanto están apareciendo cada vez más oportunidades terapéuticas impensables hasta hace muy poco tiempo.

Figura 7. Aparición de factores angiogénicos secundarios durante el ciclo de vida del proceso tumoral



Valter R.M. Lombardi
biotecnologia@ebiotec.com

Referencias Bibliográficas:

1. Wiernik PH, Serpick AA. A randomized clinical trial of daunorubicin and a combination of prednisone, vincristine, 6-mercaptopurine, and methotrexate in adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Res* 1972; 32:2023-2026.
2. Cohen SM, Greenspan EM, Weiner MJ, Kabakow B. Triple combination chemotherapy of disseminated melanoma. *Cancer* 1972; 29:1489-1495.
3. Lenhard RE Jr, Prentice RL, Owens AH Jr, Bakemeier R, Horton JH, Shnyder BI, Stolbach L, Berard CW, Carbone PP. Combination chemotherapy of the malignant lymphomas: a controlled clinical trial. *Cancer* 1976; 38:1052-1059.
4. Hertel PB, Tu D, Ejlertsen B, Jensen MB, Balslev E, Jiang S, O'Malley FP, Pritchard KI, Shepherd LE, Bartels A, Brünner N, Nielsen TO. TIMP-1 in combination with HER2 and TOP2A for prediction of benefit from adjuvant anthracyclines in high-risk breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132:225-234.
5. Aparicio LM, Pulido EG, Gallego GA. Vinflunine: a new vision that may translate into antiangiogenic and antimetastatic activity. *Anticancer Drugs* 2012; 23:1-11.
6. Alshehri A, Beale P, Yu JQ, Huq F. Synergism from Combination of Cisplatin and Multicentred Platins Coded as DH6Cl and TH1 in the Human Ovarian Tumour Models. *Med Chem* 2011; 7:593-598.
7. Bergamo A, Gaiddon C, Schellens JH, Beijnen JH, Sava G. Approaching tumour therapy beyond platinum drugs: status of the art and perspectives of ruthenium drug candidates. *J Inorg Biochem* 2012; 106:90-99.
8. Nakatake H, Ekimoto H, Aso M, Ogawa A, Yamaguchi A, Suemune H. Dialkyl bisphosphonate platinum(II) complex as a potential drug for metastatic bone tumor. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2011; 59:710-713.

DEFIÉNDASE del MAL

“**AntiGan**® es un nuevo complejo lipoproteico extraído de la especie *C. conger* con propiedades inmunopotenciadoras y reguladoras del crecimiento celular”



LA SALUD QUE VIENE DEL MAR


ebiotec

+34 902 103 726
www.ebiotec.com

9. Komeda S. Unique platinum-DNA interactions may lead to more effective platinum-based antitumor drugs. *Metallomics* 2011; 3:650-655
10. de Cremoux P. Hormone therapy and breast cancer. *Bull Cancer* 2011; 98:1311-1319.
11. Fosker C, Adlard JW, Shaaban A. Tailoring therapy for locally advanced breast cancer using molecular profiles: are we there yet? *Drugs* 2011; 71:1947-1955.
12. Del Campo AB, Carretero J, Aptsiauri N, Garrido F. Targeting HLA class I expression to increase tumor immunogenicity. *Tissue Antigens* 2012; 79:147-154.
13. Whiteside TL. Disarming suppressor cells to improve immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61:283-8
14. Thoppil RJ, Bishayee A. Terpenoids as potential chemopreventive and therapeutic agents in liver cancer. *World J Hepatol* 2011; 3:228-249.
15. Kamimura T, Miyamoto T, Harada M, Akashi K. Advances in therapies for acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci* 2011; 102:1929-1937.
16. Altman JK, Sassano A, Platanius LC. Targeting mTOR for the treatment of AML. New agents and new directions. *Oncotarget* 2011; 2:510-517
17. Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68:3033-3046.
18. Mitsiades CS, Davies FE, Laubach JP, Joshua D, San Miguel J, Anderson KC, Richardson PG. Future directions of next-generation novel therapies, combination approaches, and the development of personalized medicine in myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1916-1923.
19. Gardner GJ, Jewell EL. Current and future directions of clinical trials for ovarian cancer. *Cancer Control* 2011; 18:44-51.
20. Navada SC, Silverman LR. Therapeutic modalities for patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: current options and future directions. *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6:5-12.
21. Wang X, Baek SJ, Eling T. COX inhibitors directly alter gene expression: role in cancer prevention? *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30:641-657.
22. Zhou J, Ajsina KB, Himes BT, Strohhahn GW, Saltzman WM. Novel delivery strategies for glioblastoma. *Cancer J* 2012; 18:89-99.
23. Blasberg R, Piwnica-Worms D. Imaging: strategies, controversies, and opportunities. *Clin Cancer Res* 2012; 18:631-637.
24. Chabot S, Pelofy S, Paganin-Gioanni A, Teissie J, Golzio M. Electrotransfer of RNAi-based oligonucleotides for oncology. *Anticancer Res* 2011; 31:4083-4089.
25. Zhang S, Zhao Y, Zhi D, Zhang S. Non-viral vectors for the mediation of RNAi. *Bioorg Chem* 2012; 40:10-18.
26. Thorne SH. Next-generation oncolytic vaccinia vectors. *Methods Mol Biol* 2012; 797:205-215.
27. Wollmann G, Ozduman K, van den Pol AN. Oncolytic virus therapy for glioblastoma multiforme: concepts and candidates. *Cancer J* 2012; 18:69-81.
28. Rovnak J, Quackenbush SL. Walleye dermal sarcoma virus: molecular biology and oncogenesis. *Viruses* 2010; 2:1984-1999.
29. Baines AT, Xu D, Der CJ. Inhibition of Ras for cancer treatment: the search continues. *Future Med Chem* 2011; 3:1787-1808.
30. Willis RE. Human gene control by vital oncogenes: revisiting a theoretical model and its implications for targeted cancer therapy. *Int J Mol Sci* 2012; 13:316-335.
31. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10:789-799.
32. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-1283.
33. Keyes KA, Albella B, LoRusso PM, Bueren JA, Parchment RE. Cytotoxic chemotherapy regimens that increase dose per cycle (dose intensity) by extending daily dosing from 5 consecutive days to 28 consecutive days and beyond. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2474-2481.
34. Yang CS, Lopez CG, Rana TM. Discovery of nonsteroidal anti-inflammatory drug and anticancer drug enhancing reprogramming and induced pluripotent stem cell generation. *Stem Cells* 2011; 29:1528-36.
35. Alagkiozidis I, Facciabene A, Tsiatis M, Carpenito C, Benencia F, Adams S, Jonak Z, June CH, Powell DJ Jr, Coukos G. Time-dependent cytotoxic drugs selectively cooperate with IL-18 for cancer chemo-immunotherapy. *J Transl Med* 2011; 9:77.
36. Roos WP, Jöst E, Belohlavek C, Nagel G, Fritz G, Kaina B. Intrinsic anticancer drug resistance of malignant melanoma cells is abrogated by IFN- β and valproic acid. *Cancer Res* 2011; 71:4150-4160.
37. Alba E, Ruiz-Borrego M, Margelí M, Rodríguez-Lescure A, Sánchez-Rovira P, Ruiz A, Mel-Lorenzo JR, Ramos-Vázquez M, Ribelles N, Calvo E, Casado A, Márquez A, Vicente D, García-Sáenz JA, Martín M. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122:169-76
38. Abraham SA, Waterhouse DN, Mayer LD, Cullis PR, Madden TD, Bally MB. The liposomal formulation of doxorubicin. *Methods Enzymol* 2005; 391:71-97.
39. Weissinger F, Reymond M, Dumke K, Krüger M. Successful treatment of a patient with HER2-positive metastatic gastric cancer with third-line combination therapy with irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and trastuzumab (FOLFIRI-T). *Onkologie* 2011; 34:548-551.
40. Comella P, Massidda B, Natale D, Putzu C, Sandomenico C, Filippelli G, Palmeri S, Condemi G, Vessia G, Barberis G, Ionta MT, Tafuto S, Barbato E. Efficacy and tolerability of biweekly bevacizumab, irinotecan, folinic acid and fluorouracil intravenous bolus (BIFF Regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: the southern Italy cooperative oncology group experience. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10:42-47.
41. Stutchbury TK, Vine KL, Locke JM, Chrisp JS, Bremner JB, Clingan PR, Ranson M. Preclinical evaluation of novel, all-in-one formulations of 5-fluorouracil and folinic acid with reduced toxicity profiles. *Anticancer Drugs* 2011; 22:24-34.
42. Barancik M, Bohacova V, Gibalova L, Sedlak J, Sulova Z, Breier A. Potentiation of anticancer drugs: effects of pentoxifylline on neoplastic cells. *Int J Mol Sci* 2012; 13:369-382.
43. de Hoon JP, Veeck J, Vriens BE, Calon TG, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC. Taxane resistance in breast cancer: A closed HER2 circuit? *Biochim Biophys Acta* 2012; 1825:197-206.
44. Majumder S, Jacob ST. Emerging role of microRNAs in drug-resistant breast cancer. *Gene Expr* 2011; 15:141-151.
45. Sathornsumetee S, Rich JN. Molecularly targeted therapy in neuro-oncology. *Handb Clin Neurol* 2012; 104:255-278.
46. Madoulet C, Perrin L, Tosi PF, Albert P. Anti-tumor immunotherapy against multidrug resistance. *Ann Pharm Fr* 2006; 64:87-96.
47. Boven E, Jansen WJ, Hulscher TM, Beijnen JH, van Tellingen O. The influence of P170-glycoprotein modulators on the efficacy and the distribution of vincristine as well as on MDR1 expression in BRO/mdr1.1 human melanoma xenografts. *Eur J Cancer* 1999; 35:840-849.

La Genética contra el crimen y la delincuencia

El análisis de trazas epiteliales de contacto sobre el tejido humano

Transferencia y eficacia en mezclas forenses

Luis Hombreiro

Laboratorio Territorial de Biología – ADN de la Policía de Galicia

La búsqueda y recogida de trazas epiteliales de contacto de la escena de los delitos en el desarrollo de la Inspección Ocular Técnico Policial por parte de las Unidades de Policía Científica puede tener incluso más relevancia que la propia analítica posterior de ADN nuclear de las evidencias recogidas en ella. El éxito en la recogida de las trazas biológicas es altamente variable, condicionado por múltiples factores entre los que destacan las características físico-fisiológicas

del donante, la superficie a la que se adhieren las células epiteliales y las condiciones ambientales de exposición de las muestras previas a su recogida por las Unidades encargadas de la Inspección.

Uno de los objetivos planteados en los últimos estudios científicos publicados sobre Genética Forense aplicada a criminalística ha sido la determinación de la persistencia de los restos >>

biológicos de trazas epiteliales de contacto a lo largo del tiempo, manteniendo un control supervisor sobre factores como medio ambiental externo y tipo de superficies de adherencia, pudiendo concluir que durante un período no superior a las seis semanas es posible la recogida de restos epiteliales de contacto con altas posibilidades de eficiencia analítica.



La superficie de la piel humana contiene aproximadamente dos millones de células, de las cuales una media de 700 se desprenden o descaman cada segundo

En la práctica policial, las superficies de contacto no siempre son óptimas, resultando muchas veces muy compleja la recogida de restos epiteliales, incluso existiendo dichas trazas biológicas en determinados objetos, derivando siempre en interpretaciones complejas de resultados Low Level DNA, con frecuentes efectos estocásticos del tipo stutters +, stutters -, drop in, drop out y otros artefactos que dificultan la valoración pericial.

Un caso muy complejo en su valoración es el del contacto corporal entre agresor y víctima y la posible donación de epiteliales entre ellos. Se han estudiado múltiples casos de raspados ungueales con éxito. Pero en casos en los que no median erosiones, arañazos u otro tipo de lesión procedente del forcejeo propio entre víctima y agresor, podría ser importante conocer si exclusivamente por el rozamiento que se produce en una estrangulación, en una sujeción con fines de inmovilizar a la víctima o bien en actos libidinosos propios de los delitos contra la libertad sexual, se pueden encontrar restos biológicos del agresor con valor identificativo.

Este estudio analiza muestras mezcla de varias parejas hombre (agresor) – mujer (víctima) en condiciones de laboratorio, investigando la persistencia de trazas biológicas de contacto del primer donante (agresor) sobre superficies epiteliales de un segundo donante (víctima), es decir, restos epiteliales sobre epitelios. El diseño experimental se planteó sobre la base de limitar el número de variables relacionadas, de tal forma que sólo el efecto del tiempo afectaba a la recuperación de ADN nuclear. Se planteó la variable temporal entre el depósito de las epiteliales sobre la superficie de adherencia y el acto de recogida de las muestras, para comprobar el límite en el que se produce la pérdida de eficiencia analítica sobre las trazas procedentes del donante agresor.

Los resultados, que no consideran factores como el tipo de donante/víctima y que mantienen condiciones estándar de laboratorio no agresivas para las muestras, permiten establecer

un tiempo máximo en el que debiera realizarse la recogida de las posibles trazas biológicas por contacto, así como concluyen la presencia en todos los análisis de mezclas con un claro componente minoritario (agresor) y un componente mayoritario (víctima).

En este estudio se comparan los resultados con los resultados de muestras epiteliales indubitadas con una cantidad de ADN óptima, tomadas mediante frotis del epitelio bucal de alguno de los propios donantes utilizados en el diseño experimental de mezclas, con el objeto de valorar las diferencias entre muestras sin efectos estocásticos por su consideración LLDNA y muestras con escasa cantidad de ADN y una contribución variable de los dos donantes.

La aplicación de las conclusiones de este estudio a un caso real de agresión sexual en el que se tomó una muestra de trazas epiteliales por contacto en la cara interna de los muslos de la víctima, han permitido evaluar la eficiencia de este tipo de análisis en condiciones medioambientales no estándar.

INTRODUCCIÓN

El altísimo poder de identificación e individualización humana del ADN nuclear obtenido de las evidencias forenses ha sido documentado y discutido en múltiples estudios científicos desde su primera aplicación a un caso criminal. El desarrollo de la sensibilidad de las técnicas de análisis de la huella genética ha permitido no sólo analizar fluidos o sustancias corporales de un donante humano, sino también lo que se ha denominado trazas biológicas de contacto o células epiteliales de descamación de los diferentes epitelios planos estratificados que componen las superficies internas y externas de los humanos¹⁻³.

La superficie de la piel humana contiene aproximadamente dos millones de células, de las cuales una media de 700 se desprenden o descaman cada segundo. La vida media de este tipo celular es de 36 horas aproximadamente. Este proceso de “pérdida” de células por un humano puede provocar que el autor de un crimen que ha durado aproximadamente tres minutos, haya descamado unas 125.000 células, lo que permite obtener el perfil genético que contienen y en su caso, identificar al donante de las mismas.

Los restos biológicos por contacto se suelen producir por rozamiento de las distintas partes corporales con prendas de ropa, efectos, objetos y otros epitelios, siendo esta última superficie el objetivo de este estudio⁴⁻⁵.

Si valoramos las diferencias fisiológicas entre los individuos podríamos definir la existencia de “buenos” y “malos” donantes, considerando que los primeros son aquellos en los que un simple roce de su piel deja suficiente ADN molde para

obtener su perfil genético. Existen, por otro lado, aquellos humanos que por las características fisiológicas de su piel no producen suficiente descamación para obtener su perfil a través de este indicio biológico o bien se necesita mucho más rozamiento para obtener la misma cantidad de ADN molde que en el caso de los buenos donantes. Este factor, si bien condiciona el análisis, resulta de difícil o imposible predicción en una aplicación real de este estudio, puesto que a priori es un valor desconocido que incluso en un mismo donante puede ser variable según el estado fisiológico y nervioso en el que se encuentre. Además, en el presente estudio, ha de considerarse doblemente este factor aleatorio, puesto que se dispone de dos donantes con la misma problemática de descamación variable de células epiteliales. Sería prácticamente imposible realizar un estudio que controlase de forma independiente estos factores entre buenos y malos donantes y las posibles combinaciones entre ellos, siendo además el objetivo final la aplicación a casos reales de criminalística, donde estos factores son desconocidos para el analista genético^{6,7}.

En la recogida de las muestras biológicas de la escena de un crimen influyen varios factores cruciales, como es el estado de conservación de las muestras y las agresiones del medio ambiental externo a las que han sido sometidas, las características del donante y fundamentalmente el tiempo que haya pasado entre el depósito de dichas trazas sobre la superficie de adherencia en el momento de comisión del acto criminal hasta la recogida de las mismas por parte de las unidades científicas encargadas de la inspección de la escena del delito.

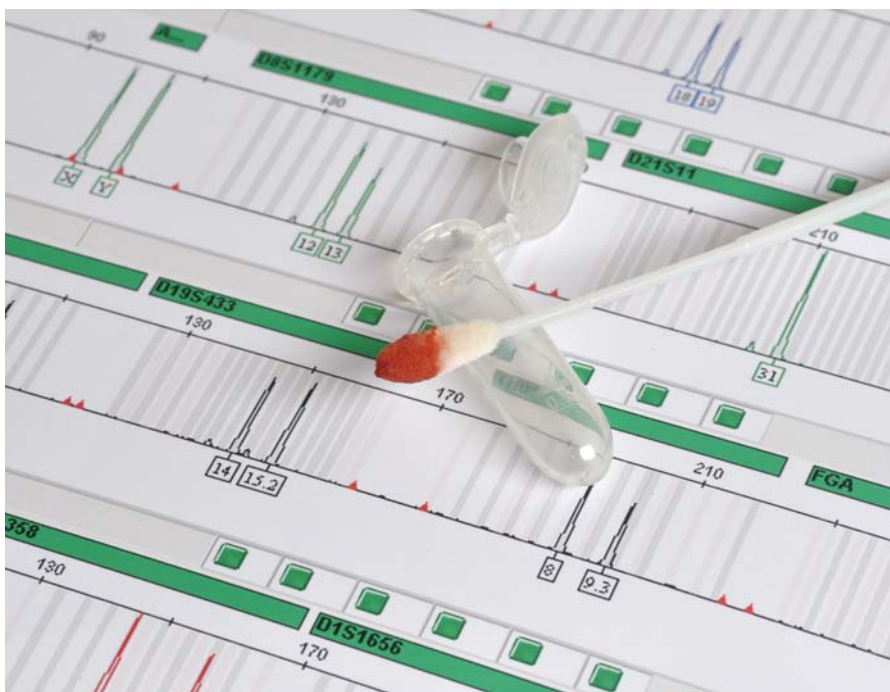
Una circunstancia ya estudiada y reflejada en la bibliografía científica es que este tipo de trazas epiteliales de contacto suelen ser muestras del tipo Low Level DNA. La interpretación de perfiles genéticos obtenidos a partir de muestras LLDNA es muy problemática y carente de criterios unificados, con la excepción de las recomendaciones para la interpretación de mezclas forenses de la International Society for Forensic Genetics (ISFG). La dificultad de este tipo de muestras radica en que con bajos niveles de ADN existen artefactos en la electroforesis que pueden interpretarse como alelos (stutter + y stutter -, drop in, pull - up) y debido a efectos estocásticos pueden no visualizarse algunos alelos en fenómenos como el drop out alélico.

No se han realizado en la bibliografía científica valoraciones forenses sobre muestras epiteliales de contacto sobre epitelios de la víctima, precisamente por su dificultad en la interpretación de los resultados. Como factor inicial, el investigador analiza una mezcla forense de al menos dos individuos, agresor y víctima, de los que dispone del perfil indubitado de la víctima. En segundo lugar, el componente mayoritario será el material genético de la superficie de adheren-

cia, es decir, las células epiteliales de la víctima, puesto que se encuentran en un porcentaje muy superior al componente genético del agresor, que siempre será minoritario.

Otro dato importante muy reportado en la bibliografía científica es la contaminación de las evidencias LLDNA por parte del personal encargado de su recogida. Cualquier factor no controlado y que sea potencialmente contaminante, como el uso de material de recogida o de protección no estéril o de varios usos, así como una metodología de trabajo que no incluya la prevención y esterilización continua de las herramientas de trabajo, pueden derivar en la contaminación de las evidencias y en la visualización de componentes alélicos que no correspondan a víctima ni agresor, sino que puedan provenir del componente humano que ha realizado la recogida de los restos. Este factor, si cabe en los casos reales es más importante de controlar, puesto que ya existe de por sí una contaminación ambiental no controlada de la escena de un delito, por lo que las unidades de policía científica que realizan la inspección y recogida de evidencias deben ser extremadamente rigurosas en el control de este factor^{6,7,8,9}.

Se valoró la tipología delictiva que incluye contacto físico entre el agresor y la víctima, en concreto se utilizó como método de trabajo en condiciones experimentales de laboratorio la simulación de un estrangulamiento sobre los brazos de la víctima. La posibilidad de comparación con un caso real de agresión sexual en el que la muestra epitelial de contacto se tomó en la cara interna de los muslos de la víctima permite evaluar las posibilidades reales de este tipo de muestras, completando el estudio con las valoraciones estadísticas y probabilísticas con el Índice



de Verosimilitud (L.R.)⁵ y considerando la variable temporal que puede influir en la obtención de un resultado con valor identificativo o no.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio consta de dos partes, una experimental bajo condiciones controladas de laboratorio en cuatro parejas objeto de estudio y otra el estudio de un caso real con contacto entre agresor y víctima, que se definen a continuación.

1.- Diseño experimental bajo condiciones de laboratorio

1.1. Superficies (Surfaces)

Se simula un estrangulamiento mediante el agarre y fricción de las manos del donante A (agresor) sobre el brazo del donante B (víctima) en cuatro parejas varón – hembra. A estas muestras se añaden las muestras indubitadas de epitelio bucal del agresor y la víctima. La superficie de contacto es el epitelio plano estratificado del brazo, en su mitad aproximadamente entre el codo y la muñeca, tanto en la cara anterior como en la posterior. La fricción duró aproximadamente 1 minuto, simulando el tiempo mínimo de estrangulamiento.

1.2. Muestras (Samples)

Se realizó la toma de muestra en experimentos diferentes en los dos brazos izquierdo y derecho en dos tiempos de control: 15 minutos (brazo izquierdo) y 60 minutos (brazo derecho). El material utilizado en los frotis de recogida de evidencias fueron torundas de algodón estériles impregnadas en agua Mili-Q autoclavada a 150 °C y guantes estériles de un solo uso y el personal de recogida de las evidencias fue diferente en los casos de las cuatro parejas y en los dos tiempos de control y a su vez diferente del que realizó los análisis de extracción, purificación y análisis de DNA, con el objeto de detectar posibles contaminaciones de la muestra, dado que se tienen los datos de perfiles genéticos de víctima y agresor.



...podríamos definir la existencia de “buenos” y “malos” donantes, considerando que los primeros son aquellos en los que un simple roce de su piel deja suficiente ADN molde para obtener su perfil genético

1.3. Extracción y Purificación de ADN

La preparación de ADN para la extracción se realizó mediante la maceración a 37°C durante 24 horas en buffer de extracción con dodecil sulfato sódico (SDS), EDTA, TRIDNA base y

Cloruro Sódico (NaCl) más la adición de proteína K. Posteriormente se realizó una extracción mediante separación de fases con Fenol/Cloroformo/Alcohol Isoamílico y un purificado con columnas de purificación Amicón Ultra 100 (membrana de 100 Amstrong de tamaño de poro) obteniendo volúmenes finales entre 80 y 150 microlitros.

1.4. Análisis de Datos de DNA

Una vez cuantificado el ADN mediante PCR Real Time y el kit Human Quantifiler de Life Technologies – Applied Biosystems se realizó amplificación con el kit NGM-Selecta y el kit Identifiler Plus de Life Technologies – Applied Biosystems en un sistema termociclador GeneAmp 9700 de la misma casa comercial. Los 28 ciclos de replicación contenían 2 microlitros del extracto original diluido para una concentración de 0.1 nanogramos/microlitro. El uso de ambos kits permite establecer la reproducibilidad de resultados en los mismos marcadores.

Posteriormente se realizó la electroforesis capilar con un parámetro de 5 segundos de inyección mediante un Analizador Genético 3130 de Life Technologies – Applied Biosystems.

1.5. Análisis estadístico de Likelihood Ratio (L.R.)

Para el análisis estadístico del índice de verosimilitud de las mezclas forenses se utilizó el software FAMILIAS, desarrollado por el Instituto de Medicina Forense de Oslo (Noruega), validado para el cálculo de L.R. y utilizado en la práctica totalidad de Laboratorios de Genética Forense a nivel mundial.

2.- Caso Real

2.1. Superficies (Surfaces)

Tras un caso real de agresión sexual en el que medió contacto físico entre agresor y víctima se tomó un frotis de posibles trazas biológicas de contacto en la cara interna de los muslos de la víctima. Dicha recogida se practicó por personal médico – forense durante el estudio facultativo de la víctima en aproximadamente una hora y cuarenta y cinco minutos después de la agresión, mediante el uso de torundas de algodón estériles y guantes estériles de un solo uso.

2.2. Muestras (Samples)

Se dispuso de muestras indubitadas de víctima y sospechoso, consistentes en frotis de epitelio bucal indubitado. De igual forma, se dispuso de una muestra de la víctima con componente espermático del agresor. El material utilizado en la recogida de todas las evidencias fueron torundas de algodón estériles impregnadas en agua Mili-Q autoclavada a 150 °C y guantes estériles de un solo uso y el personal de recogida de las evidencias fue diferente del personal que realizó los análisis.

2.3. Extracción y Purificación de ADN

La preparación de ADN para la extracción se realizó mediante la maceración a 37°C durante 24 horas en buffer de extracción con dodecil sulfato sódico (SDS), EDTA, TRIDNA base y Cloruro Sódico (NaCl) más la adición de Proteinasa K. Posteriormente se realizó una extracción mediante separación de fases con Fenol/Cloroformo/Alcohol Isoamílico y un purificado con columnas de purificación Amicón Ultra 100 (membrana de 100 Amstrong de tamaño de poro) obteniendo volúmenes finales entre 80 y 150 microlitros.

En el caso de la muestra vaginal de la víctima, con componente espermático, se realizó una extracción diferencial, consistente en un segundo paso de macerado con el pellet o precipitado de la centrifugación del primer macerado a 12.000 rpm durante 5 minutos. En este segundo macerado se añadió al mismo buffer de extracción, proteinasa K y Ditiotreitíol (DTT) como agente reductor para destruir los puentes disulfuro de la cabeza espermática.

2.4. Análisis de Datos de DNA

Una vez cuantificado el ADN mediante PCR Real Time y el kit Human Quantifiler de Life Technologies – Applied Biosystems se realizó amplificación con el kit NGM-Selecta de Life Technologies – Applied Biosystems en un sistema termociclador GeneAmp 9700 de la misma casa comercial. Los 28 ciclos de replicación contenían 2 microlitros del extracto original diluido para una concentración de 0.1 nanogramos/microlitro.

Posteriormente se realizó la electroforesis capilar con un parámetro de 5 segundos de inyección mediante un Analizador Genético 3130 de Life Technologies – Applied Biosystems.

2.5. Análisis estadístico de Likelihood Ratio (L.R.)

Para el análisis estadístico del índice de verosimilitud de las mezclas forenses se utilizó el software FAMI-

LIAS, desarrollado por el Instituto de Medicina Forense de Oslo (Noruega), validado para el cálculo de L.R. y utilizado en la práctica totalidad de Laboratorios de Genética Forense a nivel mundial. Se realizó el cálculo de la mezcla obtenida en la fracción diferencial diploide de la muestra con componente espermático así como de la mezcla obtenida de la muestra de trazas epiteliales sobre la cara interna de los muslos de la víctima.

RESULTADOS

Tabla 1

EXPERIMENTAL			CASEWORK	
Muestra	Valor Qf 15'	Valor Qf 60'	Muestra	Valor Qf
Mezcla pareja A	0.0526	0.0377	Indubitada sospechoso	18.5
Mezcla pareja B	0.0887	0.0497	Indubitada víctima	12.52
Mezcla pareja C	0.0751	0.0831	Mezcla 2n vaginal	0.207
Mezcla pareja D	0.0843	0.0728	Mezcla epiteliales por contacto	0.181
Indubitada Agresor A	17.3			
Indubitada Víctima A	8.1			
Indubitada Agresor B	6.8			
Indubitada Víctima B	7.1			
Indubitada Agresor C	8.14			
Indubitada Víctima C	5.47			
Indubitada Agresor D	19.2			
Indubitada Víctima D	26.5			

En la tabla 1 se muestran los valores de cuantificación, expresados en nanogramos/microlitro de extracto final de ADN, de las muestras del diseño experimental y del caso real en todas las muestras. Como se puede observar, los valores de cuantificación son correctos y esperados en el caso de las muestras indubitadas, con una buena concentración de ADN derivada de una alta eficiencia en la extracción. Difiere en relación con las muestras dubitadas, con valores mucho más bajos, tratándose de trazas epiteliales. En el caso real puede observarse la comparación entre los valores de la mezcla de la víctima procedente del lavado vaginal tras la violación y la muestra de trazas epiteliales tomada sobre epitelios de las piernas de la víctima.

Gráfica A

En la gráfica A se muestran los valores comparados de la cantidad de ADN expresada en nanogramos/microlitro de varias muestras dubitadas del diseño experimental y del casework, poniendo en relación la mezcla diploide obtenida del lavado vaginal (con componente espermático) del casework y las dos mezclas de trazas epiteliales de contacto, experimental y casework. Se comprueba que los valores de cuantificación de las evidencias de trazas epiteliales de contacto son más bajas que los valores de la mezcla de fluido, si bien no en valores significativos.

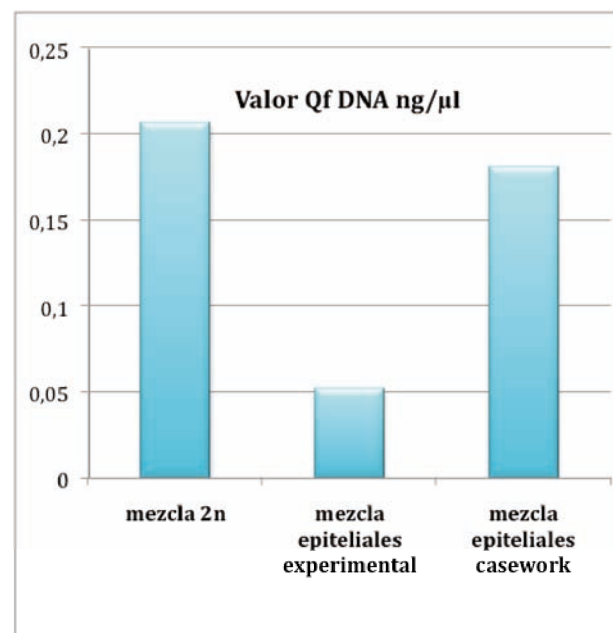


Imagen 1. Experimental

En la Imagen 1 se muestran los electroferogramas de algunos marcadores, comparando el agresor de la pareja A, su víctima y la muestra mezcla de epiteliales por contacto tomada a los 60 minutos. Se puede observar como existe una mezcla con ambos componentes indubitados, que actúan como contribuyentes de la muestra problema. En muchos de los marcadores analizados se puede observar que el perfil genético del agresor es, como era de esperar, el componente minoritario de la mezcla. En todo caso, los valores de los alelos detectados se encuentran por encima del límite de detección estimado de 150 rfu. En la valoración de los fenómenos estocásticos que pueden ocurrir en estos casos de mezclas podemos considerar el marcador D21S11, en el que uno de los alelos (31) correspondiente al donante agresor no es detectado en el electroferograma. En los otros tres marcadores se pueden observar mezclas de los dos componentes indubitados, apreciándose en los marcadores D8S1179 y D7S820 un claro componente minoritario que corresponde al donante agresor A.

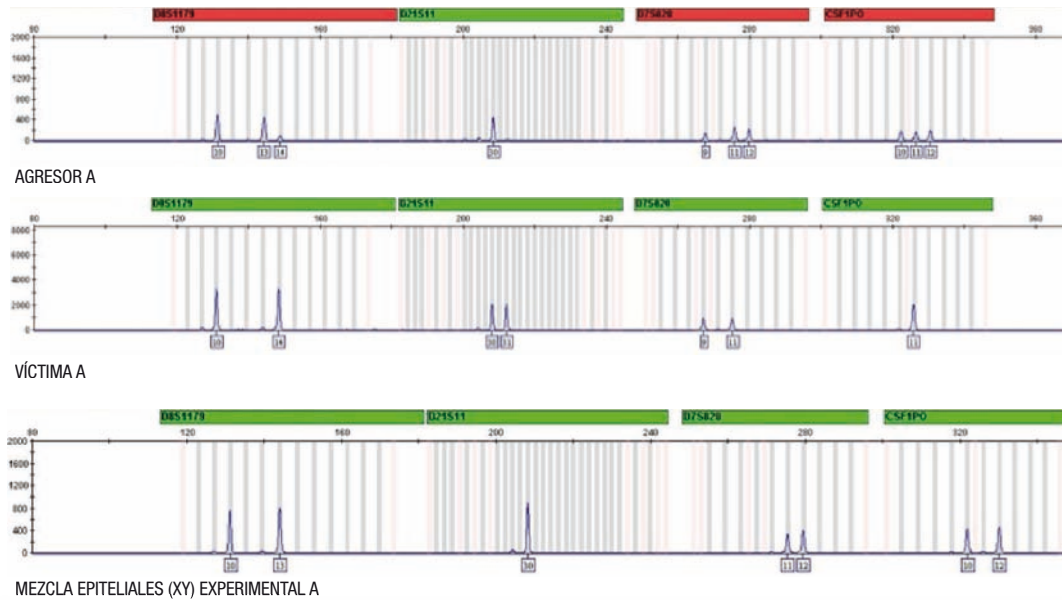


Imagen 2. Experimental

En la Imagen 2 se muestran los electroferogramas de unos marcadores diferentes, comparando el agresor de la pareja B, su víctima y la muestra mezcla de epiteliales por contacto tomada a los 60 minutos. Se puede observar como existe una mezcla con ambos componentes indubitados, que actúan como contribuyentes de la muestra problema. Se comprueba que el componente minoritario de la mezcla coincide casi plenamente con el agresor, dato esperado por lógica. En algunos marcadores, tales como D3S1358 y D16S539, es evidente incluso visualmente la contribución minoritaria del perfil del donante agresor en la mezcla de trazas biológicas por contacto. En la comparativa de los datos obtenidos con el kit identifer plus y el kit NGMSelecta, puede observarse que en los dos marcadores coincidentes (D2S1338 y D16S539) en la línea de muestra los resultados son similares, si bien en NGMSe no es sencillo distinguir los componentes mayoritario y minoritario, pero el resultado es claramente reproducible con dos kits de amplificación diferentes.

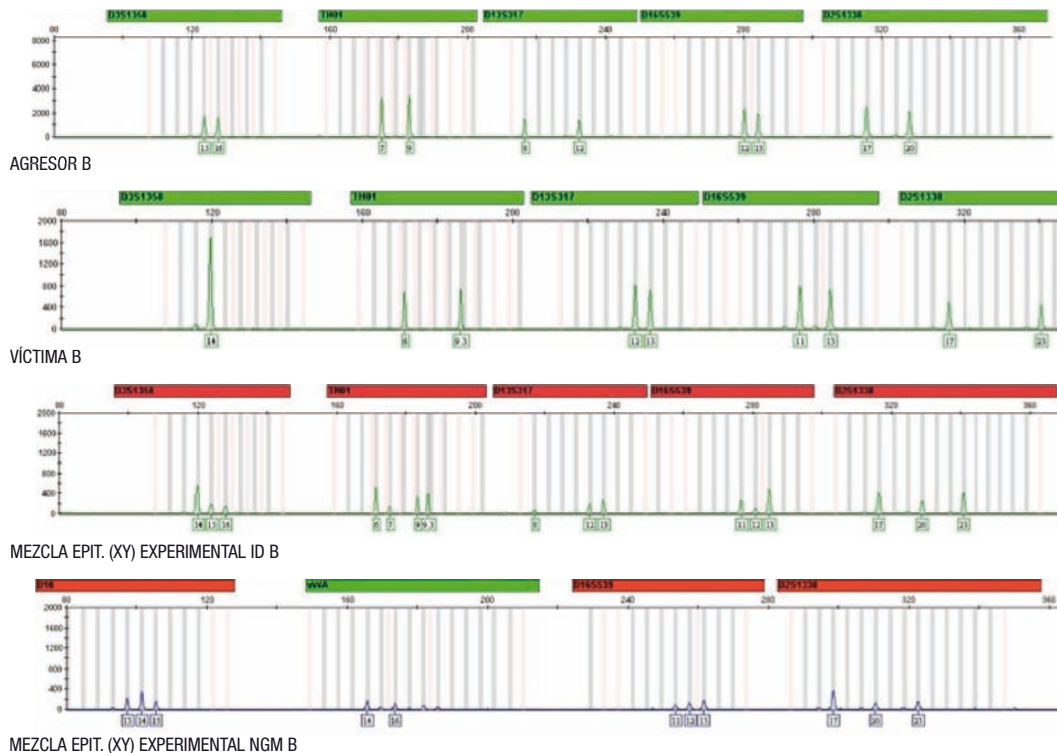


Imagen 3. Experimental

En la Imagen 3 se muestran los electroferogramas de las muestras del caso real, mostrando sólo algunos marcadores, comparando el perfil genético del sospechoso de la agresión con el perfil genético de la víctima, con la mezcla de epiteliales por contacto tomada en la cara interna de los muslos de la víctima, comparada con la mezcla de células diploides obtenida del lavado vaginal de la víctima, en la que hay componente espermático y también comparado con la fracción masculina de esta última muestra. Estas muestras, que fueron tomadas casi dos horas después de la comisión del delito, aportan unos resultados muy buenos en los electroferogramas, con un alto valor identificativo. El estudio comparado de los datos presentados permite afirmar que el mismo perfil del sospechoso se repite en la fracción masculina del lavado vaginal de la víctima y que la mezcla originada por la víctima y el sospechoso se correspondería fielmente con la mezcla evidenciada en la fracción diploide del lavado vaginal, así como con la mezcla de epiteliales sobre los muslos de la víctima. Incluso los valores de unidades de fluorescencia, intensidad de la señal electroforética son mejores en la muestra de trazas epiteliales de contacto, lo que indica el alto poder de discriminación y eficiencia de este tipo de muestra.

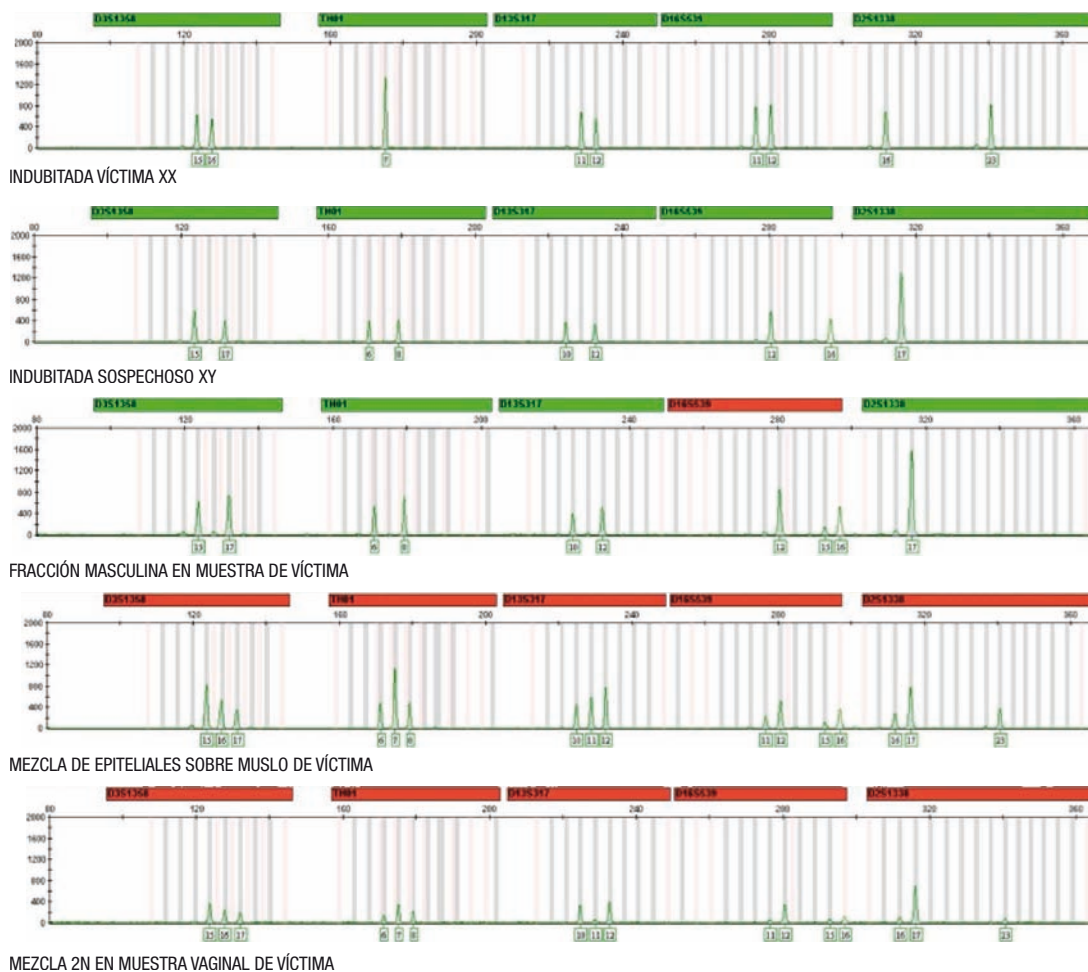


Tabla 2

En la tabla 2 se muestran los valores del índice de verosimilitud (Likelihood Ratio) de todas las mezclas de trazas epiteliales del diseño experimental y también de la mezcla de epiteliales sobre epitelio de la víctima del caso real. Como se puede ver, los valores son del orden de miles de billones o cientos de miles de billones, lo que en una definición estricta de la L.R. significaría que es cientos de miles de billones de veces más probable que la mezcla de perfiles genéticos evidenciada en la muestra de trazas epiteliales sobre epitelios haya sido formada por la contribución del perfil genético del donante agresor conocido y del perfil genético de la donante víctima conocida que si hubiese sido formada por la víctima y otro perfil escogido al azar en la población. Esta afirmación podría resumirse en una identificación casi plena de los dos componentes de la mezcla, considerando el altísimo valor del cálculo probabilístico.

MUESTRA	LIKELIHOOD RATIO (L.R.)
MEZCLA A	>265.000 billones
MEZCLA B	>367 trillones
MEZCLA C	>156.000 billones
MEZCLA D	>3 trillones
MEZCLA CASO REAL	>307.000

DISCUSIÓN

Los datos experimentales confirman que las trazas epiteliales de contacto depositadas sobre epitelios humanos son potencialmente una fuente de ADN nuclear que puede ser recogida, analizada y evaluada estadísticamente aportando unos altos índices de discriminación e individualización. Este poder de discriminación permite la identificación de perfiles genéticos de agresores en caso de contacto físico con el cuerpo de una víctima. En este trabajo no sólo se ha trabajado con un diseño experimental de laboratorio, recreando o simulando un estrangulamiento y controlando factores ambientales externos, sino que se ha realizado una comparación con muestras y resultados pertenecientes a un caso real, en el que una muestra de células epiteliales del agresor ha sido transferida por contacto – fricción al propio epitelio de la víctima. La interpretación de esta mezcla en el caso real se ve apoyada no sólo por la valoración estadística, sino porque es plenamente coincidente con la mezcla obtenida del lavado vaginal, lo que apoya aún más la efectividad de estas trazas epiteliales de contacto. Los datos obtenidos al variar el factor tiempo transcurrido desde el depósito de las epiteliales hasta la recogida de las mismas nos indica que hasta las dos horas de intervalo temporal el resultado del análisis de estas muestras es positivo y con claro valor identificativo.

No se ha detectado ninguna pérdida de intensidad electroforética en las muestras epiteliales del caso real recogidas casi dos horas después en relación con las muestras del diseño experimental recogidas a los 15 minutos y a los 60 minutos desde su depósito, lo que indica que el punto de inflexión para iniciar la pérdida de eficiencia en el análisis de ADN nuclear se encuentra por encima del límite de dos horas. La pérdida de poder identificativo y las dificultades de detección del componente minoritario (agresor) debería de ser evaluado con intervalos más amplios de tiempo, cosa que en este estudio preliminar no se ha llegado a realizar. Las valoraciones estadísticas de los cuatro casos simulados del diseño experimental tienen un valor del orden de miles de billones, lo que pone de manifiesto su eficiencia analítica y su importancia como evidencia forense en el campo de la criminalística. Si bien los fenómenos estocásticos, pérdidas alélicas (drop out) o inserciones alélicas (drop in por contaminaciones) o las dificultades en la consideración de algún componente alélico (stutters) son muy frecuentes cuando la intensidad electroforética (cantidad de ADN) es baja, los resultados con este tipo de muestras epiteliales sobre epitelios han de ser considerados como muy importantes en la realización de las inspecciones oculares de las escenas de los delitos por parte de las Unidades de Policía Científica encargadas de esta actividad.

Conclusiones

En los estudios preliminares realizados se ha comprobado la eficiencia en el análisis de restos epiteliales de un donante agresor depositados sobre epitelios de la víctima en tipologías delictivas en las que medie un contacto – fricción intenso entre agresor y víctima.

Deberían considerarse en un estudio más detallado otros comportamientos delictivos que puedan incluir diferentes intensidades de contacto entre agresor y víctima, con el objeto de poder establecer unas pautas y recomendaciones para la recogida de muestras por las Unidades de Policía Científica.

Los datos preliminares apoyan la recogida de estas muestras por parte de los especialistas que intervengan incluso mediando dos horas entre el presunto depósito de las trazas epiteliales y el momento de la recogida de la muestra.

Un estudio amplio y pormenorizado podrá evaluar el comportamiento de este tipo de muestras una vez superado este límite temporal, detectando los umbrales de ineficiencia analítica. ■



Luis Hombreiro

j31977@gmail.com

Referencias Bibliográficas:

1. Wickenheiser RA. Trace DNA: A review, discussion of theory, and application of the transfer of trace quantities of DNA through skin contact. *Journal of Forensic Science* 2002;47(3):442-450.
2. Rutty GN. An investigation into the transfer and survivability of human DNA following simulated manual strangulation with consideration of the problem of third party contamination. *International Journal of Legal Medicine* 2002;116(3):170-173.
3. Raymond JJ, Walsh SJ, Van Oorschot RA, Gunn P, Roux C. Trace DNA: An underutilised Resource or Pandora's Box? A Review of the use of Trace DNA Analysis in the Investigation of Volume Crime. *Journal of Forensic Identification* 2004;54(6):668- 686.
4. Taroni F, Aitken CG. Probabilistic reasoning in the law. Part 2: Assessment of probabilities and explanation of the value of trace evidence other than DNA. *Science and Justice* 1998;38(3):179-188.
5. Drábek. Validation of software for calculating the likelihood ratio for parentage and kinship", *FSI: Genetics*, Volume 3, Issue 2, Pages 112-118, (2008).
6. Lowe A, Murray C, Whitaker J, Tully G, Gill P. The propensity of individuals to deposit DNA and secondary transfer of low level DNA from individuals to inert surfaces. *Forensic Science International* 2002;129(1):25-34.
7. Phipps M, Petricevic SF. The tendency of individuals to transfer DNA to handled items. *Forensic Science International* 2006;168(2-3):162-168.
8. Raymond JJ, Walsh SJ, Van Oorschot RA, Gunn PR, Evans L, Roux C. Assessing trace DNA evidence from a residential burglary: Abundance, transfer and persistence. In: 22nd Congress of the International Society for Forensic Genetics; 2007; Copenhagen, Denmark; 2007.
9. Leemans P, Vandepuit A, Vanderheyden N, Cassiman J-J, Decorte R. Evaluation of methodology for the isolation and analysis of LCN-DNA before and after dactyloscopic enhancement of fingerprints. *International Congress Series* 2006;1288:583-585.



Protección de datos y sanidad: un trabajo permanente y sin fisuras

Eduardo Asensi Pallarés
Socio-Director de ASJUSA LETRAMED
Igor Pinedo García
Abogado de ASJUSA LETRAMED

Inmersos en la Sociedad de la Información, la protección de los datos de carácter personal ha adquirido un protagonismo y relevancia social que desde hacía un tiempo se venía anunciando por las distintas autoridades tanto nacionales como internacionales en la materia.

Redes sociales, sistemas de trabajo en red, transferencias internacionales de datos y una diversificada gestión documental son entre otras muchas, herramientas y sistemas de tratamiento de

información que en la actualidad constituyen el día a día de prácticamente la mayoría de las empresas e instituciones para la gestión de su propia actividad y líneas de negocio. Sin embargo, este escenario de tratamiento de información cobra una especial sensibilidad dentro del ámbito sanitario, toda vez que la información de salud de los pacientes se encuentra especialmente protegida por el Reglamento de Protección de Datos aprobado por el Real Decreto 1720/2007. Sensibilidad de la cual las distintas instituciones y centros >>



El derecho a la protección de datos garantiza a los individuos un poder de disposición sobre esos datos

sanitarios deben de ser conscientes, no sólo por la infracción legal que constituye su vulneración, sino por encontrarse en juego, también, la propia seguridad de los pacientes.

En este sentido, si bien desde el punto de vista de la protección de datos de carácter personal, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y su reglamento de desarrollo constituyen las normas rectoras para el cumplimiento de una diligencia en la guarda y custodia de este tipo de información sanitaria, no es menos cierto que la seguridad del paciente se erige igualmente como una razón fundamental en este deber de diligencia. En efecto, la anterior normativa citada, establece una serie de obligaciones de seguridad en la custodia de este tipo de ficheros clínicos que excede con creces del estándar obligatorio establecido para la custodia de otra serie de ficheros con datos personales ordinarios, toda vez que los datos de salud vienen referidos en la normativa legal *ad hoc* como “datos especialmente protegidos”.

Es innegable que su revelación excede de la propia identificación de una persona, desvelando también la información íntima que un paciente, que en un estado de necesidad terapéutica trasladó al personal médico que le asistió médicamente. Asimismo, dicha revelación puede afectar inclusive a terceras personas, por cuanto una historia clínica puede albergar datos médicos y personales de terceros vinculados al paciente (familiares). Esta información clínica tiene un valor asistencial de primer orden, por cuanto en ella i) se reflejan todas las actuaciones médico-sanitarias llevadas a cabo en un paciente, ii) constituye un documento fundamental de la relación profesional médico-paciente y además, iii) constituye una prueba de la calidad asistencial dispensada a los pacientes.

Ahondando en este aspecto, dentro del anterior escenario, para dar cumplimiento al conjunto de obligaciones que la normativa de protección de datos impone al efecto, es necesario prever y tener siempre en cuenta la integridad de las ac-

tuaciones que los distintos centros e instituciones sanitarias están asumiendo tanto para la consecución de una asistencia integral al paciente como para el ejercicio del derecho constitucional a la libertad de creación científica. Trámites como las segundas opiniones entre centros, solicitudes de pruebas diagnósticas a centros especializados, cesiones de material biológico para investigación biomédica y la participación de los pacientes en distintos estudios de investigación clínica y/o epidemiológica, implican, entre otras acciones, la cesión de información personal entre distintos centros que en muchas ocasiones el paciente llega a desconocer. Este eventual desconocimiento puede chocar con el mandato constitucional del poder de control que sobre sus datos personales toda persona posee (Vid.- Sentencia de TC 292/2000: “*el derecho a la protección de datos garantiza a los individuos un poder de disposición sobre esos datos. Esta garantía impone a los poderes públicos la prohibición de que se conviertan en fuentes de esa información sin las debidas garantías; y también el deber de prevenir los riesgos que puedan derivarse del acceso o divulgación indebidas de dicha información. Pero ese poder de disposición sobre los propios datos personales nada vale si el afectado desconoce qué datos son los que se poseen por terceros, quiénes los poseen, y con qué fin*”).

Si bien es cierto que este tipo de actuaciones se encuentran perfectamente protocolizadas dentro de los centros, y que las mismas obedecen al postulado legal aprobado por la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (Ley 16/2003), no es menos cierto que en ocasiones el cumplimiento de determinadas obligaciones legales en materia de protección de datos queda parcialmente apartada o limitada, no de forma voluntaria, sino por un desconocimiento de la normativa en este sentido. Un claro ejemplo del dicho popular, “*el desconocimiento de la ley no exime de su cumplimiento*” parece hacerse más que patente en esta interacción de distintas actuaciones y/o proyectos entre centros sanitarios. A ello contribuye sin duda otra circunstancia: la confluencia de normativas propias, reguladoras de aspectos y prácticas concretas que determinan, véase por ejemplo la Ley de Investigación Biomédica (Ley 14/2007), la aplicación supletoria de la LOPD en todos aquellos aspectos no regulados expresamente por ellas mismas; aplicación supletoria que en ocasiones puede llegar a dificultar, por una interpretación un tanto dificultosa, el cumplimiento y garantía del principio de seguridad jurídica que debe presidir toda actuación en este sentido, tanto para los profesionales de la sanidad como para los pacientes.

Por ello, el cumplimiento integral de la normativa de protección de datos en un centro médico debe contemplar, no sólo la disposición de las medidas de seguridad para el almacenamiento de la información clínica, sino también, la garantía del deber de información que todo paciente tiene sobre el destino de su información personal y/o soportes en los que esta se contenga (véase por ejemplo el material biológico).



Creatividad, vocación y envidia en la medicina, la ciencia y la vida

Dedicado a la memoria del Dr. Juan Rof Carballo y del Profesor Eduardo Ortiz de Landázuri

Salvador Harguindey

Instituto de Biología Clínica y Metabolismo
Postas 13, 01004 Vitoria, España

“Comparado al genio, esto es, al que o bien procrea o bien da a luz, el académico o erudito, el científico medio, se asemeja siempre a una vieja criada: como ella él no se relaciona con las más elevadas funciones del hombre. Es más, uno incluso concede a ambos, al académico erudito y a las viejas criadas, que son respetables. Uno enfatiza su respetabilidad, y todavía se siente enfadado a tener que hacer dicha concesión”.

Nietzsche, en “Más allá del bien y del mal”.

Introducción

Política, medicina y creatividad

La mayor parte de la sociedad, sea nacional, occidental, y tal vez mundial, siente que vivimos en una espiral de cambios, cada vez más vertiginosos e incontrolables, con crecientes fracturas y fragmentaciones de todo tipo y a diferentes niveles: personal, familiar, social, político, económico, interreligioso, etc. Aunque nadie sepa con certeza hacia donde se dirigen estos cambios su espiral descendente no augura precisamente que vaya hacia un mundo mejor, sino que incluso permiten atisbar en lontananza

un futuro más bien apocalíptico. Este sentimiento generalizado de hundimiento progresivo afecta cada vez más negativamente a una inmensa mayoría de los seres humanos en su búsqueda de felicidad, seguridad, salud, aumentando la sensación de miedo, enfermedad, vacío, llegando en ocasiones, cada vez más frecuentes, al pánico existencial. En fin, alguien dijo que la humanidad tendrá lo que la humanidad merezca. La pregunta actual es qué es lo que esta humanidad se merece. »

Toda crisis esconde muy dentro de sí desde sus causas primordiales y las dinámicas que le dieron lugar hasta las respuestas para ser superada. Aunque necesario, no basta con llegar a sus raíces a modo de diagnóstico radical, sino que desde ahí, incluso desde el fondo de su propio caos, habremos que intuir la salida de ese pozo sin aparente fondo y poner los medios para subir de nuevo a la superficie, cual modernos Dantes tratando de ascender desde el infierno.



... la humanidad tendrá lo que la humanidad merezca. La pregunta actual es qué es lo que esa humanidad se merece

Pero ningún problema se resuelve al mismo nivel de conciencia que se originó, Einstein dixit. Así que para empezar, necesitamos aceptar que, ya que son los políticos y los banqueros occidentales los que han creado un inmenso problema no van a ser ellos mismos los que lo vayan a poder resolver. El salto cuántico de conciencia necesario para ello y la creatividad que le acompañaría no puede, por definición, provenir de las mismas estructuras de conciencia ni de los mismos modelos de pensamiento y comportamiento que han originado el problema en cuestión. Esto no les es posible debido, sobre todo, a sus deficientes motivaciones (Maslow), intenciones, valores, ética, y sobre todo debido al estadio evolutivo de dicha conciencia, su psicología, e incluso nos atreveríamos a decir, “grado de evolución espiritual” reinante en el que se mueven sus principales ejecutivos y adláteres. Y aunque pudieran, no lo querrían, al menos la banca, ese maligno intermediario entre gobiernos y ciudadanos, que ha esquilado y sigue esquilando a la ciudadanía, y que por si fuera poco ahora recibe el dinero de ella, nuestro dinero, para seguir haciéndolo, engañando a los de arriba y a los de abajo. Así que nadie espere que ninguno de estos estamentos del “status quo”, origen del estado del malestar y madre de la in-seguridad social, cuyo estadio mental racional-egocéntrico y dualista es cada vez más criticado, venga con soluciones verdaderas. Es sencillamente imposible. También es irracional esperar que las cosas cambien si siempre se hace lo mismo. Y la locura es no cambiar cuando algo no funciona, sea en la vida social, en la existencia personal, en política y, por lo que al autor más toca su fibra sensible, en investigación en la oncología médica.

Alegóricamente, la primera pregunta que asalta es: Si fuera de la Iglesia hay

salvación, y la hay, ¿también la hay dentro del Sistema? Y si no hay salvación dentro de él, ni una buena y mucho menos santa voluntad en él, entonces ¿dónde puede estar esperando la propia esperanza? La experiencia histórica enseña que siempre que cualquier *status quo* ha tenido que morir, lo ha hecho matando. Y es que cuando un modelo está agotado comienza a reverberar en círculos al principio cerrados, pero que acaban formando espirales descendentes difíciles de detener (*S. Harguindey, “Krisis”, Editorial La Llave, 2007*). Mientras, fuera de él, sólo malvive la pobreza, la miseria, la impotencia, el sufrimiento, la muerte injusta. Según profetizó el gran filósofo recientemente fallecido, Raimon Pannikar, “*la política, como se entiende habitualmente, ha fracasado, y la situación actual del mundo no tiene futuro.... Los parches ya no funcionan y sólo una auténtica mutación, o metanoia, puede reconducirnos al camino correcto. El Sistema y el complejo científico-tecnocrático ya no tiene cara, la metástasis es total... El Sistema aniquila a millones cada año. El peligro sigue siendo el monopolio del racionalismo moderno... El mundo hay que desarmarlo y eso sólo se puede hacer re-almando a la sociedad. El problema en su base, es espiritual*”. (“*El espíritu de la política*”, Ediciones Península, 1999).

Por suerte, entre uno y otro estado, dentro y fuera del Sistema, está lo marginal, tantas veces denostado injustamente. Porque ahí reside esa creatividad original tan necesaria, “la creatividad del margen”. Una posición que no está dentro ni fuera de él, que no se mueve al nivel de los valores de unos, los que tienen “posibles”, ni al de los otros, aquellos para los que la vida se hace cada día más difícil, incluso imposible. Y en la vida política esa tan añorada creatividad tampoco se halla ni a la derecha ni a la izquierda de ese modelo dualista que pervive de la confrontación, la ineficacia, la hipocresía y el egoísmo, personal o partidista, de “unos estamentos políticos cuyos miembros, por lo general, en lo que se refiere a intelecto y moralidad no puede considerárseles una representación de los sectores más avanzados de la sociedad... Y es que el destino de las naciones no puede ser dejado en manos de los irresponsables dueños del poder político”, Einstein aseveró una vez más.

Sin embargo, es en el margen donde una nueva creatividad que se nutre de un estadio psicoespiritual radicalmente más evolucionado y ascendido de la conciencia humana, un estadio conocido como unitivo e integral, uno que vive más allá y por encima de cualquier dualismo, no sólo permite sino que estimula la intuición directa y creativa, la libertad de pensamiento, la generosidad, el altruismo, una sana rebeldía, el compromiso tácito y el heroísmo silencioso. Pertenece este a unos pocos individuos, por muchos que sean los que se manifiesten, pero cuyo número crece día a día, a pesar de que se han tenido que



acostumbrar a sentirse lo suficientemente cómodos morando y esforzándose desde ese a veces bendito y otras maldito margen creativo que por ahora permanece asentado en una tambaleante y peligrosa cuerda floja muy por encima del suelo de la realidad coyuntural y de los deseos y ambiciones de la mayoría de los hombres y mujeres modernos, ese juego y búsqueda despreciable de poder-fama-dinero.

Crisis profunda y creatividad. Del sufrimiento al éxtasis

“Recordad que las dificultades y los obstáculos son una fuente de salud para cualquier sociedad”.

Albert Einstein

“La crisis, el conflicto, es el rey de todo y el padre de todo”.

Heráclito

Lo que hay que comprender y aceptar es que la verdadera creatividad en cualquier campo, artístico, social, político, médico o científico, es, en primer lugar, algo muy personal, algo que pertenece exclusivamente al individuo, sólo a él, y que esa creatividad límpida nace únicamente de la angustia. En su libro *“Medicina y actividad creadora”*, Rof Carballo escribe: *“antes de experimentarse la bienaventuranza gozosa de la iluminación creadora se sufre una especie de neurosis”*, lo que él llamó: *“la neurosis de creación”*. Es una tensión sostenida, que es dolorosa, torturante, que llega a convertirse en insufrible sobre todo si la solución aparece bloqueada por todas partes. Y sigue Rof: *“Lo más espectacular y dramático del proceso creador es el proceso de iluminación o revelación, esto es, aquel momento en el cual, tras una larga y dolorosa espera en busca de una solución, al final surge ésta como una revelación que viniera de otro mundo... A su vez, lo característico del hombre creador es su disposición a responder con un sobrehumano esfuerzo de síntesis al reto que planean a la mente humana el desorden y el desequilibrio”*. Por lo tanto, es en el fulgor de la crisis donde nace la inventiva, los grandes descubrimientos y las mejores estrategias, lo que se conoce como *“creatividad paradójica”*, o creatividad nacida desde dentro de un estado de destructividad y caos. Además, por si las dificultades fueran pocas, durante esos estadios iniciales de un proceso de creación la intervención de la sociedad suele ser negativa. *Y es que, en realidad, ni los partidos políticos, ni siquiera las asociaciones científicas, pueden en esencia, pensar. Sólo el individuo puede pensar. Una corporación puede organizar la aplicación de un descubrimiento ya hecho, pero no hacer uno. Sólo el individuo libre puede hacer un gran descubrimiento. ¿Se imagina usted un comité de científicos haciendo los descubrimientos de un Charles Darwin? Además, si no chocamos contra la razón nunca llegaremos a*

nada, Einstein volvió a recordarnos todo esto, así como que la verdadera crisis es la crisis de la incompetencia, que sin crisis no hay desafíos, y sin desafíos la vida es una rutina que acaba por convertirse en una lenta agonía. Pues al fin y al cabo es en la crisis donde nace la inventiva, los descubrimientos y las grandes estrategias. (Para más información al respecto, ver el capítulo de este autor: *“Dinámica espiral de las crisis psico-espirituales: de la caída al infierno y al caos a su superación y curación”*, en el libro *KRISIS, Ediciones La Llave, 2009*).

Vocación, estadios superiores de conciencia en grandes creadores en la ciencia y la medicina. Expertos e “inperitos”. Una visión radical

“La vocación es el sentimiento más paradójico que se puede imaginar. Es una llamada, interior y repentina, que por una parte confiere a un individuo la máxima libertad imaginable, pero por la otra no le permite ninguna elección. Al ser totalmente absorbente y exigente con la persona, le quita toda libertad para elegir otro destino. A veces incluso le obliga dejar de ser lo que era y el que era para obligarle a convertirse en otro ser completamente diferente”.

Dr. Jose Luis Arranz Gil

Hoy en día se oye por doquier, tanto en el mundo de la medicina como en otros muchos ámbitos, ese repetitivo cliché de que alguien “es un gran profesional”. La sociedad, el modelo de pensamiento único actual, con su cada vez más empobrecido y empobrecedor racionalismo moderno, el mismo academicismo - cada vez más vulgar y corrupto institucionalmente, e incluso personalmente en algunos casos -, la práctica de la medicina, etc., está lleno de grandes profesionales, muchos de ellos muy respetables, a pesar de no tener porque ser grandes creadores ni padres de nuevas y maravillosas ideas originales. Este es el mundo y estadio de “los expertos” en las diferentes disciplinas, de la oficialidad, de lo racional, del poder político, de los banqueros, incluso del academicismo y de la universidad. Los expertos representan la llamada *“ciencia normal”* por Thomas Kuhn y al *“científico medio”* de la cita inicial de Nietzsche, todos ellos encuadrados en el *status quo*, en el Sistema. Kuhn apuntó certeramente que es precisamente la profesionalización la que conduce a una inmensa limitación de la visión de los científicos y a una resistencia considerable a los cambios de forma de pensar y de paradigma, y por ello, al verdadero progreso. Pero asimismo es el mundo de una competitividad desalmada, de la agresividad, del materialismo, de unos egotismos a toda prueba, así como de la corrupción, la hipocresía y la envidia. Representa la mayor parte de la vida actual, inmersa en el paradigma del dualismo confrontador y de la preponderancia del

omnipotente ego, o en su versión crítica, del ego-ísmo, de la ego-latría y del ego-centrismo. Pero nuestro experto también se queda fuera de algo (ex-) al verlo todo desde fuera de su propia esencia y naturaleza, actuando desde los valores y modas de lo superficial y conveniente. Así el narcisismo se ha convertido en el gran pecado de la civilización moderna.

En este punto es donde aparecen, e interfieren, “los in-pertos”, los cuales este autor reconoce que son los depositarios de su cariño y simpatías. Lo primero que hacen es echar la vista atrás, volviendo a las propias raíces, ya que a veces muchas de las soluciones del futuro están escondidas en el pasado, en el origen, en la misteriosa llamada de la vocación, cual intento de retroceder antes de volver a avanzar con más ímpetu, proceso creativo que ha sido etiquetado por Salvador Pániker como “*ensayo retroprogresivo*”. Y en nuestro mundo, el de los médicos e investigadores, comenzando por añorar aquellos tiempos juveniles como estudiantes de medicina en los que lo que más se valoraba y más se nos inculcó, si no lo teníamos ya dentro, era la vocación (Gracias, Don Eduardo). Ahí aprendimos que a la vez de formarse como unos grandes profesionales algunos sentían que era más importante formarse como “unos grandes vocacionales”. Y eso es lo que nos ocurrió a algunos, gracias a Dios (y a Don Eduardo Ortiz de Landázuri).



... un minuto puede estar tan intensamente vivido que parezca un día o un año

Por supuesto que la vida convierte a las personas, médicos en este caso, en expertos en algo, *peccata minuta* de cualquier manera, no más que el aprendizaje de un oficio, lugar donde la pasión suele desfallecer a la vez que la rutina, la conveniencia y el adocenamiento van instaurándose y cobrando vida, momento preciso en que la vocación comienza a morir. Pero esa llama inicial a veces se reaviva desde sus cenizas, lo que lleva a unos pocos, los más creativos habitualmente, a convertirse en “in-pertos”. Raza de *rara avis* la de estos, que se identifican y se sienten uno con la esencia de los problemas y su naturaleza íntima (adualismo), tratando de ver los problemas desde dentro de su propia naturaleza e intimidad, a través de la intuición, es decir, de esa indefinible enseñanza del intangible espíritu, o tuición interior. Fundiéndose apasionadamente con la misma esencia y naturaleza de los problemas, se accede a ellos desde su misma raíz, desde el origen, desde la escondida savia del árbol de la ciencia, desde ese misterioso “*órgano de la imaginación creativa*” de Rof Carballo, o, lo que es equivalente, merced al acceso directo a ese asimismo inexplicable choque frontal con “*el fenómeno primigenio*” según lo trató de comprender Goethe. Mientras, las ramas del árbol de la ciencia, en su superficie,

siguen siendo explotadas por los expertos, los cuales, de paso, son muy felices atesorándolas, dominándolas y sacando todo el provecho material posible de ellas.

El conflicto surge cuando los “IN” se inmiscuyen en el campo de los “EX”(pertos), tratando de transmitir soluciones inéditas, descubrimientos asombrosos, gracias a nuevas y aparentemente (al menos al principio) locas y descabelladas ideas. Pero es que el estadio de los EX-pertos, tantas veces desde un estrecho y rígido neonazismo mental y espiritual tan propio del estadio del pensamiento racionalista a ultranza no es capaz de aceptar que casi nunca hay esperanza alguna para toda idea que no parezca extraña al principio. La mentalidad moderna-racionalista propia de los EX, tampoco puede comprender que en lo tocante a la ciencia, la autoridad de un millar no es superior al humilde razonamiento de un hombre, al menos según Galileo. Y como su hambre es de “datos”, nuevos o que al menos suenen a nuevos, para que así la maquinaria de producción no se pare, tampoco comprenden que en muchas ocasiones lo importante en la ciencia no es tanto obtener nuevos hechos como descubrir nuevas formas de pensar sobre ellos, y que investigar es “*ver lo que todo el mundo ha visto y pensar lo que nadie ha pensado*” (Szent-Gyorgyi/Heisenberg). Y es que para que aparezca *de novo* uno de esos infrecuentes actos genuinamente creativos es imprescindible contar con un estado de elevada energía que hace posible una percepción nueva por medio de una mente hipersensible. Todo esto hace que los IN(impertinentes) sean frontalmente rechazados por el dominante *brave new world* de los EX(pertos), los que de paso se otorgan las verdades absolutas en los campos que dominan, al menos política y económicamente, ya sea en el mundo de la ciencia, la medicina, la investigación, la economía, la política, etc. Estos últimos pertenecen a ese *status quo* que se defiende hasta sus últimas consecuencias, y que por lo general se mueve a nivel del academicismo o en altas esferas de la política y/o de las multinacionales químico-farmacéuticas, estamentos todos ellos cada vez más desprestigiados. Un estadio mental, racionalista a ultranza, que presume de tener fichados a los “peligrosos” avatares y líderes del cambio y del progreso, cuando en muchos casos, no en todos, le invade un gran misoneísmo y terror a cualquier cambio de paradigma y así al verdadero progreso, tal como anunció Thomas Kuhn en su libro “*La estructura de las revoluciones científicas*”. Por todo ello, los EXpertos siempre tratan a los IN-pertos de IM...pertinentes. Lo que faltaba. Por fin, cuando el poder de los EX no puede evitar que una nueva y gran idea brote desde los sorprendentes subsuelos de la mente humana y salga a la superficie, florezca y triunfe, aunque hasta ese momento se haya hecho todo lo posible para que siguiera enterrada, y a sus defensores con ella, es el momento que los IN recuerdan a los EX aquello de que toda nueva

gran idea pasa inevitablemente por tres fases: primero es ridícula, después es peligrosa, y después... ¡todos la sabían! Y es que no es nada nuevo recordar también que “*los grandes espíritus siempre han encontrado una violenta oposición por parte de las mentes mediocres*”, Einstein de nuevo al quite. Lo que nunca entenderá la mente mediocre es que raramente si alguna vez se da el nacimiento de una nueva y más elevada conciencia sin dolor ni de una gran idea si no es merced a una inmensa soledad y sufrimiento de la personalidad creadora que la alberga. Y cuanto más grande e importante sea la idea, mayor el sufrimiento para que se pueda dar a luz. Mientras, la despiadada intolerancia de la vulgaridad y la mediocridad siempre seguirá tratando de obstruir con todas sus fuerzas y agresividad las vías del genio, del heroísmo, de la originalidad y de la santidad (Juan Ingenieros, en: “*El hombre mediocre*”).

Estados mentales alterados, superiores y trascendentales en grandes científicos creativos

“*Sorprendernos por algo es el primer paso de la mente hacia el descubrimiento*”.

Louis Pasteur

Todo esto lleva a comprender mejor otro gran problema y desafío de una gran mente creativa, el de la continua obsesión por sus propias ideas, las que en muchas ocasiones ella misma no comprende de donde procede. Uno de los creativos más representativos entre todos ellos, Charles Darwin, utilizó las siguientes palabras para explicarlo: “*Es una maldición para cualquiera estar tan abstraído con un tema como yo lo estoy con el mío*”. El físico y premio Nobel Wolfgang Pauli maldijo su suerte y confesó desear que el destino le hubiese deparado ser actor, músico o camarero. Y es que la obsesión es una nueva e insufrible tortura que absorbe día y noche a la víctima de un oculto, doloroso y elusivo proceso creativo que durará hasta que un extático sentimiento “Eureka” surja de parajes desconocidos del cerebro y nos proporcione en un instante la solución final a un oscuro problema a través de una iluminación capaz de saltar instantáneamente a la respuesta buscada y a una nueva perspectiva sintética. Esto es como lo que sucede en la resolución repentina de los acertijos o *koans* zen-budistas, para los cuales la mente racional y lineal no está capacitada para resolver. Así, la liberación final de la obsesión nos llega por fin, si es que llega, superando el penoso estado previo de excitación obsesiva, y liberando al médico, científico o artista creativo de lo que puede ser interpretado, incluso correctamente, como una neurosis de ansiedad e incluso como un proceso abiertamente paranoide y psicopático.

Para entender dicho estado intermedio de confusión mental que lleva a la obsesión por solucionar paradojas incomprensibles exclusivamente desde el nivel racional, algo difícilmente concebible, se puede recurrir no sólo a las oscuras y alejadas entrañas del Budismo Zen sino a algunas situaciones más cercanas al hombre occidental reflejadas en ciertas películas. Por ejemplo, el estado de confusión que domina al personaje del comandante alemán en “*La vida es bella*” de Roberto Benigni, es incapaz de conciliar el sueño por no poder solucionar mentalmente ciertos acertijos, o, en un caso similar, el estado de estupor y aparente locura del personaje del actor Richard Dreyfus en la película “*Encuentros en la tercera fase*”, de Steven Spielberg, cuando Dreyfus se sabe, aunque inconscientemente, en posesión de una verdad muy importante, pero de la que solo tiene una confusa imagen mental, y de la que no conoce su origen, naturaleza, ni lo que representa y significa. Por lo cual lo único que se le ocurre hacer para liberarse de su obsesión es representar su sueño construyendo una montaña de tierra y barro en su propio jardín, lo que, lógica y racionalmente, lleva a su familia a pensar que está absolutamente loco. Estas escenas representan algo muy similar a lo que sienten por lo general los grandes creativos, junto a una mezcla entre respeto y miedo por su propia subjetividad, al menos durante los estadios iniciales del nacimiento de una gran idea totalmente desconocida hasta entonces, y lo que durará hasta el doloroso parto representado por la capacidad de re-racionalizar y comunicar lo descubierto a toda la humanidad, incluso a él mismo. Ese casi intemporal momento de explosión creativa supraracional y sintética que da forma a un nuevo aspecto de la realidad al unirse de pronto todos los desperdigados astillamientos previos en la mente de un hombre sumergido en una profunda crisis creativa, casi nos atreveríamos a calificarlo como de instante místico. Un instante atemporal de inspiración repentina que recuerda al ejemplo del matemático Kekulé que soñó, mientras dormía, la composición del anillo de benceno, y al “¡Eureka!”, de Arquímedes.



Ambos ejemplos representan el momento en que el problema se resuelve solo, instante al que Maslow calificó literalmente como momento de revelación, de iluminación, de comprensión total, de lucidez y éxtasis, y que puede asimismo denominarse como un instante atemporal o transtemporal. En esta situación, como en los estadios previos a la resolución del conflicto y la crisis, otra experiencia a tener en cuenta es que la inmersión total de la persona en la problemática de un proceso de investigación fundamental muchas veces haga que esta pierda completamente el sentido del tiempo. En palabras del mismo Maslow: "...de modo que un día puede pasar como si se tratara de un minuto y un minuto puede estar tan intensamente vivido que parezca un día o un año" (Abraham Maslow, "El hombre autorrealizado"; Editorial Kairós). A partir de ahí la desintegración se reconstruye al instante al colocarse la pieza final del rompecabezas en una nueva integración a un nivel de conciencia diferente. Estas situaciones nos recuerdan a la Teoría del Caos aplicada al proceso creativo en ciencia y medicina.

Finalmente, una vez hecho el descubrimiento, aún queda un estadio final, que es el dar a conocer al mundo algo radicalmente nuevo, muchas veces contrario a todo lo anteriormente conocido. De todas maneras, el hombre creativo sabe que puede ser motivo de feroces críticas y persecuciones, y hasta es muy probable que toda su vida personal, familiar y profesional puedan quedar destrozadas. Según Thomas Kuhn, este paso sólo se puede dar en base a la fe, una fe parecida a la religiosa, a la cual Einstein denominó "experiencia cósmico-religiosa", y a la que sus críticos más feroces y estúpidos apodaron "la experiencia cósmico-religiosa de Einstein".

Kuhn también insiste en que los grandes creativos deben de ser capaces de vivir a veces en un mundo desordenado, por lo que algunos de ellos han sido impulsados a abandonar sus esfuerzos pioneros por su incapacidad para tolerar la crisis y la tensión exigidas, siéndoles imposible acomodarse a una situación que nunca ha existido con anterioridad y que jamás ha experimentado nadie. Queda un detalle más: se ha dicho que todo el

proceso creativo-autodestructivo puede acabar en un estrepitoso fracaso debido a las influencias ambientales alrededor del creador. Rof Carballo hizo la observación de que prometedoras carreras profesionales en grandes creadores de orden superior han fracasado finalmente por la influencia negativa de una mujer o de sus propias familias, desde Sócrates hasta el día de hoy. Aunque también ocurre lo contrario, que una mujer haya sido el apoyo necesario para evitar el derrumbamiento de un hombre creativo sumido en terribles bloqueos de expresividad para sus ideas y otras dificultades insalvables, algo que dijo de sí mismo, refiriéndose a su esposa, nuestro premio Nobel Severo Ochoa. Para finalizar, Max Planck añadió algo que la experiencia confirma continuamente: que una nueva verdad científica no triunfa por medio del convencimiento de sus oponentes, haciéndoles ver la luz, sino que dichos oponentes llegan a morir y crece una nueva generación que se familiariza con ella.

A modo de colofón, digamos que para los lectores interesados en estos temas, de los cuales los científicos puros por lo habitual son tan reacios a hablar, el profesor Charles Tart, miembro fundador del Instituto de Psicología Transpersonal de Palo Alto, California, miembro senior del Instituto de Estudios de Ciencias Noéticas y profesor de Psicología de la Universidad de California, dirige y edita una revista digital llamada TASTE, siglas en inglés para "The Archives of Scientists Transcendent Experiences", dedicada a las experiencias psíquicas, místicas, trascendentales e incluso espirituales, así como a los estados alterados de conciencia que los mismos científicos han reportado acerca de sus estados mentales y sobre las dinámicas de sus procesos internos durante los períodos más fervientes de creatividad.

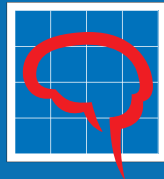
Creatividad y envidia en la medicina y en la ciencia: Mozarts y Salieris

"Los hombres que abandonan el camino trillado son innovadores, y los que persisten ciegamente en él dificultan el progreso científico".

Claude Bernard

Con motivo de la celebración del 50 aniversario de la inauguración de la Clínica Universitaria de Navarra, el conocido cardiólogo Dr. Valentín Fuster dio una extraordinaria conferencia científica y divulgativa durante el mes de Marzo, 2012, sobre el futuro de la prevención, el tratamiento y la investigación de las enfermedades cardiológicas, en especial de la arteriosclerosis vascular, coronaria y periférica. Entre las cosas que apuntó irónicamente el Dr. Fuster fue que en este país, si vales cinco, mejor que digas que





EuroEspes

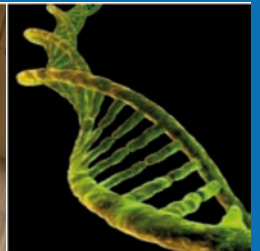
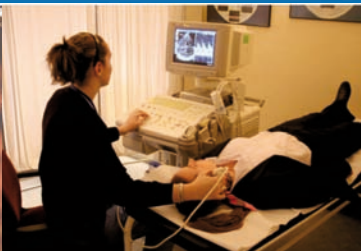
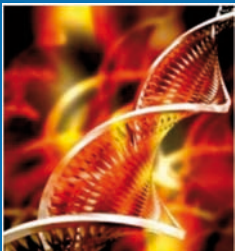
Departamento de Medicina Interna

La personalización del tratamiento aumenta la eficacia,
evita efectos indeseables y reduce costes innecesarios

Medicina Personalizada



La identificación precoz del riesgo nos permite prevenir enfermedades



Centro de Investigación Biomédica EuroEspes

Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica

Santa Marta de Babío | 15165 Bergondo, La Coruña. Tel.: 981 780 505. Fax: 981 780 511

www.euroespes.com - e-mail: info@euroespes.com

vales tres para que los demás puedan decir que vales uno o cero, una clara referencia al pecado oficial de nuestro país: la envidia. Esta deficiencia de la personalidad se define como tristeza o pesar por el bien ajeno, y en una acepción ligeramente diferente, desear para sí lo que otro tiene, es o representa, así como el cariño o estimación del que otros disfrutan. En el mundo de la medicina ha sido de nuevo Rof Carballo el que mejor ha tratado con esta



Nadie a un mediano nivel de evolución de su naturaleza y conciencia puede comprender el inmenso esfuerzo que requiere el gran trabajo teórico original

enfermedad caracterológica “tan nuestra”. Su monumental y desafortunadamente ya casi olvidada joya literaria: “*Medicina y actividad creadora*” (Revista de Occidente, 1964) dedica secciones enteras al problema de la envidia en el mundo médico y en la historia de la medicina. La principal conclusión es que la envidia es el gran peligro de la creatividad ya que perturba y trata de paralizar el proceso de creación desde su raíz, convirtiéndose así en su principal enemigo y fuerza aniquiladora. La envidia fue tildada como “*la enfermedad de Caín*” y “*gangrena del alma*” por Unamuno, ya que el envidioso tiene algo de demoníaco, y “*la envidia de Luzbel*” según Melanie Klein. En el mundo de la Medicina la envidia se debe principalmente a la que produce la creatividad ajena, su capacidad y energía creadora, la fuerza de su increíble naturaleza, saber que el otro tiene un don especial y casi divino del que el envidioso es consciente de que carece y siempre carecerá. Su inofensiva y sutil apariencia esconde una agresividad disimulada y vergonzante, unos celos obsesivos y autodestructivos de porte pasivo, cual silenciosa e hipócrita serpiente edénica preparada para un sorpresivo ataque al calcañar. Esto permite entender otras características del envidioso: su estupidez y cobardía, aparte de su división interior, con una parte de sí mismo odiando a la otra. Todo lo que a decir del gran médico y psiquiatra gallego sucede porque en primer lugar el envidioso no es capaz de apreciar los ímprobos esfuerzos, e incluso sufrimientos, del creador solitario. Una persona que para ser lo que es y llegar a donde ha llegado ha tenido que dar bruscos saltos de fe en el vacío dentro de la más absoluta soledad, superando flashes de intuición que podrían haber acabado física y mentalmente con la mayoría de las personas, como confesó Einstein sobre sí mismo.

Se necesita mucha fe en el valor de las propias ideas para luchar a brazo y mente partidos con esos episodios agudos de “neurosis creativa” hasta que llegue el día, o más bien la noche,

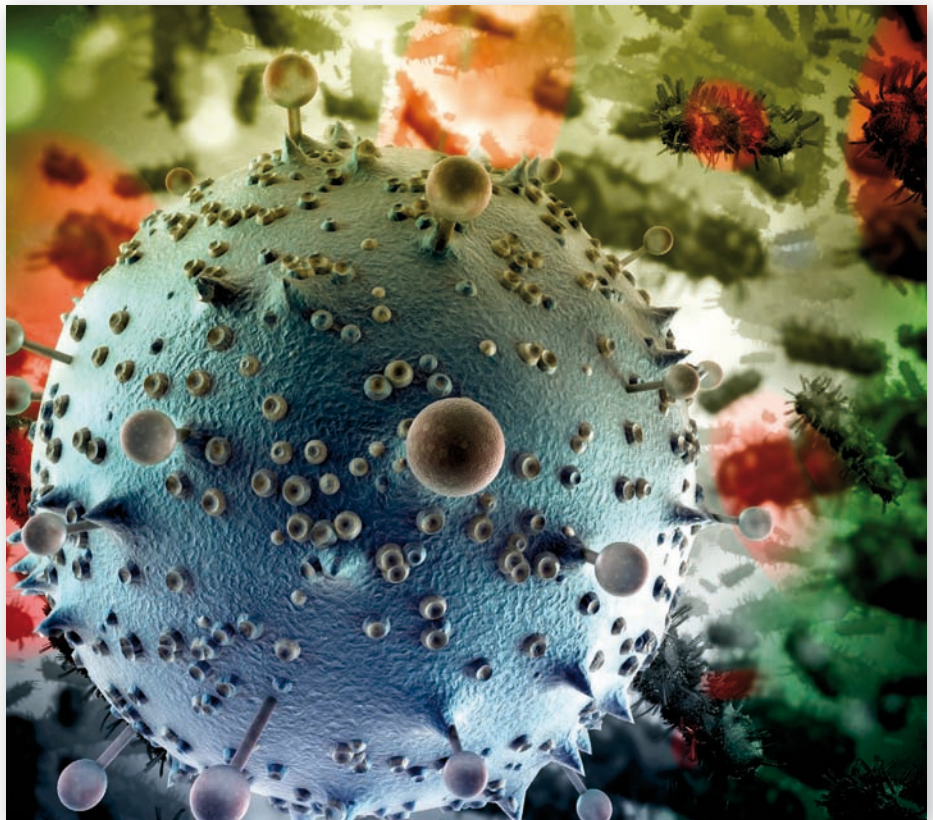
en que el creador pueda sostenerse por sus propias fuerzas encaramado peligrosamente en una cuerda floja situada en las alturas de la conciencia, allí donde vive un nivel psicológico y espiritual más allá de sí mismo (estado no-egoico o estadio transpersonal). Un nivel donde no se conoce lo que es la competitividad o la malicia, ni el interés o la mera conveniencia personal. Una vez que se ha llegado hasta dicha posición, la persona logra abandonarse y olvidarse de sí misma dejando su ego atrás y abajo, donde también quedan olvidados los dolorosos aspectos negativos de un proceso creativo e iniciático que le ha hecho pasar por las penas del infierno en muchas ocasiones, y en algunos casos a todo lo largo y ancho de la mayor parte de su vida. Para hacer comprender al resto de los mortales lo que implica y ofrece ese nivel de conciencia y naturaleza creativa que mora más allá de uno mismo, Abraham Maslow utilizó el siguiente ejemplo: “*Supón que has descubierto una cura contra el cáncer. ¿Te preocuparías acerca de tu cuerpo, o por estar en peligro personal, o acerca de tu corazón?*”. Mejor y más sucinta explicación es imposible.

Si el envidioso conociese algo de todo esto, o fuese capaz de colocarse empáticamente dentro del alma del creativo desnudo aunque fuese por un único instante, su envidia desaparecería de inmediato y quedaría transformada en compasión, lástima o admiración, cuando no en confusión acerca de sí mismo al verse obligado a mirarse en el espejo de su propia y muy enferma naturaleza. De entender algo, el envidioso no hubiera deseado nunca jamás ser o conseguir lo que el envidiado, mucho menos estar en su pellejo ni un solo día, a lo que ni siquiera se hubiera atrevido. Los seres mediocres y vulgares anhelan afanosamente resultados pero no están dispuestos a soportar las paradojas de la mente y llevar a cabo el trabajo necesario para llegar a ellos, lee una enseñanza de Buda. Si un Salieri dedicado a la medicina hubiese comprendido a un Mozart investigador, no le hubiese envidiado, posiblemente le hubiera dado pena. Pero incluso eso hubiese sido imposible porque sólo un genio puede comprender a otro y el envidioso no tiene posibilidad alguna de poderse mover al elevado nivel de conciencia del genio, ni siquiera comprenderlo lo más mínimo. Ya se sabe que el genio logra nadar a duras penas en las mismas aguas en las que el loco se ahoga. Y el mediocre y el envidioso también.

Lo hasta aquí dicho define las principales raíces de la envidia: la ignorancia de la naturaleza humana, el desconocimiento de la existencia de diferentes niveles de conciencia muy demarcados, la incompreensión de la esencia de los demás tanto como la de uno mismo, así como la insatisfacción con lo que uno es, tiene, o representa. Por fin los envidiosos añaden a su sufrimiento el hecho de no poder ser ellos

misimos, lo que explica el hartazgo y la insatisfacción con sus propias vidas. Es esto lo que reflejan atacando a los envidiados y utilizándolos a modo de chivos expiatorios de sí mismos y de sus propias deficiencias. Lo que permite comprender que la envidia sólo es posible al nivel de las limitaciones que impone el modelo racionalista-egoico y personalista-egocéntrico-narcisista de la modernidad, sobre todo cuando queda en evidencia en cuanto a su relativa ignorancia y ceguera comparado con el nivel de conciencia del verdadero creativo, que para sobrevivir psicológica y espiritualmente se ha visto obligado a colocarse por fuera y encima de sí mismo, salvándose así merced a la capacidad de convertirse en un testigo externo de sí mismo.

Nadie a un mediano nivel de evolución de su naturaleza y conciencia puede comprender el inmenso esfuerzo que requiere el gran trabajo teórico original, es decir, el que nace totalmente desnudo en la mente de su creador, es decir, sin antecedente alguno, esa inmersión intuitiva en algo que llega como un don desde no se sabe dónde, siempre desde un nivel supraracional, muchas veces acompañado o precedido por lo que se conoce como “tormenta cerebral”, e incluso en medio de estados de una absoluta confusión y terribles ataques de pánico. Algo que los estúpidos y envidiosos, desde su estrecha racionalidad y soberbia, aprovechan para tachar al gran creativo de locura e irracionalidad, confundiendo lo superior - lo supraracional - con lo inferior - lo pre o irracional -, o en otras palabras más técnicas, cayendo, en su estupidez e ignorancia, en la famosa “Falacia Pre-Trans” de Ken Wilber ahora aplicada a la medicina y a la ciencia. Y es que según el mismo autor, “la aparición de cualquier estadio superior de la conciencia humana es vista por el ‘status quo’ como el mismo Diablo”, lo que convierte al gran médico o investigador creativo en un pionero que no teme adentrarse en la selva de lo desconocido y a su vez en un verdadero héroe por ser el primero que intenta la siguiente estructura superior de la conciencia, más allá de toda seguridad personal, siendo perfectamente consciente de que puede estar dejando una vez más su vida en el empeño. Tal vez la excepción a esta lucha sea alguien como Mozart, que no parece que necesitara ascender al nivel de esta estructura de la conciencia, o *meme*, extra-, supra- y transpersonal, porque probablemente vino a este mundo con ella impregnada en su naturaleza, alma o espíritu,



y a la que el psicólogo Carl Jung se refirió como una que capacita a algunas personas a superar problemas que a otros habrían destruido.

Experiencias emocionales, y aparentes casualidades en los procesos de creatividad científica. Un apunte personal

“Un gran descubrimiento necesita suerte, inventiva e intelecto, ninguna característica puede sobrevivir sin la otra”.

Goethe

Creemos necesaria una breve explicación de cómo todo lo dicho hasta ahora ha sido importante para el autor desde hace más de treinta años. Los saltos dados en nuestro trabajo y evolución científica datan en sus inicios del año 1975, cuando chocamos con una paradoja irresoluble necesitada de una forma diferente de enfoque resolutivo al de la racionalidad lineal. Observamos clínicamente, por puro serendipismo y “aparente” casualidad, que ciertos casos de cáncer de colon en humanos se originaban a través de los mismos mecanismos o procedimientos quirúrgicos (ureterosigmoidostomía) (US) por los que otros se curaban de forma espontánea (S. Harguindey, y cols. *Annals of Internal Medicine*, 1975), algo aparentemente irracional a todas luces. La pregunta que surge es: ¿cómo un

mismo procedimiento puede dar lugar a dos situaciones completamente opuestas, por una parte la inducción de un proceso maligno y por la otra su propia curación? Sin entrar en detalles, esta paradoja se solventó de pronto al “encenderse una luz de forma repentina” y darnos cuenta de que lo único que podía explicar tan absurda y misteriosa situación era una ligera modificación en lo que se refiere a la concepción del tiempo de incubación de



... sólo un genio puede comprender a otro

ambos procesos, con la inducción de cáncer de colon tras US en la situación crónica, fechada en años, y cura “espontánea” de dichos tumores por mecanismos desconocidos en la fase aguda después de una US, fechada en semanas. A partir de ahí la continua obsesión por resolver y llegar a las raíces de esta observación “desnuda” (sin antecedente previo alguno) llevó a que durante los siguientes 35 años se publicaran por nuestro grupo más de 140 publicaciones científicas, mayormente en revistas punteras norteamericanas e inspirando y sirviendo de base a muchas más. Aquella “casual” observación inicial ha evolucionado a lo largo



de los años dando lugar a al menos seis ramas principales e interrelacionadas de investigación, cual brotes salidos de las raíces y el tronco de un mismo árbol original: 1) El haber podido mostrar que todos los tumores malignos, en sus múltiples localizaciones, tienen muchas más características en común que diferencias a todos los niveles - en su biología molecular, bioquímica, metabolismo, anatomía patológica, y hasta en sus manifestaciones externas - que las que los separan; 2) Este paso dio posteriormente lugar a conseguir aunar bajo una perspectiva unitaria la mayor parte de todas las ramas de investigación oncológica en un nuevo modelo o paradigma integral (S. Harguindey y cols. *Biochem. Biophys. Reviews Cancer*, 2005); 3) El siguiente salto

deductivo fue el que ha permitido proponer más recientemente un mismo modelo de tratamiento para todos los tumores malignos, modelo en fase aún inicial pero que se ha acompañado durante los últimos años de miles de publicaciones a nivel mundial, y lo que asimismo dio origen hace 4 años, y gracias a un Simposio Internacional generosamente organizado por la Fundación Areces de Madrid, a la reciente formación de la *International Society for Proton Dynamics of Cancer* (ISPDC) (www.ispdc.net). Esta sociedad cuenta en la actualidad con más de doscientos miembros, en su mayoría líderes a nivel mundial en sus respectivos campos y procedentes de las más prestigiosas universidades y centros de investigación y tratamiento del cáncer del mundo, desde Estados Unidos a Japón y desde diversos países europeos a África; 4) A partir de ahí, como “beneficioso efecto colateral” nació una nueva concepción teórica inicialmente trasladada desde conceptos de la oncología ahora aplicados a la neurología, dentro de un nuevo modelo de investigación integrada “*traslacional más transversal*”, sobre los mecanismos de muerte celular (apoptosis) en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, etc. (S. Harguindey

y cols. *Current Alzheimer Research*, 2007); 5) El punto anterior nos ha posibilitado más recientemente el proponer la utilización de factores de crecimiento de origen no-neurológico en enfermedades neurodegenerativas, área que aún se encuentra en la actualidad en sus estadios iniciales (*Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2008); 6) Finalmente, este nuevo modelo y paradigma he derivado a áreas tan imprevisibles y aún oscuras como la interpretación de la muerte celular de las células cancerosas y la resistencia a fármacos antineoplásicos desde el punto de vista de la misma física teórica (C. Rauch S. Harguindey, y cols. *Cell Membranes, Cytosolic pH and Drug Transport*. In: *Cancer and MDR: Physics, Biochemistry and Molecular Biology*, 2009).

Por supuesto, en ningún momento de esta larga evolución de más de 35 años dedicados a una misma concepción y al crecimiento de un área científica previamente inexplorada ha contado con el apoyo o interés de la industria farmacéutica a nivel internacional, sino más bien con una en ocasiones durísima oposición frontal, hecho que ha sido claramente plasmado en una reciente publicación, en castellano e inglés, por parte de un numeroso grupo de investigadores perteneciente a nuestra Sociedad Internacional para el Transporte de Protones en el Cáncer (V. Huber, y cols. “*Proton Dynamics in Cancer*”, *Journal of Translational Medicine*, 2010; www.translational-medicine.com/content/8/1/77; ver traducción al castellano en *GEN T*, Julio, 2010).

Conclusiones y consejos para un joven médico y/o científico

“Cualquiera que elige el camino recorrido está tan bien como muerto”.

“Sólo el médico herido cura”.

Carl Jung

Nuestro Gregorio Marañón, comentando sobre lo que el gran clínico anglosajón William Osler escribió a un médico recién graduado que le pedía consejo sobre el punto más importante para saber cómo enfocar su futuro profesional, le dijo: “*Marry the right woman - casaos con la mujer adecuada*”, añadiendo a continuación: “... Tiene usted por delante una carrera en la cual una buena mujer puede ayudar; una que no lo es, causar el naufragio...”. En otra situación, otro gran consejo fue dado a través de una carta hace más de treinta años a un joven médico en pleno periplo de investigación en el extranjero, por un catedrático de medicina, aparte de gran médico y ser humano, el ya fallecido profesor Eduardo Ortiz de Landázuri: “*Usted tiene ideas, y eso hay que pagarlo, y mientras mejores y más originales sean estas mayor será el precio a pagar. Vivimos sin ellas, y eso es lo rentable, aunque parezca una paradoja. Sé lo que los demás, por mucho que le queramos, le hemos hecho sufrir, y pienso que le seguiremos haciendo padecer. Pero no nos haga caso a nadie y siga su propio camino por dificultoso que sea. Ese mismo y apasionado sendero sabrá al final donde llevarle. Las casualidades no existen. Confíe en la vida, y en su vida*”. Ese consejo fue dado al autor de este artículo hace más de 30 años. Por supuesto que aún se atesora esa carta...

En cuanto al siempre impredecible futuro (y al no menos impredecible pasado) con sus inesperados brotes de creatividad, y sea “la víctima” de ella un médico, científico, investigador, artista, etc., hay que estar dispuestos a reconocer que un gran creador puede surgir de pronto en cualquier parte, incluso no es infrecuente que lo haga en los lugares más improbables y desconocidos. Y es que las grandes novedades comienzan siempre por el rincón más inesperado, Espinoza *dixit*. Los más originales y valiosos creativos suelen ser personas inconformistas, jóvenes o menos jóvenes aparentemente alocados, extraordinariamente individualistas, desde gruñones a introvertidos e insociables, casi autistas. Al vulgo les impresionan como seres llenos de rarezas y a sus superiores como poseídos por una enorme soberbia y arrogancia por comportamientos muchas veces despectivos para con los demás, a los que pueden tratar incluso como seres molestos e ignorantes. Mientras, nuestro joven héroe creativo, cual lobo estepario, ha de saber que mientras más avance en lo desconocido y se adentre en esa selva inexplorada menos compañeros de viaje, e incluso amigos, tendrá. Finalmente, más allá de un punto de no retorno, estará completamente solo, según apuntó Hans Selye en su clásico libro “*Del sueño al descubrimiento*”. Tendrá que aceptar que su mente maravillosa, como la del matemático John Nash en la película del mismo nombre, habrá de afrontar todo tipo de dificultades difícilmente salvables durante un largo viaje iniciático hecho sólo para héroes e incluso avatares de una nueva era. Y que no espere hallar otra mente gemela en la que apoyarse o con la que compartir, o por la que ser comprendido. Este viaje a lo desconocido se resume en las palabras de un médico extraordinariamente creativo que refleja el drama de un pionero de imbatibles convicciones morales luchando contra la mediocridad, la hipocresía y el pragmatismo de la sociedad democrática de su tiempo. Cuando, después de haber superado mil peligros en su selva interior y haber llegado a su destino final, esperamos que escuche una sencilla pregunta: “*¿Doctor Livingstone?, supongo*”. Aunque en este caso es otro médico, heroico más allá de lo imaginable, el Doctor Thomas Stockmann, protagonista principal de la obra de Henrik Ibsen “*Un enemigo del pueblo*”, quien después de pagar el precio de ver toda su vida personal y familiar destrozada y hundida por la hipocresía y corrupción de las instituciones democráticas de su país, consigue dejar un resquicio abierto a la esperanza, cuando a través de sus últimas palabras nos dice: “*¡Chist! ¡Silencio! Todavía es un secreto pero acabo de hacer un descubrimiento...*” - Por lo que su esposa, amorosamente, se queja: “*¡Válganos Dios! ¿Otro?*” - Y a lo que el Dr. Stockman, con una mezcla de extraordinaria fuerza interior a la vez que tristeza, contesta: - *¡Escuchad lo que acabo de descubrir!... El hombre más fuerte del mundo es el que está más solo*”.



Salvador Harguindey

salvaszh@telefonica.net

Agradecimientos:

Agradecimientos: El autor agradece al Dr. Jose Luis Arranz por proporcionarle la literatura pertinente y necesaria de su monumental biblioteca médico-humanista, así como algunas de sus propias ideas para la confección de este artículo. Asimismo se agradece a la “Association of Proton Dynamics in Cancer Research ‘Magic Bullets in Cancer Treatment’”, Madrid, por su colaboración y apoyo.

Nota: Algunas de las citas de este artículo han sido tomadas del libro del autor: “Una sabiduría para todos los tiempos” (Ediciones La Llave, Barcelona, 2007).

© 2012, Salvador Harguindey

Dr. Salvador Harguindey
Instituto de Biología Clínica y Metabolismo (BCM)
Vicepresidente, Sociedad Internacional de Dinámica de Protones en el Tratamiento del Cáncer (ISPDC) (www.ispdc.net)
Profesor Honorífico de Investigación, Universidad de Alcalá de Henares
c) Postas 13
01004 Vitoria
Tel.: 34 945232014
Fax.: 34 945261245
E-mail: salvaszh@telefonica.net
Blog: <http://salvadorharguindey.blogspot.com>

Cátedra EuroEspes de Biotecnología y Genómica *EuroEspes Chair of Biotechnology and Genomics*

Universidad Camilo José Cela, Madrid
Camilo José Cela University, Madrid

Prof. Dr. Ramón Cacabelos
Director & Chairman

Programas Educativos/*Educational Programs* *Doctorado/Ph.D.*

Medicina Genómica
Genomic Medicine

Master

Biotecnología de la Salud
Health Biotechnology

Cursos y Seminarios/*Courses and Seminars*

Neurociencias/*Neuroscience*
Medicina Genómica/*Genomic Medicine*
Farmacogenómica/*Pharmacogenomics*
Técnicas de Genotipado/*Genotyping*
Biotecnología Aplicada/*Applied Biotechnology*
Productos Nutraceuticos/*Nutraceutical Products*

Proyectos de Investigación/*Research Projects*

Modelos Transgénicos/*Transgenic Models*
Silenciamiento Genético/*Gene Silencing*
Farmacogenómica/*Pharmacogenomics*
Epidemiología Genética/*Genetic Epidemiology*
Desarrollo de Vacunas/*Vaccine Development*
Desarrollo de Bioproductos/*Bioproduct Development*

Profesorado/*Staff*

Neurociencias/*Neuroscience*

R. Cacabelos
L. Canuet
I. Carrera
I. Tellado
P. Carnota

Genómica/*Genomics*

J.C. Carril
L. Fernández-Novoa

Biotecnología/*Biotechnology*

V. Lombardi
A. Garcia

Nutrición/*Nutrition*

L. Corzo
R. Alejo

Invited Professors

M. Takeda (Japan)
Y. Kubota (Japan)
G. Aliev (USA)
C. Vigo (USA)
F. Marotta (Italy)

Sedes/Address

Cátedra EuroEspes de Biotecnología y Genómica
EuroEspes Chair of Biotechnology and Genomics
Universidad Camilo José Cela
Camilo José Cela University
Castillo de Alarcón, 49
28692 Villafranca del Castillo, Madrid, Spain

Centro de Investigación Biomédica EuroEspes
EuroEspes Biomedical Research Center
Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica
Institute for CNS Disorders and Genomic Medicine
15165 Bergondo, Coruña, Spain
Tel/Phone: +34 981 780 505
catedra@euroespes.com
rcacabelos@ucjc.edu



por Ramón Cacabelos
rcacabelos@gen-t.es

Ética de Progreso en Tiempo de Crisis

Alterius non sit qui suus esse potest

(Que no sea de otro quien puede ser dueño de si mismo)

Paracelso [Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim](1493-1541)

Referente a la conducta humana, casi todo está escrito en la historia de las civilizaciones, porque las conductas, igual que las enfermedades infecciosas, se contagian de unos a otros, como decía **Francis Bacon**. Las rencillas personales, los conflictos de interés, las envidias, la pugna por el poder, el despilfarro irracional y la traición están en la sustancia de las desgracias que han afligido a la humanidad a lo largo de los tiempos. Lo único que diferencia al hombre de otras especies, supuestamente inferiores, es la capacidad de progreso científico y técnico; pero cuando el progreso tecnológico se adelanta demasiado a la posibilidad de su uso racional en beneficio de la especie, entonces surgen serios problemas; el propio progreso puede convertirse en un elemento destructivo en el plano moral, físico y emocional. Cuando una sociedad no sabe manejar ecuanímicamente su status de progreso entra en crisis. Cuando una madre de familia no es capaz de lograr un equilibrio entre autoridad, educación y gestión de recursos materiales y emocionales, se instala la inestabilidad familiar. Cuando una empresa es incapaz de crecer sin que los gastos superen a los ingresos, está cociendo su quiebra. Cuando en un mundo globalizado los extremos están muy distantes, la tormenta de la desigualdad presagia catástrofes.

Este es el escenario en el que se ha gestado la crisis actual, en la que se pretende tratar el daño económico, ignorando que el diagnóstico del problema anticipa lesiones mucho más profundas en el maltrecho organismo de nuestra sociedad. El apósito económico no va a resolver la grave crisis que afecta al sistema educativo, donde el conocimiento, el esfuerzo y la autoridad del maestro han sido infectados por el microbio de la mediocridad. Si el niño no es educado en la ética de la virtud, no se puede esperar que el joven admire y respete el valor de la sapiencia que debiera emanar del entorno académico, donde se for-



ma el espíritu de los creadores de futuro. Si la escuela no enseña los errores y los aciertos del pasado, es fácil sucumbir a un futuro sectario y errático. Invertir en educación nunca será censurable; pero el modelo educativo no puede ser doctrinario en una sociedad libre y madura. Hay que educar para la libertad, porque quien entiende la libertad practica el respeto.

Decía **Confucio** que donde hay educación no hay distinción de clases. Para **Cicerón**, la formación y la instrucción eran el verdadero alimento del alma.

La venda de la economía tampoco va a tapan la profunda herida de un mercado laboral atrapado en la gangrena de un sindicalismo decimonónico y un tejido empresarial a la defensiva; no va a simplificar el proceso de creación de empresas, cargado de burocracia estéril y desigualdad territorial; no va a acabar con la perversión de la beneficencia y el clientelismo como reserva de voto cautivo; no va a iluminar a los emprendedores para que se convenzan de que en la creatividad está el futuro, mientras luchan contra la carrera de obstáculos que les impide hacer prácticas sus ideas por falta de recursos; ni va a hacer ver a los funcionarios públicos que tienen el privilegio de ser servidores de la sociedad que les mantiene y que los cargos vitalicios son una anacronía decadente.

La crisis financiera ha destapado un modelo social en crisis que deja en muy mal lugar a políticos y banqueros, miembros de faunas que se retroalimentan en sus respectivas selvas de poder. Si irresponsabilidad compartida nos ha conducido a décadas de hipoteca en posibilidades de progreso, competitividad y bienestar, con un grave cercenamiento de la economía personal, familiar, empresarial y nacional. Si una justicia independiente no es capaz de dar un escarmiento ejemplar a quienes han gestionado fraudulentamente los recursos públicos y traicionado la confianza que otorgan las urnas, mal servicio hará la justicia a esta sociedad, también lastrada en la ejecución de las leyes que regulan la convivencia.

El empobrecimiento colectivo nos ha venido a demostrar que la salud es un bien de consumo que hay que saber administrar. La enfermedad es mucho más cara que la salud; por eso, una sociedad moderna tiene que ubicarse en claves de prevención y atención a la salud para minimizar las consecuencias de la enfermedad. Usuarios, personal sanitario, proveedores de servicios y administradores tienen que prepararse para tiempos de escasez en los que se debiera gestar un nuevo modelo de sanidad centrado en el paciente y no en la burocracia y prebendas del sistema. Es paradójico que, ante los recortes a los servicios sanitarios, en vez de protestar los usuarios, que son los que mantienen al sistema con sus cotizaciones, protesten todos los que se están beneficiando del modelo que hoy se desploma y al que han estado ordeñando irresponsablemente por décadas, desconsiderando la evidencia de que toda ubre se seca.

La crisis descompone; y cuando más necesaria es la unidad para superar las dificultades, más se agudiza la desintegración de la estructura del Estado. En esta coyuntura, la ética del momento demanda una llamada a la parte más sensible de la conciencia de los gobernantes para que tengan la altura de miras necesaria que les permita anteponer el interés de las personas a las que representan a sus intereses individuales y partidistas. En un mundo globalizado, la fragmentación territorial multiplica el gasto, reduce la eficacia, entelentece el progreso y debilita al Estado. Un Estado fuerte debe resultar de la fusión de voluntades en pos de un objetivo común. Debiera cambiar la vieja teoría de **Bakunin**, según la cual

...la salud es un bien de consumo que hay que saber administrar

todo Estado, como toda teología, supone al hombre esencialmente perverso; no debiera olvidarse la ironía de **Claude F. Bastiat** cuando decía que todo el mundo quiere vivir a expensas del Estado, ignorando que el Estado quiere vivir a expensas de todo el mun- >>

do; y sigue estando de actualidad **Demócrito** al decir que “un buen hombre puede vivir en cualquier país, porque para los virtuosos la patria es cualquier lugar”.

En esta travesía compleja, donde el modelo social se balancea de la opulencia a la pobreza, del crecimiento a la recesión, de la euforia a la apatía, de la confianza a la desilusión, la necesidad agudiza el ingenio para lo bueno y para lo malo. En tiempo de crisis se multiplican las carencias; se destapa el fino velo que camufla la debilidad; se crean relaciones de dependen-



...donde hay educación no hay distinción de clases

cia que precipitan aversiones y fantasías de independencia; se forman bandas de complicidad; se desajustan los fulcros que dan equilibrio a la balanza; el materialismo se afianza en la frugal materia, y el espiritualismo se eleva en un vuelo angelical de mística imposible. La crisis propicia la resurrección de la ideología asfixiada en el vacío de capital. Es un tiempo propicio para las contradicciones. En tiempo de crisis se revitaliza el *aliorum iudicio permulta nobis et facienda*

et non facienda et mutanda et corrigenda sunt de **Marco Tulio Cicerón** (al parecer de otros, gran cantidad de cosas deben ser hechas, omitidas, cambiadas y corregidas por nosotros). La gran paradoja es pedir a quienes son culpables del desastre que se conviertan en redentores. El verdugo no puede salvarnos la vida, porque cobra por matar. Tampoco podemos echarnos en brazos de los que practican el *peccato taciturnitatis* (pecado del silencio), porque ellos son cómplices cobardes de la gran mentira política que habla de igualdad y cultiva la asimetría.

El modelo de sociedad actual está en crisis porque hemos ido destruyendo los valores que dieron forma y sentido a este modelo sin que hayamos sido capaces de sustituirlos por valores nuevos, acordes al tiempo que nos toca vivir, fortalecidos por el compromiso y la ejemplaridad. En términos tecnológicos, los animales de tiro han sido sustituidos por tractores, la mano de obra humana por máquinas y robots, el cálculo y el funcionamiento de sistemas por ordenadores, el teléfono por cable por la telefonía móvil y por los sistemas de telecomunicaciones que inundan el ciberespacio. En términos de salud, muchas enfermedades infecciosas son curables con antibióticos, antivirales y antifúngicos; como problema de salud en las sociedades desarrolladas han sido sustituidas por enfermedades degenerativas, vasculares y cáncer, pero no hemos logrado que nuestro estilo de vida nos ayude a preservar la salud, de lo contrario no habría un 30% de obesidad, el abusivo consumo de tóxicos, la creciente contaminación medioambiental y los hábitos autodestructivos que jalonan nuestras relaciones humanas; hemos mejorado la esperanza de vida, pero no hemos sido capaces todavía de encontrar la fórmula que dignifique la vida de nuestros mayores para que disfruten de una vejez salubre y libre de discapacidad; hemos sustituido los asilos por el eufemismo de los centros geriátricos, pero no les hemos librado del halo de tristeza, soledad y aislamiento que les convierte en espectros sepulcrales; hemos sustituido a Cristo crucificado por Carl Marx o Che Guevara, Manolo Escobar por Bruce Springsteen, los poemas de Antonio Machado, Miguel Hernández o Walt Whitman por los de Bob Marley, Desmond Dekker, Marshall Bruce Mathers (Eminem) y sus colegas de Rap, Hip-Hop y Reggae, la bandera de España por la bandera de nuestra comunidad o la de la Unión Europea, Balay por Miele, Cortefiel por Cristian Dior, Maderas de Oriente por Chanel, Floyd por Hugo Boss, el ultramarinos por Mercadona, Carrefour o el Corte Inglés, la Biblia por el Hola... hemos cambiado muchas cosas externas, pero no hemos renovado el interior. Hemos llegado a creer que lo que nuestros antepasados conseguían en una vida nosotros lo podíamos conseguir en un paso o en una maniobra de éxito; nos bastaba un coche y comprábamos dos; no teníamos tiem-

po para limpiar nuestra vivienda habitual y nos empeñábamos en la compra de una casa de campo o playa; teníamos lo justo para vivir y pedíamos créditos para ir de vacaciones; éramos enanos y nos imaginábamos gigantes; éramos culturalmente justitos y nos creíamos superiores soterrados de complejos; éramos calvos y nos veíamos con melena; teníamos en el origen cierto sentido de la moralidad y nos lanzamos al desenfreno; saltamos de la realidad de un mundo en desarrollo a un universo de fantasía; incluso llegamos a creer que teníamos una democracia madura, cuando en realidad somos simples aprendices de ambición autárquica. El modelo se fue desfigurando, degradando y corrompiendo hasta perder su identidad y saltar por los aires. Lo que más llama la atención es el deterioro económico porque la quiebra nos impide seguir cambiando los elementos externos, la ornamentación de nuestro decorado existencial; y nos preocupamos por restaurar el equilibrio económico para poder subsistir; pero estamos haciendo poco por restaurar el equilibrio interior, por reengancharnos al compromiso del sacrificio y el esfuerzo que un día hicieron que hubiese brotes de prosperidad que arruinamos con nuestra soberbia, por construir una ética y una moral de progreso que nos ayude a desarrollarnos con honradez, por edificar nuevas normas de convivencia en las que tenga cabida la pluralidad, por sustituir la avaricia y la ambición patológica por códigos de conducta que premien el esfuerzo honesto y penalicen la especulación y el engaño, por profesionalizar los servicios fundamentales que dan soporte a una sociedad moderna para desarrollarse en armonía (educación, sanidad, justicia, trabajo, ciencia, tecnología, cultura, información), por mirar al futuro con humildad y esperanza, siguiendo el *allere flammam veritatis* (que alumbre la llama de la verdad).

El camino de la confrontación social alimentado por el ruido mediático lleva al cementerio de la discordia donde se perpetúa el desencuentro. Este momento requiere reflexión, concordia y acción ponderada. Decía **Friedrich Nietzsche** que el camino a todas las cosas grandes pasa por el silencio. La algarabía mediática, prisionera de las audiencias y de la compra-venta de voluntades, no contribuye a la reflexión serena sino al debate bélico; no apacigua, alborota; no educa, desinforma. Este mundo de contaminación acústica, alejado de la serenidad espiritual, necesita insonorizarse frente a la necedad, la provocación, la irritación y el estruendo mediático. Del ruido difícilmente brota la virtud. Aunque no esté de moda, “el silencio es la primera piedra del templo de la filosofía”, decía **Pitágoras**.

Si no modificamos las pautas de nuestras costumbres, saldremos en falso de ésta, e incurriremos en otra peor. Recomendaba **Immanuel Kant**: “Obra siempre de modo que tu conducta pueda servir de principio a una ley universal”.

INNOVACIÓN - SALUD - FUTURO

GENÉTICA

IDENTIFICACIÓN HUMANA

DIAGNÓSTICO PRENATAL

ENFERMEDADES
MULTIFACTORIALES

FARMACOGENÉTICA

NUTRACÉUTICA

LIOFILIZACIÓN

BIOPRODUCTOS

NUTRACÉUTICOS

BIOTECNOLOGÍA

SCREENING PRIMARIO

INMUNOLOGÍA MOLECULAR
ALERGIAS
INTOLERANCIAS

PROTEÓMICA



ebiotec



desarrollonegocio@euroespes.com



export@ebiotec.com

+34 902 103 726 | +34 981 784 848 | info@ebiotec.com | www.ebiotec.com

Ebiotec (EuroEspes Biotecnología) Polig. Ind. Bergondo, C/ Parroquia de Guisamo. Parcela A-6 Nave F, 15165 Bergondo, A Coruña



En visite officielle en Allemagne, le président de la République a annoncé la création immédiate d'une commission mixte algero-allemande. Le chef de l'Etat espère que l'Alger et Berlin ont décidé de s'efforcer en vue de renforcer les relations bilatérales. Le président a précisé, dans ce contexte, que la commission oeuvrera à soutenir ces efforts et à encourager les opérations économiques des deux pays.

Le chef de l'Etat espère que l'Alger et Berlin ont décidé de s'efforcer en vue de renforcer les relations bilatérales. Le président a précisé, dans ce contexte, que la commission oeuvrera à soutenir ces efforts et à encourager les opérations économiques des deux pays.

Le chef de l'Etat espère que l'Alger et Berlin ont décidé de s'efforcer en vue de renforcer les relations bilatérales. Le président a précisé, dans ce contexte, que la commission oeuvrera à soutenir ces efforts et à encourager les opérations économiques des deux pays.

Creatividad Comunicación Planificación